



Acta

Medica

Croatica



Vol. 67 2013.

Broj 1
Zagreb

UDC 61 • AMCREF 67 (1)

1-72 (2013)

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

DIJAGNOSTIČKI PRISTUP I LIJEČENJE IMUNE TROMBOCITOPENIJE U ODRASLOJ DOBI

SLOBODANKA OSTOJIĆ KOLONIĆ^{1,2}, MARTINA BOGELJIĆ PATEKAR¹ i VIBOR MILUNOVIĆ¹

¹Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur i

²Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Cilj ovog preglednog rada jest prikazati najnovija saznanja povezana s definicijom imune trombocitopenije u odraslih (ITP), patofiziologijom bolesti, dijagnostičkim i terapijskim postupnikom. ITP je karakterizirana brojem trombocita manjim od $100 \times 10^9/L$ te kroničnim tijekom u odsustvu neke druge bolesti koja bi mogla dovesti do smanjenja broja trombocita. Patogeneza ove bolesti temelji se na dva ključna mehanizma: destrukciji kompleksa trombocit-protutijelo i inhibiciji sazrijevanja prekursora trombocita. Dijagnoza ITP-a temelji se na isključenju drugih mogućih uzroka trombocitopenije. Odluka o početku liječenja donosi se individualno, prema broju trombocita (manji od $30 \times 10^9/L$) te rizičnim faktorima krvarenja. Okosnica prve linije terapije su kortikosteroidi. U slučaju izostanka uspjeha liječenja kortikosteroidima preporuča se primjena intravenskih imunoglobulina s brzim, ali često i kratkotrajnim odgovorom. U drugoj liniji terapije su kirurški i farmakološki pristupi. Kirurški pristup, splenektomija, karakteriziran je vrlo visokom stopom dugotrajnog odgovora. Farmakološki pristup danas znači ili primjenu agonista trombopoetina (TPO) ili rituksimaba. Agonisti TPO pokazali su se kao lijekovi s visokom stopom odgovora, no potreba za kontinuiranim davanjem i cijena donekle ograničavaju njihovu upotrebu. Iako se rituksimab često koristi u drugoj liniji liječenja, za sada ne postoje randomizirana klinička istraživanja koja bi poduprla njegovu primjenu. U bolesnika s refraktornim ITP-om liječenje je potrebno samo u bolesnika s brojem trombocita manjim od $30 \times 10^9/L$ te krvarenjem. Terapija je primjena agonista TPO, polikemoterapija, alemtuzumab te transplantacija perifernih matičnih stanica.

Ključne riječi: ITP, kortikosteroidi, IVIG, splenektomija, TPO agonisti.

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Slobodanka Ostojić Kolonić
Klinička bolnica Merkur
Zajčeva 19
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 00385(0)98-417-076; e-pošta: ostojic@net.hr

UVOD

Primarna imuna trombocitopenija (ITP) jest autoimuni poremećaj koji je obilježen smanjenjem broja trombocita ispod $100 \times 10^9/L$ bez prisustva druge bolesti koja bi mogla dovesti do pada broja trombocita. Za razliku od ITP-a dječje dobi kod kojeg dolazi do prolaznog pada trombocita i spontane remisije, pokazano je da je ITP u odraslih osoba najčešće kronične naravi s rijetkom spontanom remisijom i incidencijom od oko 3,3 bolesnika na 100.000 ljudi (1). U retrospektivnoj studiji na 225 bolesnika, koji boluju od kroničnog ITP, 87 bolesnika nije bilo potrebno liječiti te je zabilježeno samo osam spontanih remisija (2). Većina pacijenata u vrijeme postavljanja dijagnoze obično nema simptoma ili ima samo minimalno krvarenje, ali rijetke i ozbiljne komplikacije, kao što su gastrointestinalno i intracerebralno krvarenje, zahtijevaju dobro poznavanje

dijagnostičkog i terapijskog postupnika (3). U ovom preglednom članku opisuje se dijagnostički pristup i liječenje ITP-a u odraslih prema najnovijim saznanjima i preporukama vodećih svjetskih stručnjaka, pri čemu je izuzet ITP koji se pojavljuje u trudnoći.

ŠTO JE TO ITP?

Do nedavno su različite definicije ITP-a kao i različito nazivlje (idiopatska trombocitopenična purpura, imuna trombocitopenična purpura) uzrokovali svojevrsnu zbrku u kliničkom pristupu. Međunarodna radna skupina za ITP je 2009. godine predložila novi naziv - imuna trombocitopenija - te precizno definirane kriterije za dijagnozu i podjelu s obzirom na trajanje bolesti (4). Važno je naglasiti da je ITP od tada definiran bro-

jem trombocita manjim od $100 \times 10^9/L$, iako se u većini laboratorija i u svijetu i u Hrvatskoj kao donja vrijednost normalnog broja trombocita navodi $150 \times 10^9/L$. Međunarodna skupina za ITP podijelila je bolest s obzirom na trajanje:

- novodijagnosticirani (akutni) - trajanje do tri mjeseca od postavljene dijagnoze
- perzistentni - od tri do 12 mjeseci od dijagnoze
- kronični - trajanje dulje od 12 mjeseci.

Takvu definiciju ITP-a potvrdilo je i Američko hematološko društvo 2011. godine (5). Navedena podjela prema trajanju bolesti važna je zbog mogućnosti spontane remisije tijekom prve godine od postavljanja dijagnoze.

Međunarodna skupina za ITP kao i Američko hematološko društvo smatraju da se sekundarna imuna trombocitopenija javlja u sklopu neke druge bolesti. Primjeri najčešćih bolesti koji dovode do nastanka sekundarnog ITP-a navedeni su u tablici 1.

Tablica 1.

Primjeri najčešćih bolesti koje dovode do nastanka sekundarnog ITP-a

Sekundarni ITP	Bolesti
	Zarazne bolesti (virus hepatitisa C, virus humane imunodeficijencije, <i>H. pylori</i>)
	Mijeloproliferativne i limfoproliferativne bolesti Paraneoplastični sindromi
	Nasljedne bolesti (trombocitopenija s aplazijom radijusa – TAR sindrom, Gaucherova bolest)
	Autoimune bolesti (sustavni eritemski lupus, autoimuni tireoiditis)

PATOGENEZA IMUNE TROMBOCITOPENIJE

Poznata su dva mehanizma nastanka imune trombocitopenije, a to su pojačano razaranje trombocita i smanjeno stvaranje trombocita. Ranije se samo pretpostavljalo da se trombociti razaraju posredstvom protutijela preko Fc gama receptora makrofaga, ponajviše Fc γ RIIA i Fc γ RIIIA, koji se najvećim dijelom nalaze u jetri i slezeni (6). Važno je naglasiti da se ne stvara samo jedno specifično protutijelo koje se veže na trombocite nego se tijekom bolesti stvaraju različita nova protutijela. Ta protutijela nastaju tijekom razaranja trombocita kada B limfociti stvaraju nova protutijela na različite kriptične epitope. Tako je, uz klasični glikoprotein IIb/IIIa, opisan niz protutijela na različite glikoproteine kao što su GP Ib/IX, IV, i Ia/IIa (7). Ne uzrokuje svako protutijelo nastanak trombocitopenije. Poznato je da, primjerice, manje od 50% protutijela protiv glikopro-

teina IIb/IIIa ima i patogenetski potencijal pokretanja procesa uništavanja trombocita.

Stasi u svojem preglednom članku naglašava važnost drugog mehanizma nastanka ITP-a, a to je smanjeno stvaranje trombocita (8). U istraživanjima klirensa trombocita obilježenih radioaktivnim nuklidom indij-111 dokazano je smanjeno stvaranje trombocita u nešto manje od 50% bolesnika. Daljnja istraživanja *in vitro* otkrila su da je smanjenje broja megakariocita u kroničnom ITP-u posljedica pojačane apoptoze, fagocitoze, aktivacije komplementa i inhibicije sazrijevanja megakariocita, trombocitnih prekursora čime se objašnjava zastoj u trombopozezi (9). Navedena su saznanja bila presudna u razvoju novih lijekova za liječenje ITP-a.

KAKO POSTAVITI DIJAGNOZU ITP-a?

Dijagnozu ITP-a postavljamo principom isključivanja, a dijagnostički postupci su potrebni samo u bolesnika u kojih je broj trombocita ispod $100 \times 10^9/L$. Primarni ITP obično imaju zdravi pojedinci koji nemaju drugih odstupanja u nalazima periferne krvne slike.

Osnovne pretrage za dijagnostiku ITP-a prema Radnoj skupini Američkog hematološkog društva iz 2011. godine su uz detaljno ispitano anamnezu i fizikalni pregled bolesnika:

1. kompletna krvna slika
2. razmaz periferne krvi
3. određivanje krvne grupe i Rh faktora uz određivanje direktnog antiglobulinskog testa
4. radijalna imunodifuzija (RID); kvantitativno određivanje imunoglobulina u serumu
5. serologija na virus humane imunodeficijencije (HIV) i virus hepatisa C (HCV)
6. testiranje na *H. pylori* (5).

Da bi se postavilo dijagnozu citološku punkciju koštane srži prema novim smjernicama Američkog hematološkog društva nije potrebno rutinski učiniti.

Indikacije za citološku punkciju su dob iznad 60 godina, a u mlađih pacijenata pri sumnji na hematološku neoplastičnu bolest, pri generaliziranoj limfadenopatiji ili dodatnom odstupanju u hematološkim parametrima. Testiranje na antitrombocitna protutijela nije nužno učiniti jer nisu važna u donošenju odluke o liječenju. Druga imunološka testiranja (antitireoidna, antinuklearna, antifosfolipidna protutijela) nužna su samo ako se sumnja na sekundarni ITP. Potrebno je naglasiti da se pojedine zarazne bolesti često manifestiraju kao kronični ITP te se preporuča obvezno učiti

nitri serologiju na HIV i HCV te testiranje na *H. pylori* (po mogućnosti gastroskopija s biopsijom) zbog liječenja usmjerenog na primarni infektivni uzrok. Primjerice, Stasi i sur. u sistematskoj analizi učinka eradikacije *H. pylori* u osoba oboljelih od ITP-a našli su dobar terapijski odgovor u 50,3% te porast trombocita iznad $100 \times 10^9/L$ u 42,7% bolesnika (10).

KADA LIJEČITI BOLESNIKE S ITP-om?

Iako je proveden veliki broj istraživanja o tome kod kojeg bi se broja trombocita trebalo početi liječiti bolesnika, nema dovoljno dokaza koja je to granica. Odluka o početku liječenja ne smije se temeljiti samo na laboratorijskom nalazu, nego i na individualnom pristupu tim bolesnicima s ciljem ocjenjivanja mogućih rizičnih čimbenika za krvarenje (starija životna dob, postojeći komorbiditeti, npr. ulkusna i cerebrovaskularna bolest, planirani kirurški zahvati, rizik od traume, anamneza prethodnih krvarenja, stil i način života). Ako je pri postavljanju dijagnoze broj trombocita manji od $30 \times 10^9/L$, bolesnika treba početi liječiti čak i ako nema znakova krvarenja (5). Liječenje bolesnika s trombocitima između 30 i $50 \times 10^9/L$ bez znakova krvarenja treba biti prilagođeno njegovoj dobi i drugim okolnostima. Pristup liječenju neće biti isti kod 60-godišnjeg bolesnika s drugim bolestima i 24-godišnjeg nogometaša ili 19-godišnjakinje s menoragijama koje ne reagiraju na hormonsku terapiju. Bolesnike s brojem trombocita većim od $50 \times 10^9/L$ ne treba liječiti. Cilj liječenja pacijenata s ITP-om jest osigurati broj trombocita koji će u pacijenta biti dovoljno učinkovit da spriječi ozbiljna krvarenja, pri čemu ne treba težiti uspostavljanju normalnog broja trombocita (11).

KAKO LIJEČITI BOLESNIKE S ITP-om?

Lijekovi koji se upotrebljavaju u liječenju ITP-a, i u prvoj i u drugoj liniji liječenja, obično djeluju na jedan od dva mehanizma nastanka ITP-a tako da svojim učinkom ili smanjuju razaranje trombocita ili potiču stvaranje novih trombocita.

PRVA LINIJA LIJEČENJA ITP-a

Terapijske preporuke Međunarodne grupe za ITP i Američkog hematološkog društva su:

1. kortikosteroidi
2. intravenski imunoglobulini (IVIG)

3. anti-D (nije registriran u Republici Hrvatskoj) (5,12).

Kortikosteroidi

Kortikosteroidi su zlatni standard u prvoj liniji terapije. Kod većine pacijenata s ITP-om u prvoj liniji terapije započinje se oralnim liječenjem kortikosteroidima i to kontinuiranom terapijom prednizonom ili pulsним dozama deksametazona. Prednizon se uobičajeno daje u dozi od 0,5 do 2 mg/kg/dan sve dok se ne postigne odgovarajući odgovor što može potrajati i nekoliko tjedana. Optimalna duljina liječenja, u punoj terapijskoj dozi, trebala bi trajati 3-4 tjedna, do postizanja odgovora ili do nepodnošenja nuspojava kortikosteroidne terapije s odgovarajućom suportivnom terapijom (13). Odgovor na terapiju je u rasponu od 50% do 90% ovisno o duljini liječenja, ali samo 10% do 30% pacijenata postigne trajnu remisiju nakon završetka liječenja.

Ugledna talijanska hematološka skupina GIMEMA provela je dva prospektivna istraživanja u bolesnika s cikličkim davanjem pulsniх doza deksametazona (40 mg i.v. tijekom 4 dana svakih 28 dana, ukupno 4 ciklusa) (14). U multicentričnom istraživanju sudjelovalo je 95 bolesnika, od čega 51 bolesnik odrasle dobi. Ukupni odgovor na terapiju bio je visok (85%), a 60% bolesnika odrasle dobi zadržalo je dugotrajni odgovor.

U jedinom istraživanju, u kojemu je ispitivana učinkovitost različitih kortikosteroida bolesnici s ITP-om su liječeni kontinuirano prednizonom ili pulsним dozama deksametazona (15). U tom retrospektivnom istraživanju u koje je bio uključen mali broj ispitanika (N=25) nađena je bolja učinkovitost malih kontinuiraniх doza prednizona. No, kako je studija retrospektivne naravi s malim brojem ispitanika, autori smatraju da nije moguće preporučiti prednizon kao kortikosteroid izbora.

Za sada se preporuča da se odabir kortikosteroida temelji na iskustvu kliničara i željama bolesnika (kontinuirana prema pulsnoj terapiji) dok se ne objave rezultati prvog kliničkog, prospektivnog randomiziranog pokusa talijanske skupine koja ispituje učinkovitost kontinuiranog uzimanja prednizona i pulsniх doza deksametazona.

Intravenski imunoglobulini (IVIG)

Većina autora smatra da treba razmotriti terapiju intravenskim imunoglobulinima u slučaju da je kortikosteroidna terapija neučinkovita, u slučaju značajnih nuspojava kortikosteroidne terapije ili ako je potreban brzi porast broja trombocita (npr. zbog neodgodivog kirurškog zahvata) (12). Preporučeno doziranje IVIG-a jest

1,0 g/kg kao jednokratna doza uz adekvatnu premedikaciju. Višednevna shema davanja imunoglobulina više se ne preporuča. Moguća je i terapija održavanja u dozi od 0,3 do 0,4 mg/kg jednom mjesečno. Čini se da u nekih bolesnika kortikosteroidi zajedno s IVIG-om mogu imati sinergistički odgovor. Najveća prednost upotrebe IVIG-a jest brzi odgovor na terapiju, što je važno u hitnim situacijama, a negativne strane su kratko trajanje odgovora, smanjivanje odgovora opetovanom primjenom te potreba za terapijom održavanja. U Hrvatskoj, unatoč svjetskoj kliničkoj praksi, IVIG nije odobren kao prva linija terapije, nego se preporuča u slučaju refrakternosti imune trombocitopenije na kortikosteroidnu terapiju (16).

Anti-D imunoglobulin

Anti-D imunoglobulin mogao bi biti prikladan izbor liječenja u prvoj liniji terapije za Rh(D)-pozitivna bolesnika, pogotovo u slučaju potrebe za brzim porastom broja trombocita. Newman i sur. su našli da anti-D imunoglobulin ima dugotrajni odgovor koji traje prosječno mjesec dana u pacijenata koji su bolovali od akutnog ITP-a (N=27) (17). Zbog vrlo ozbiljnih nuspojava, diseminirane intravaskularne koagulopatije i hemolitičke anemije, Europska agencija za lijekove nije odobrila primjenu anti-D-imunoglobulina u ovoj indikaciji. U tijeku su klinička istraživanja s novim načinima davanja (s.c., i.m.) kako bi se smanjila toksičnost i povećala učinkovitost.

Transfuzije trombocita

Prema smjernicama Međunarodne grupe za ITP nadoknada koncentratima trombocita je ograničena zbog kratkotrajne učinkovitosti, moguće imunizacije na antigenske epitope trombocita čime se potiče nastajanje refraktorne bolesti (12). Transfuzija trombocita preporuča se u hitnim slučajevima u bolesnika koji ima po život opasno krvarenje. Preporuke prve linije terapije prikazane su u tablici 2.

DRUGA LINIJA LIJEČENJA ITP-A

Kirurški pristup - splenektomija

Splenektomija je povijesno zlatni standard u liječenju bolesnika refraktornih na kortikosteroide i imunoglobuline. Kojouuri i sur. u svojoj meta-analizi 47 serija slučajeva (N=2623) utvrdili su da je 88% bolesnika odgovorilo na terapiju (broj trombocita iznad $50 \times 10^9/L$) (18). Tijekom praćenja, 15% tih bolesnika doživjelo je relaps bolesti. Novija meta-analiza studija na 1653 bolesnika koji boluju od ITP-a pokazala je da je laparoskopna splenektomija metoda izbora u kirurškom liječenju ITP-a (19).

Bez obzira na dobar terapijski učinak splenektomije, zbog povećanog rizika od ozbiljnih infekcija u bolesnika nakon kirurškog zahvata kao i mogućnosti spontane remisije u prvoj godini liječenja, većina autora preporuča da se odluka o splenektomiji donese tek nakon godine dana od postavljene dijagnoze. Preporuča se obvezno cijepljenje protiv *N. meningitidis*, *H. influenzae* te *S. pneumoniae* (polivalentno cjepivo) mjesec dana prije ili najmanje dva tjedna prije samog zahvata (20). Ako se bolesnika ne cijepi prije splenektomije onda se svakako treba cijepiti 2 tjedna nakon zahvata. Dugotrajna se antibiotska profilaksa infektivnih komplikacija ne preporuča, ali je važno podučiti bolesnika o ozbiljnim infekcijama kao i o važnosti odlaska liječniku kod svake tjelesne temperature veće od $38^{\circ}C$ (21,22).

Farmakoterapijski pristup u drugoj liniji liječenja

Do pojave trombopoetinskih agonista najveći problem medikamentnog pristupa druge linije terapije ITP-a bio je nedostatak adekvatnih kliničkih istraživanja koji bi ponudili zadovoljavajuću razinu dokaza. Primjerice, upotreba azatioprina, odobrenog u Hrvatskoj za liječenje ITP-a refraktornog na kortikosteroide, temelji se na istraživanju provedenom na 53 bolesnika, bez zadovoljavajuće kontrolne skupine (23,24). Kompletni od-

Tablica 2.

Sažeti opis medikamentne terapije u prvoj liniji liječenja ITP-a

Prva linija terapije	Prednosti	Mane
Prednizon	Brzi odgovor, velika stopa odgovora	Nuspojave, malen broj stabilnih remisija
Deksametazon	Brzi odgovor, dugotrajni odgovor	Nuspojave, malen broj stabilnih remisija
Intravenski globulin G	Brzi odgovor, korištenje u hitnim slučajevima	Potrebno održavanje, rezistencija pri duljem davanju
Anti-D*	Brzi odgovor	Hemolitička anemija, diseminirana intravaskularna koagulacija, potrebna premedikacija

*Nije odobren u Republici Hrvatskoj niti u Europskoj uniji za ovu indikaciju.

govor je bio zabilježen u 40% ispitanika koji su trebali kontinuiranu terapiju. Ciklofosamid, lijek odobren za "progresivne autoimune bolesti" također je lijek često korišten u Hrvatskoj za liječenje ITP-a. Učinak ciklofosamida ispitan je u samo dva istraživanja s vrlo malim brojem bolesnika, a odgovor je bio 25% i 85% uz potrebu dugotrajnog uzimanja niskih doza (25-27).

Rituksimab

Iako u indikacijama za upotrebu rituksimaba u Republici Hrvatskoj, što se tiče autoimunih bolesti, stoji samo liječenje odraslih bolesnika s teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa, taj se lijek često koristi i u liječenju ITP-a. Većina objavljenih radova uključivala je malen broj ispitanika što dovodi u pitanje kvalitete rezultata. Prvi prospektivni nerandomizirani pokus uključivao je 60 bolesnika s kroničnim ITP-om (28). Bolesnici su liječeni rituksimabom (375 mg/m²) jednom tjedno četiri tjedna.

Nakon godinu dana praćenja 40% bolesnika je imalo dobar odgovor, a broj trombocita bio je veći od 150x10⁹/L. Nakon dvije godine praćenja 33% bolesnika još uvijek je imalo dobar terapijski odgovor. Pattel i sur. nedavno su objavili rezultate dugotrajnog praćenja bolesnika s ITP-om koji su odgovorili na rituksimab (29). Od 138 bolesnika 72 je bilo odraslih s trajanjem odgovora (broj trombocita veći od 50x10⁹/L) dužim od godine dana. Autori su procijenili da je dugotrajni odgovor u svih bolesnika liječenih rituksimabom u pet godina samo 21%.

Potrebna su dodatna, po mogućnosti randomizirana klinička istraživanja, da bi se odredilo učinkovitost, dozu i profil sigurnosti rituksimaba u liječenju ITP-a.

Trombopoetinski agonisti (TPO agonisti)

Poznato je da su u bolesnika s ITP-om i megakariociti, prekursori trombocita, podložni apoptozi i smanjenom stvaranju zbog protutijela protiv GPIIb-IIIa i GPIb-IX glikoproteina (30). Endogeni trombopoetin, faktor rasta trombocitne loze (TPO, prema engl. *thrombopoietin*), potiče stvaranje, sazrijevanje i inhibira apoptozu trombocita. Provedena su brojna istraživanja sinteze i primjene agonista trombopoetina, a kao rezultat tih istraživanja pojavila su se dva nova lijeka: eltrombopag i romiplostim. Ta su dva lijeka odobrile vodeće agencije za lijekove u drugoj i trećoj liniji liječenja ITP-a [31].

Eltrombopag, oralni TPO nepeptidni agonist, ispitan je u više kliničkih randomiziranih kontroliranih istra-

živanja. U multicentričnom istraživanju faze II na 118 ispitanika randomiziranih uz placebo dokazano je da se primjenom ovog TPO agonista u dozama od 50 i 75 mg postiže broj trombocita veći od 50x10⁹/L u 81% bolesnika (32). Nađeno je i smanjenje učestalosti krvarenja. Najveća studija RAISE na 197 ispitanika u trajanju od šest mjeseci dokazala je da se eltrombopagom postiže zadovoljavajući terapijski učinak u čak 79% bolesnika (33). Eltrombopag može biti hepatotoksičan i može uzrokovati prolazno povećanje vrijednosti jetrenih enzima i bilirubina, kao i portalnu trombozu u bolesnika s prijašnjim oštećenjem jetre. Prednost eltrombopaga je da ga pacijenti uzimaju peroralno, a nedostatak je što ga valja uzimati kontinuirano kako bi se održalo broj trombocita.

Drugi TPO agonist je Fc fuzijski peptid romiplostim. Za razliku od eltrombopaga primjenjuje se supkutano jednom tjedno. Kuter i sur. su dokazali njegovom primjenom u 42 splenektomirana i 42 nesplenektomirana bolesnika u trajanju od osam mjeseci, postizanje zadovoljavajućeg terapijskog učinka u 50% bolesnika naspram 2% bolesnika u placebo skupini (34). Drugi klinički pokus faze IIIb uključivao je 234 nesplenektomirana bolesnika, a uspoređivalo se učinkovitost romiplostima u odnosu na standardnu medicinsku skrb u trajanju od 52 tjedana (35). Potreba za splenektomijom u skupini bolesnika koji su uzimali romiplostim (9%) bila je značajno manja nego u kontrolnoj skupini (36%) kao i stopa neuspjeha liječenja. Jedina moguća značajna toksičnost vezana uz romiplostim je nakupljanje retikulina u koštanoj srži, ali za sada nije dokazana klinička značajnost te nuspojave (36).

TPO agonisti su značajna novost u liječenju ITP-a. Prvi su lijekovi koji su zadovoljili stroge uvjete randomiziranih kliničkih istraživanja te su jedina prava alternativa kirurškom pristupu druge linije terapije. Njihova je primjena pokazala da značajno smanjuju klinički značajne epizode krvarenja te potrebu za istodobnom primjenom drugih lijekova uz prihvatljiv profil toksičnosti. Oba lijeka registrirana su u Republici Hrvatskoj za navedenu indikaciju, ali nisu uvršteni na Listu lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Najveće mane ovih lijekova su potreba za kontinuiranim davanjem kako bi se održalo željenu razinu trombocita te cijena (porast troškova liječenja prema godini dana dobivene kvalitete života u nesplenektomiranih bolesnika iznosi prema procjeni Nacionalnog instituta za kliničku izvrsnost Ujedinjenog Kraljevstva-NICE) £111.989 za eltrombopag, odnosno £31.601 za romiplostim (37,38).

TPO agoniste preporučuju Američko hematološko društvo i Međunarodna skupina za ITP za upotrebu u drugoj i trećoj liniji terapije (5,12).

Nedoumice oko druge linije terapije: splenektomija ili farmakoterapija

Prema navedenim podacima, splenektomija je i dalje, prema mišljenju autora, optimalan način liječenja u bolesnika mlađe životne dobi sa simptomatskom bolešću refraktornom na kortikosteroidnu terapiju i imunoglobuline. Prema Ghanimi i sur. razlozi u prilog splenektomije su mnogobrojni: visoka stopa odgovora, dugotrajan odgovor, manja cijena u usporedbi s farmakoterapijskim pristupom, smanjena stopa smrtnosti i komplikacija laparoskopiskim pristupom, "čuvanje" farmakoterapijskih opcija u slučaju nepostizanja odgovora (39). S modernom profilaksom stopa komplikacija infektivnih i tromboembolijskih zahvata je smanjena. U bolesnika starijih od 50 godina te u bolesnika s komorbiditetima ili rizicima za embolijske događaje potrebno je ponuditi TPO agoniste.

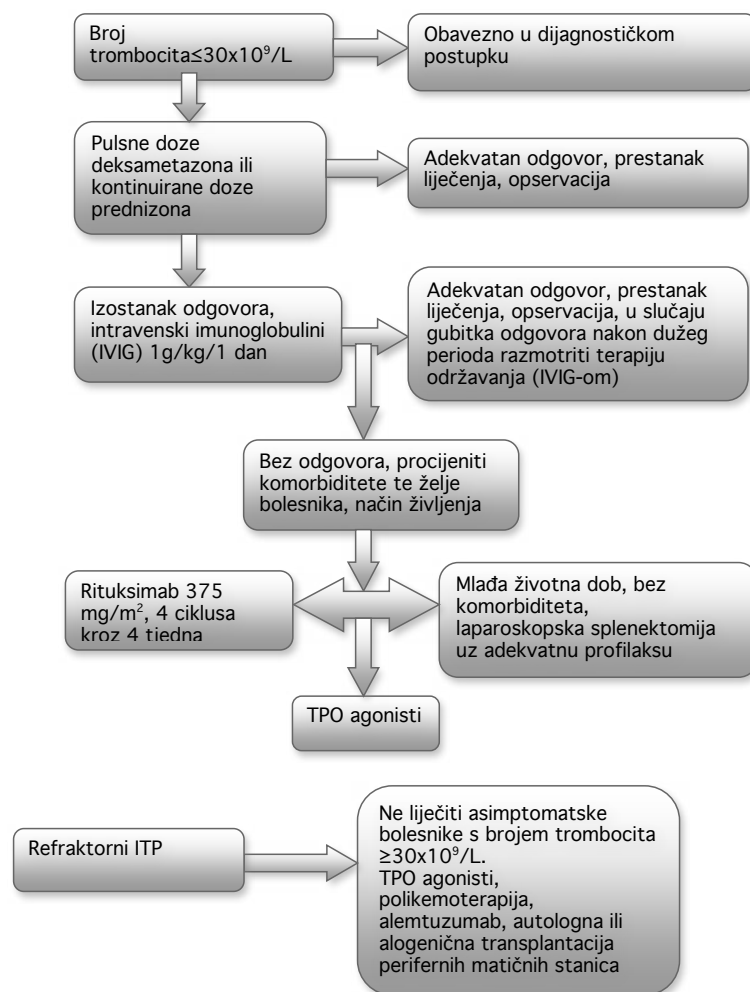
Kratki sažetak druge linije terapije prikazan je u tablici 3.

REFRAKTORNI ITP

Oko 5% pacijenata s ITP-om ima kronični refraktorni oblik koji se definira kao neuspjeh da broj trombocita bude dugotrajno veći od $20 \times 10^9/L$. Iako mnogi pacijenti mogu godinama imati niske vrijednosti trombocita (manje od $20 \times 10^9/L$) bez ozbiljnog krvarenja i bez liječenja, manji broj bolesnika može imati vrlo ozbiljna krvarenja često nakon infekcije ili slučajne traume (40-42). Većina autora smatra da ne treba liječiti asimptomatske pacijente koji imaju broj trombocita veći od $30 \times 10^9/L$ (5). Prema preporuci Međunarodne skupine za imunu trombocitopeniju potrebno je pažljivo procijeniti rizik od krvarenja te štetu od moguće terapije. Predlažu ili TPO agoniste ili polikemoterapiju ili primjenu alemtuzumaba kao i autolognu ili alogeničnu transplantaciju perifernih matičnih stanica (12). Prema dosadašnjim spoznajama čini se da je upravo primjena TPO agonista terapija izbora u ovom obli-

ku ITP-a, a primjena tih lijekova u tih bolesnika treba biti dugotrajna. Poznato je da se romiplostim može primjenjivati i do 4 godine bez gubitka učinkovitosti i bez povećanja toksičnosti (43).

Na sl. 1. sažeto je prikazan algoritam liječenja imune trombocitopenije.



Sl. 1. Algoritam liječenja imune trombocitopenije

Tablica 3.
 Sažeti opis terapije u drugoj liniji liječenja ITP-a

Druga linija terapija	Prednosti	Mane
Rituksimab	Visoka stopa odgovora	Relativno malen postotak dugotrajnih remisija, nedostatak kliničkih pokusa, cijena, "off label" upotreba
Splenektomija	Visoka stopa odgovora, malen broj relapsa, mala cijena	Češće komplikacije i manja učinkovitost u starijoj dobi, invazivnost, moguće infektivne i tromboembolijske komplikacije
TPO agonisti: eltrombopag i romiplostim	Visoka stopa odgovora, malena toksičnost, brz odgovor, ne postoji rezistencija pri dugotrajnoj upotrebi	Potrebna terapija održavanja, nepoznato značenje nakupljanja retikulina u koštanoj srži (romiplostim), hepatotoksičnost (eltrombopag), cijena

ZAKLJUČAK

U ovom su preglednom radu prikazane novosti u dijagnostičkom i terapijskom pristupu bolesnicima s ITP-om. Kao što je naglašeno, ITP u odraslih ima drugačiji tijek nego u dječjoj dobi odnosno manifestira se kao kronična bolest s povećanim mortalitetom. Dijagnostici ITP-a treba pristupiti pažljivo kako bi se isključilo druge moguće uzroke trombocitopenije.

Odluka o početku liječenja donosi se individualno na temelju broja trombocita (manji od $30 \times 10^9/L$) te procjeni rizika za nastanak krvarenja, željama bolesnika i načinu života. U prvoj su liniji kortikosteroidi, i to ili nekoliko ciklusa pulsni doza deksametazona ili kontinuirana primjena prednizona. U slučaju neuspjeha kortikosteroidne terapije preporuča se primjena intravenskih imunoglobulina (1 g/kg/dan).

U slučaju neuspjeha odgovora na prvu liniju terapije potrebno je odabrati između invazivnog kirurškog pristupa (laparoskopske splenektomije) ili farmakološkog pristupa. Splenektomiju, uz adekvatnu tromboprofilaksu i infektivnu profilaksu, treba ponuditi mlađim bolesnicima bez komorbiditeta zbog visokih stopa dugotrajnog odgovora i malih stopa relapsa. Preporučljivo je odluku o splenektomiji odgoditi do prve godine od početka liječenja zbog moguće spontane remisije. Ako je splenektomija kontraindicirana, pogotovo u bolesnika starije životne dobi, potrebno je te bolesnike liječiti jednim od TPO agonista ili rituksimabom. Za razliku od rituksimaba, čija učinkovitost u ITP-u još nije potvrđena u većim kliničkim randomiziranim ispitivanjima, TPO agonisti, eltrombopag i romiplostim, su adekvatna i sigurna opcija liječenja s visokim stopama odgovora. Liječenje bolesnika s refraktornim ITP-om ne preporuča se kod asimptomatskih bolesnika s brojem trombocita većim od $30 \times 10^9/L$. Za bolesnike s nižim brojem trombocita i epizodama krvarenja preporučaju se TPO agonisti, polikemoterapija, alemtuzumab pa i transplantacija perifernih matičnih stanica.

LITERATURA

1. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010; 85:174-80.
2. Stasi R, Stipa E, Masi M i sur. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995; 98: 436-42.
3. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000; 160:1630-8.

4. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T i sur. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113: 2386-2393.
5. Neunert C, Lim W, Crowther M i sur. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 4190-207.
6. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346: 995-1008.
7. He R, Reid DM, Jones CE, Shulman NR. Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1994; 83:1024-32.
8. Stasi R. Pathophysiology and therapeutic options in primary immune thrombocytopenia. *Blood Transfus* 2011; 9: 262-73.
9. Chang M, Nakagawa PA, Williams SA i sur. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood* 2003; 102: 887-95.
10. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB i sur. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009; 113: 1231-40.
11. Tolti LJ, Arnold DM. Pathophysiology and management of chronic immune thrombocytopenia: focusing on what matters. *Br J Haematol* 2011; 152:52.
12. Provan D, Stasi R, Newland AC i sur. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168-86.
13. Stasi R, Provan D. Management of immune thrombocytopenic purpura in adults. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:504-22.
14. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S i sur. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* 2007; 109: 1401-7.
15. Nakazaki K, Hosoi M, Hangaishi A, Ichikawa M, Nannya Y, Kurokawa M. Comparison between pulsed high-dose dexamethasone and daily corticosteroid therapy for adult primary immune thrombocytopenia: a retrospective study. *Am J Hematol* 2010; 85: 174-80.
16. Agencija za lijekove i medicinske proizvode Kiović. Sažetak opisa svojstava lijeka. 2012. Dostupno na URL adresi <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-09-02-347.pdf>. Datum preuzimanja informacije 14.4.2012.
17. Newman GC, Novoa MV, Fodero EM, Lesser ML, Woloski BM, Bussell JB. A dose of 75 microg/kg/d of i.v. anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 microg/kg/d in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001; 112: 1076-8.
18. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004; 104: 2623-34.

19. Mikhael J, Northridge K, Lindquist K, Kessler C, Deuson R, Danese M. Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: a systematic review. *Am J Hematol* 2009; 84: 743-8.
20. Davies JM, Barnes R, Milligan D i sur. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med* 2002; 2: 440-3.
21. Kyaw MH, Holmes EM, Chalmers J, Jones IG, Campbell H. A survey of vaccine coverage and antibiotic prophylaxis in splenectomised patients in Scotland. *J Clin Pathol* 2002; 55: 4724.
22. Newland A, Provan D, Myint S. Preventing severe infection after splenectomy. *BMJ* 2005; 331:417-8.
23. Quiquandon I, Fenaux P, Caulier MT i sur. Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases. *Br J Haematol* 1990; 74: 223-8.
24. Agencija za lijekove i medicinske proizvode Imuran Sažetak opisa svojstava lijeka. 2012 Dostupno na URL adresi <http://www.almp.hr/?ln=hr&w=lijekovi&d=opsirnije&id=6303>. Datum preuzimanja informacije 14.4.2012
25. Agencija za lijekove i medicinske proizvode Endoxan Sažetak opisa svojstava lijeka 2012 Dostupno na URL adresi <http://www.almp.hr/?ln=hr&w=lijekovi&d=opsirnije&id=3334>. Datum preuzimanja informacije 14.12.2012
26. Verlin M, Laros RK Jr, Penner JA. Treatment of refractory thrombocytopenic purpura with cyclophosphamide. *Am J Hematol* 1976; 1: 97-104.
27. Reiner A, Gernsheimer T, Slichter SJ. Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1995; 85: 351-8.
28. Godeau B, Porcher R, Fain O i sur. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multi-center phase 2 study. *Blood* 2008; 112: 999-1004.
29. Patel VL, Mahévas M, Lee SY i sur. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012; 119: 5989-95.
30. McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 1995; 85: 351-8.
31. Kuter DJ. Biology and chemistry of thrombopoietic agents. *Semin Hematol* 2010; 47: 243-8.
32. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN i sur. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007; 357: 2237-47.
33. Cheng G, Saleh MN, Marcher C i sur. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011; 377: 393-402.
34. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM i sur. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 395-403.
35. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R i sur. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2010; 363: 1889-99.
36. Khellaf M, Michel M, Quittet P i sur. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood* 2011; 118: 4338-45.
37. National institute for clinical and health excellence. Eltrombopag for the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura Dostupno na url adresi <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12025/50768/50768.pdf>
Datum preuzimanja informacije 14.12.2012
38. National institute for clinical and health excellence. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12027/53541/53541.pdf>
Datum preuzimanja informacije 14.12.2012
39. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia (ITP): the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood* 2012; 120: 960-9.
40. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991; 77: 31-3.
41. Bourgeois E, Caulier MT, Delarozee C, Brouillard M, Bauters F, Fenaux P. Long-term follow-up of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura refractory to splenectomy: a prospective analysis. *Br J Haematol* 2003; 120: 1079-88.
42. McMillan R, Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood* 2004; 104: 956-60.
43. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V i sur. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009; 113: 2161-71.

S U M M A R Y

DIAGNOSTIC APPROACH AND TREATMENT OF IMMUNE THROMBOCYTOPENIA IN ADULTS

S. OSTOJIĆ KOLONIĆ^{1,2}, M. BOGELJIĆ PATEKAR¹ AND V. MILUNOVIĆ¹

¹*Department of Hematology, University Department of Medicine, Merkur University Hospital and*

²*School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia*

The aim of this review is to provide the Croatian medical public with novel insights into the definition, pathogenesis, diagnostic algorithms and treatment approaches to immune thrombocytopenia (ITP) in adults. Recently, primary ITP has been uniformly defined as an autoimmune disorder characterized by an isolated platelet count lower than $100 \times 10^9/L$ without preexisting disease or conditions, which could lead to thrombocytopenia. The recognition of primary and secondary ITP is important because they require different treatment strategies. In secondary ITP, therapeutic approach oriented towards the underlying disorder. Unlike childhood onset ITP, which is a self-limited condition with high rates of spontaneous remissions, adulthood onset ITP usually has chronic course. Previously, the pathogenesis of ITP was considered to be immune mediated destruction of platelets in liver and spleen, while recent findings have shown a novel pathophysiological pathway based on the inhibition of thrombopoiesis, leading to novel treatment approaches. The diagnosis of ITP is based on exclusion of the possible underlying causes of thrombocytopenia and consists of simple diagnostic procedures. The decision to treat ITP should be based individually: platelets count (lower than $30 \times 10^9/L$), various bleeding risk factors and patient's preference. The use of corticosteroids is the mainstay of first line therapy. Two most commonly used corticosteroids are prednisone and dexamethasone. Prednisone is administered continuously, while dexamethasone is applied in cycles. Due to the lack of randomized clinical trials, it is not possible to recommend certain class of corticosteroid therapy. Another two agents used as first line therapy in case of corticosteroid refractoriness or the need of rapid platelet elevation, are intravenous immunoglobulins and anti-D immunoglobulin (anti-D is not approved in Europe). They are characterized by rapid onset of platelet recovery and low long-term remission rates.

Until recently, splenectomy, with adequate infectious and thromboprophylaxis, was the therapy of choice in patients who did not respond to corticosteroids due to high long-term remission rates and low relapse rates. This procedure can be offered to a younger patient without significant comorbidities after the first year of ITP duration. With advances in the understanding of ITP pathogenesis, a new class of drug has been established: thrombopoietin agonists (TPO). Eltrombopag and romiplostim, the TPO agonists currently approved for the management of ITP in patients who failed the first line therapy and are not suitable for splenectomy, are only two agents that have shown benefits in large clinical randomized trials. They are characterized by a high response rate and appropriate safety profile, but the need for continuous use, a high relapse rate after therapy withdrawal, and price limit their use in everyday practice. TPO agonists represent an appropriate treatment choice in patients who have relapse after splenectomy. Another agent, often used in everyday clinical practice, is rituximab with high response and relapse rates. Its use is based on small studies, and due to the lack of clinical randomized controlled trials, rituximab is not approved by the leading medical agencies for this indication.

As shown in this review article, our understanding and therapy for ITP has improved, but further research is needed to implement evidence-based therapy in clinical practice.

Key words: immune thrombocytopenia, glucocorticoids, intravenous immunoglobulins, romiplostim, eltrombopag, splenectomy

KVALITETA ŽIVOTA PACIJENATA SA SRČANOM INSUFICIJENCIJOM

SADAT KURTALIĆ, NERMINA KURTALIĆ¹, FAHIR BARAKOVIĆ²,
NEHRA MOSOROVIĆ³ i JASMINA BOŠNJIĆ⁴

*Odjel za interne bolesti, ¹Odjel za dermatovenerologiju, Kantonalna bolnica "Dr. Irfan Ljubijankić", Bihać;
²Klinika za interne bolesti, Univerzitetsko-klinički centar Tuzla, Tuzla; ³Služba medicine rada,
Dom zdravlja Lukavac, Lukavac i ⁴Klinika za plućne bolesti, Univerzitetsko-klinički centar Tuzla, Tuzla,
Bosna i Hercegovina*

Srčana insuficijencija zahtijeva od oboljelih svakodnevnu odgovornost i brigu za svoje zdravlje pridržavanjem raznih uputa u okviru svakodnevnog života. Poboljšanje kvalitete života je značajno s obzirom na činjenicu da je prognoza srčane insuficijencije lošija nego kod karcinoma dojke ili prostate. Cilj istraživanja bio je ocijeniti kvalitetu života oboljelih od srčane insuficijencije primjenom SF-36 i Minnesota upitnika te utvrditi značenje primjene Framinghamskih kriterija kao prediktora vrijednosti SF-36 i Minnesota upitnika. Presječnom studijom analizirana je kvaliteta života 120 ispitanika oboljelih od srčane insuficijencije, podijeljenih u 4 skupine prema klasifikaciji NYHA. Kontrolnu skupinu činilo je 30 ispitanika koji ne boluju od srčane insuficijencije. Za potvrdu već postavljene dijagnoze srčane insuficijencije korišteni su Framinghamski kriteriji. Procjena kvalitete života učinjena je pomoću SF-36 i Minnesota upitnika. Utjecaj srčane insuficijencije na kvalitetu života bio je u uskoj vezi s težinom kliničke slike. Utvrđena je negativna i statistički značajna korelacija između klase NYHA i parametara SF-36 skora, a pozitivna i statistički značajna korelacija s vrijednosti Minnesota skora. Broj velikih i malih Framinghamskih kriterija značajno je pozitivno korelirao s vrijednostima Minnesota skora, dok je sa SF-36 skorom postojala negativna korelacija. Autori zaključuju da srčana insuficijencija utječe na kvalitetu života pacijenata s tom dijagnozom i u vezi je s težinom kliničke slike. Framinghamski kriteriji mogu poslužiti kao prediktori kvalitete života takvih pacijenata.

Ključne riječi: srčana insuficijencija, kvaliteta života, SF-36 upitnik, Minnesota upitnik, Framinghamski kriteriji.

Adresa za dopisivanje: Mr. med. sc. Sadat Kurtalić
Odjel za Interne bolesti
Kantonalna bolnica "Dr. Irfan Ljubijankić"
77000 Bihać, Bosna i Hercegovina
E-pošta: sadatku@gmail.com

UVOD

Srčanu insuficijenciju (SI) definira se kao sindrom koji se manifestira nemogućnošću srca da primi ili istisne krv zbog strukturnih ili funkcionalnih srčanih oštećenja (1). Najvažnije kliničke manifestacije sindroma srčane insuficijencije su gušenje s tipičnim nedostatkom zraka ili zamorom (u mirovanju ili prilikom napora) i otok gležnjeva. Dijagnoza srčane insuficijencije se postavlja na osnovi simptoma, kliničkih znakova i dodatnih dijagnostičkih postupaka. Klinička sumnja na postojanje srčane insuficijencije mora biti potvrđena određenim ispitivanjima koja se posebno odnose na procjenu srčane funkcije (2). Za dijagnozu srčane insuficijencije koriste se i Framinghamski kriteriji. Da bi se postavila dijagnoza SI na osnovi tih kriterija, neophodno je postojanje najmanje jednog velikog i dvaju malih

kriterija (3). Nakon postavljene dijagnoze SI važna je i procjena težine kliničke slike. Simptomi bolesti mogu biti korišteni za klasifikaciju težine srčane insuficijencije i poslužiti kao pokazatelji učinka terapije. Danas se u svrhu klasifikacije SI koristi revidirana klasifikacija NYHA (*New York Heart Association*).

Terapijski pristup SI sastoji se od općih mjera, farmakološke terapije, primjene različitih aparata i kirurških intervencija. Ove metode, uz poštovanje individualnog pristupa svakom bolesniku, podrazumjevaju utjecaj na prevenciju, morbiditet i mortalitet. Primarni cilj liječenja oboljelih sa srčanom insuficijencijom je produženje životnog vijeka i poboljšanje kvalitete života. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji kvaliteta života definira se kao percepcija uloge pojedinca u kontekstu kulture i vrijednosti u kojima živi te u odnosu na nje-

gove ciljeve, očekivanja, standarde i preokupacije. Radi se o složenom konceptu koji uključuje fizičko zdravlje, psihološko stanje osobe, stupanj samostalnosti, socijalne odnose, osobne stavove i odnos prema bitnim obilježjima okoline (4). Srčana insuficijencija zahtijeva od oboljelih svakodnevnu odgovornost i brigu za svoje zdravlje pridržavanjem raznih uputa u okviru svakodnevnog života: uzimanje preporučene terapije, umjereni fizički trening, ograničenje soli i masnoća u ishrani, ograničenje unosa tekućine, zabrana alkoholnih pića, zabrana pušenja i učestale kontrole kardiologa (5). Poboljšanje kvalitete života je značajno s obzirom na činjenicu da je prognoza srčane insuficijencije lošija nego kod karcinoma dojke ili prostate (6). Rutinske primjene testova za ispitivanje kvalitete života mogu pomoći da se identificiraju promjene koje trebaju dodatnu pomoć u poboljšanju kvalitete života oboljelih od SI (7).

Cilj istraživanja bio je utvrditi kvalitetu života oboljelih od srčane insuficijencije primjenom SF-36 i Minnesota upitnika, te utvrditi značenje primjene Framinghamskih kriterija kao prediktora vrijednosti navedenih upitnika.

ISPITANICI I METODE

Presječnom studijom analiza je temeljena na populaciji pacijenata s ranije postavljenom dijagnozom srčane insuficijencije, a koji su bolnički i ambulantno liječeni u Klinici za interne bolesti JZU Univerzitetsko kliničkog centra u Tuzli, Bosna i Hercegovina. Analizirano je 120 ispitanika oboljelih od srčane insuficijencije, svih dobnih skupina, oba spola. Prilikom odabira ispitanika korišteni su Framinghamski kriteriji za potvrdu već postavljene dijagnoze SI (tablica 1). Pacijenti su podijeljeni u 4 skupine prema klasifikaciji srčane insuficijencije NYHA (tablica 2). Kontrolnu skupinu činilo je 30 ispitanika koji ne boluju od srčane insuficijencije, svih dobnih skupina, oba spola. Iz studije su isključeni pacijenti koji osim srčane insuficijencije imaju dijagnostičiranu psihijatrijsku, malignu ili neku drugu težu bolest koja može značajno utjecati na kvalitetu života. Procjena kvalitete života učinjena je pomoću SF-36 i Minnesota upitnika. SF-36 upitnik zdravstvenog statusa sastoji se iz 36 pitanja (8) svrstanih u osam dimenzija: fizičko funkcioniranje, ograničenje zbog fizičkih poteškoća, ograničenja zbog emocionalnih poteškoća, socijalno funkcioniranje, duševno zdravlje, vitalnost i energija, tjelesni bolovi, percepcija općeg zdravlja. Ovih je osam područja grupirano u dvije dimenzije: fizičko i mentalno zdravlje. Ukupni skor izračunavan je putem mikrokomputerskog programa (SF-36.EXE) i iznosi 0-100, odnosno lošu do odličnu kvalitetu života (9). Upitnik je popunjavao ispitivač.

Upitnik "Minnesota - život sa srčanim zatajenjem" (10) sastoji se iz fizičke i mentalne dimenzije. Sastoji se od 21 pitanja koja ispituju koliko je srčana slabost utjecala na kvalitetu života oboljelih tokom posljednjih mjesec dana (4 tjedna). Ispitanici su odgovarali na pitanja zao kruživanjem ponuđenih odgovora bodovanih od 0 do 5 da bi pokazali koliki je bio utjecaj bolesti na kvalitetu života. Odgovori za svako od 21 pitanja su zbrojeni.

Tablica 1.

Framinghamski kriteriji za dijagnozu srčane insuficijencije

Veliki kriteriji	paroksizmalna noćna dispneja, distenzija vena vrata, kreptacije na plućima, kardiomegalija, akutni plućni edem, S3 galop, povišen venski pritisak (>16 cm H ₂ O), pozitivan hepatjugularni refluks
Mali kriteriji	edem ekstremiteta, noćni kašalj, dispneja na napor, hepatomegalija, pleuralni izljev, vitalni kapacitet smanjen za 1/3 od normalnog, tahikardija (>120/min)
Veliki ili mali kriteriji	gubitak težine >4,5 kg tokom terapije duže od 5 dana

Tablica 2.

Klasifikacija srčane insuficijencije NYHA

Skupina	Funkcionalna klasifikacija I-IV
NYHA I	Srčana bolest bez fizičkog ograničenja, svakodnevna aktivnost ne izaziva neodgovarajući umor, aritmiju, nedostatak zraka ili anginu pektoris.
NYHA II	Srčana insuficijencija uz malo ograničenje fizičkog kapaciteta. Nema tegoba u mirovanju, svakodnevno opterećenje izaziva umor, aritmiju, nedostatak zraka ili anginu pektoris.
NYHA III	Srčana insuficijencija uz viši stupanj ograničenja fizičkog kapaciteta. Nema tegoba u mirovanju, mali napor izaziva umor, aritmije, nedostatak zraka ili anginu pektoris.
NYHA IV	Tegobe u mirovanju.

NYHA - New York Heart Association

Statistička analiza

Statistička obrada napravljena je u programskom paketu SPSS 18.0 (Chicago, IL, USA). Napravljene su osnovni testovi deskriptivne statistike s prikazom mjera centralne tendencije i disperzije. Učinjeno je testiranje svake varijable za pripadnost normalnoj distribuciji koristeći Kolmogorov-Smirnoff test. Kvantitativne varijable su uspoređene jednosmjernim ANOVA testom tamo gdje su bile raspoređene po normalnoj raspodjeli. Za varijable koje se nisu raspoređivale po normalnoj raspodjeli korištena je neparametrijska alternativa – Kruskal-Wallisov test. Kategorijske varijable su analizirane χ^2 -testom. Testiranje značajnosti povezanosti

između varijabli učinjeno je Spearmanovom neparametrijskom korelacijom. Univarijatna i multivarijatna linearna regresijska analiza korištena je za testiranje prediktivnog potencijala velikih i malih Framinghamskih kriterija na vrijednosti SF-36 i Minnesota skora. Svi statistički testovi su rađeni na razini statističke vjerojatnosti od 95% ($p < 0,05$).

REZULTATI

U ispitivanoj skupini od 150 ispitanika bilo je 76 (51%) ispitanika muškog, a 74 (49%) ženskog spola podijeljenih u 4 skupine NYHA po 30 ispitanika (20,0%), te jednu kontrolnu skupinu od 30 (20,0%) ispitanika. Analizom spolne zastupljenosti ispitanika unutar ispitivanih skupina, u kontrolnoj je skupini bila podjednaka zastupljenost muškaraca i žena, u NYHA I muškarci su bili manje zastupljeni (43,3%) u odnosu na žene (56,7%), dok je u NYHA II klasi zastupljenost bila obrnuta, u NYHA III klasi zastupljenost žena (53,3%) bila je veća u odnosu na muškarce (46,7%), a u NYHA IV klasi su rezultati bili identični spolnoj distribuciji NYHA II klase. Nije nađena statistički značajna razlika u spolnoj zastupljenosti ($\chi^2=1,70$; $df=4$; $p=0,79$) između ispitivanih skupina. Analizirana je distribucija ispitanika prema dobi i najzastupljenija je bila dobna skupina od 71 do 75 godina (22,3%), dok su najmanje zastupljeni bili ispitanici u dobi od 41 do 45 godina (3,1%) i ispitanici preko 80 godina (3,8%). Prosječne vrijednosti dobi ispitanika iznosile su: u kontrolnoj skupini 69 godina, ispitanika u NYHA I klasi 64 godine, u NYHA II klasi 66 godina, u NYHA III klasi 68 godina i u NYHA IV klasi 70 godina. Nije nađena statistički značajna razlika u dobi između ispitivanih skupina (ANOVA; $F=0,74$; $p=0,57$). Vrijednosti SF-36 skora prema spolu su se kretale u rasponu od 16 do 98,6. Prosječna vrijednost SF-36 skora kod muškaraca iznosila je 60, a kod žena 64. Nije bilo statistički signifikantne razlike u vrijednosti SF-36 skora između muških i ženskih ispitanika (Mann Whitney; $Z=1,01$; $p=0,31$). U tablici 3 prikazane su vrijednosti SF-36 skora u pacijenata sa srčanom insuficijencijom u odnosu na ispitivane skupine. Učinjena je neparametrijska korelacija između kategorija srčane insuficijencije i vrijednosti SF-36 skora ($r=0,950$, $p < 0,0001$). Kako je nađeno, postojala je veoma visoka, negativna i statistički signifikantna korelacija između klase NYHA i vrijednosti SF-36 skora.

Prosječna vrijednost Minnesota skora kod muškaraca iznosila je 2,2, a kod žena 2,1. Komparacijom vrijednosti nije nađena statistički signifikantna razlika između ispitanika muškog i ženskog spola (Mann-Whitney; $Z=1,21$; $p=0,22$). U tablici 4 prikazane su prosječne vrijednosti Minnesota skora u pacijenata oboljelih od srčane insuficijencije unutar ispitivanih skupina. Uči-

njena je neparametrijska korelacija između pripadnosti ispitivanoj skupini i vrijednosti ukupnog Minnesota skora ($r=0,931$, $p < 0,0001$). Kako je vidljivo, postojala je veoma visoka, značajna i pozitivna korelacija između srčane insuficijencije (NYHA klase) i vrijednosti Minnesota skora.

Broj velikih i malih kriterija prema Framinghamskoj klasifikaciji koreliran je s vrijednostima SF-36 i Minnesota skora. Rezultati te analize su prikazani u tablici 5. Kako je vidljivo, broj velikih i malih kriterija je značajno pozitivno korelirao s vrijednostima Minnesota skora, dok je sa SF-36 skorom postojala negativna korelacija. Učinjena korelacija nam ukazuje da s porastom broja velikih i malih Framinghamskih kriterija raste i Minnesota skor. Korelacija broja velikih i malih Framinghamskih kriterija s vrijednostima SF-36 skora nam pokazuje da se s porastom broja kriterija skor smanjuje.

Učinjena je univarijatna linearna regresijska analiza kako bi se pokazao prediktivni potencijal broja velikih i malih kriterija na ukupnu vrijednost SF-36 skora.

Tablica 3.

Prosječne vrijednosti SF-36 skora unutar ispitivanih skupina u srčanom insuficijenciji
(Kruskal-Wallis; $H_t=116,84$; $p < 0,0001$)

Skupina	Medijan	Interkvartilni raspon
Kontrolna	98,6	N/A
NYHA I	90,76	87,36-94,72
NYHA II	70,14	65,27-76,38
NYHA III	36,45	30,00-43,33
NYHA IV	25,41	21,25-29,16

Legenda: NYHA - New York Heart Association; N/A - nije primjenjivo jer su kvartilii identični medijanu

Tablica 4.

Prosječne vrijednosti Minnesota skora unutar ispitivanih skupina oboljelih od srčane insuficijencije
(Kruskal-Wallis; $H_t=113,42$; $p < 0,0001$).

Skupina	Medijan	Interkvartilni raspon
Kontrolna	0,0	N/A
NYHA I	0,47	0,28-0,57
NYHA II	1,64	1,52-2,04
NYHA III	2,99	2,76-3,23
NYHA IV	3,42	3,14-3,61

Legenda: NYHA - New York Heart Association; N/A - nije primjenjivo jer su kvartilii identični medijanu

Tablica 5.

Korelacija broja Framinghamskih kriterija oboljelih od srčane insuficijencije i vrijednosti SF-36 i Minnesota skora

		Minnesota skor	SF36
Broj velikih kriterija	Koeficijent korelacije - r	0,774	-0,790
	p-vrijednost	<0,0001	<0,0001
Broj malih kriterija	Koeficijent korelacije - r	0,671	-0,660
	p-vrijednost	<0,0001	<0,0001

Pokazano je da su oba parametra značajni prediktori vrijednosti SF-36 ($p < 0,05$). Potom je učinjena multivarijatna analiza u kojoj je potvrđen signifikantan prediktivni potencijal i broja velikih ($B = -15,23$; %95CI = -19,55 do -10,90; $p = 0,01$) i malih kriterija ($B = -4,67$; %95CI = -8,18 do -1,16; $p < 0,001$) na vrijednost SF-36 skora. Rezultati navedene analize nam ukazuju na to da svaki puta kada se npr. broj velikih kriterija poveća za 1, SF-36 skor se smanji za 15,23. Analogno tome, ako se broj malih kriterija poveća za 1, SF-36 se smanji za 4,67. Iz toga vidimo da je utjecaj broja velikih kriterija na SF-36 skor značajno veći.

Analogno tome, učinjena je i multivarijatna linearna regresijska analiza u kojoj je testirano jesu li broj malih i velikih kriterija signifikantni prediktori vrijednosti Minnesota skora. Ovdje je pokazano da su i broj malih ($B = 0,23$; %95CI = 0,07 do 0,39; $p = 0,006$) i broj velikih kriterija ($B = 0,69$; %95CI = 0,49 do 0,89; $p < 0,001$) statistički značajni prediktori kvalitete života izražene Minnesota skorom. Rezultati multivarijatne linearne regresijske analize nam ukazuju na to da svaki puta kada se npr. broj velikih kriterija poveća za 1, Minnesota skor se poveća za 0,69. Analogno tome, ako se broj malih kriterija poveća za 1, Minnesota skor se poveća za 0,23.

RASPRAVA

U našoj je studiji utjecaj srčane insuficijencije na kvalitet života bio u uskoj vezi s težinom kliničke slike. Naime, ispitanici s većom klasifikacijskom klasom NYHA imali su statistički lošiju kvalitetu života. Utvrđena je negativna i statistički značajna korelacija između klase NYHA i parametara SF-36 skora, dok razlika nije bila statistički značajna između ispitanika muškog i ženskog spola. Također, utvrđena je pozitivna i statistički značajna korelacija između klase NYHA oboljelih od srčane insuficijencije i vrijednosti Minnesota skora, dok razlika nije bila statistički značajna između ispitanika muškog i ženskog spola.

Studije drugih autora koji su koristili isti mjerni instrument za procjenu kvalitete života kao u našoj studiji, pokazale su da je kvaliteta života oboljelih od SI narušen, i da postoji značajna povezanost težine kliničkog oblika srčane insuficijencije prema NYHA klasifikaciji i kvalitete života (11). Prema Parajonu i sur (12) postoji jaka pozitivna korelacija između Minnesota skora i klasifikacijskih klasa NYHA što potvrđuju i naši rezultati.

Prilikom odabira ispitanika korišteni su Framinghamski kriteriji za potvrdu već postavljene dijagnoze SI. Kako je uočljivo, broj velikih i malih kriterija značajno je pozitivno korelirao s vrijednostima Minnesota skora, dok je sa SF-36 skorom postojala negativna korelacija. Iz toga zaključujemo da s porastom broja velikih i malih Framinghamskih kriterija dolazi do smanjenja kvalitete života mjerenih Minnesota upitnikom i SF-36 anketom. Utvrđen je statistički signifikantan prediktivni potencijal broja velikih i malih kriterija na vrijednost SF-36 i Minnesota skora, tj. da Framinghamski kriteriji mogu poslužiti kao značajni prediktori vrijednosti navedenih skorova i kvalitete života kod oboljelih od srčane insuficijencije.

ZAKLJUČAK

Srčana insuficijencija utječe na kvalitetu života pacijenata s tom dijagnozom i u vezi je s težinom kliničke slike. Primjene testova za ispitivanje kvalitete života mogu pomoći da se identificiraju promjene koje trebaju dodatnu pomoć u poboljšanju kvalitete života oboljelih od SI. Framinghamski kriteriji mogu poslužiti kao prediktori kvalitete života takvih pacijenata, odnosno mogu poslužiti kao jednostavna i brza metoda za procjenu kvalitete života u oboljelih od srčane insuficijencije. Liječnik u svakodnevnoj praksi, ambulantnim praćenjem bolesnika na osnovi anamnestičkih podataka i fizikalnog pregleda može donijeti zaključak o kvaliteti života pacijenata sa SI.

L I T E R A T U R A

1. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH i sur. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: e154-235.
2. Remme WJ, Swedberg K Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
3. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *American Heart Association. Circulation* 1993; 88: 107-15.
4. Anon. The World Health Organization Quality of Life Group. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL-BREF): Introduction, Administration, scoring and generic version of the assesment. Field trial version. Geneva: Programme on mental health, 1996.
5. Jones AM, O'Connell JE, Gray CS Living and dying with congestive heart failure: addressing the needs of older congestive heart failure patients. *Age Ageing* 2003; 32: 566-8.
6. Sanderson S ACE inhibitors in the treatment of chronic heart failure: effective and cost-effective. *Bandolier* 1994; 1: 122-7.
7. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S i sur. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart* 2002; 87: 235-41.
8. Ware JE, Sherbourne CD The MOS 36-item Short-Form health survey (SF-36). *Med Care* 1992; 30: 473-83.
9. Hays RD, Sherbourne CD, Marzel RM RAND 36-item Health Survey 1.0. Santa Monica, CA: Rand Health Sciences Program 1992.
10. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN Patients self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: Content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota living with Heart Failure questionnaire. *Heart Failure* 1987; 3: 198-209.
11. Gott M, Barnes S, Parker C i sur. Predictors of the quality of life of older people with heart failure recruited from primary care. *Age Ageing* 2006; 35: 172-7.
12. Parajon T, Lupón J, Gonzalez B i sur. Use of the Minnesota Living With Heart Failure Quality of Life Questionnaire in Spain. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 155-60.

S U M M A R Y

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH HEART FAILURE

S. KURTALIĆ, N. KURTALIĆ¹, F. BARAKOVIĆ², N. MOSOROVIĆ³ and J. BOŠNJIĆ⁴

Department of Internal Diseases, ¹Department of Dermatology, Dr. Irfan Ljubijankić Cantonal Hospital, Bihać,

²Department of Internal Diseases, Tuzla University Clinical Center, Tuzla,

³Department of Occupational Medicine, Lukavac Health Center, Lukavac, and

⁵Department of Pulmonary Diseases, Tuzla University Clinical Center, Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Objective: The objective of this work was to determine the quality of life in patients with heart failure using the SF-36 and Minnesota questionnaire and to determine the importance of applying Framingham criteria as predictors of the value of these questionnaires.

Patients and Methods: This cross-sectional study analyzed the quality of life in 120 subjects of both sexes and all age groups suffering from heart failure, according to the severity of clinical presentation. Subjects were divided into 4 equal groups according to NYHA classification of heart failure. Selection of subjects was made using the Framingham criteria for confirming already diagnosed heart failure. Control group included 30 patients not suffering from heart failure. Quality of life was assessed by use of the SF-36 and Minnesota questionnaire.

Results: In the study population of 150 subjects, there were 76 (51%) male and 74 (49%) female subjects divided into 4 NYHA groups of 30 subjects (20.0%) and control group of 30 subjects (20.0%). The analysis of within-group sex representation yielded no statistically significant difference ($\chi^2=1.70$, $df=4$; $p=0.79$). There was no statistically significant between-group age difference either (ANOVA, $F=0.74$; $p=0.57$). The values of SF-36 and Minnesota score expressed as median in the control and 4 NYHA groups were 98.6, 90.76, 70.14, 36.45 and 25.41 ($Ht=116.84$; $p<0.0001$) and 0.0, 0.47, 1.64, 2.99 and 3.42 ($Ht=113.42$; $p<0.0001$), respectively. The correlation coefficient r between heart failure NYHA classes expressed in the values of SF-36 and Minnesota score was $r=-0.950$; $p<0.0001$ and $r=0.931$; $p<0.0001$, respectively. The correlation coefficient r between the number of major and minor Framingham criteria and the values of SF-36 and Minnesota score was $r=-0.790$, -0.660 ; $p<0.0001$ and $r=0.774$, 0.671 ; $p<0.0001$, respectively.

Conclusion: The findings suggested that the quality of life in patients with heart failure was impaired and associated with the severity of clinical presentation, and that Framingham criteria could serve as significant predictors of the value of SF-36 and Minnesota scores and quality of life in patients with heart failure.

Key words: heart failure, quality of life, SF-36 questionnaire, Minnesota questionnaire, Framingham criteria

“RANI KONTAKT S PACIJENTOM” - SPLITSKI MODEL

IVANČICA PAVLIČEVIĆ

Katedra za obiteljsku medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split, Hrvatska

Na Medicinskom fakultetu u Splitu, u školskoj godini 2011./2012., uveden je predmet Kliničke i socijalne vještine za studente prve i druge godine. Tijekom 25 sati nastave socijalnih vještina studenti su boravili u mentorskim ordinacijama liječnika obiteljske medicine i odlazili u kućne obilaskе s patronažnim sestrama. Cilj uvođenja ovog predmeta bio je omogućiti studentima da već na početku studija susretnu pacijente i njihovo okruženje; vjerovali smo da će to pridonijeti povećanju poštovanja prema struci i usvajanju komunikacijskih vještina, boljem shvaćanju pacijenta te biti dodatna motivacija za nastavak studija. Na kraju petodnevne nastave studenti su napisali svoje dojmove koji otkrivaju da su takav oblik nastave dobro prihvatili i da su im očekivanja bila ispunjena. Uočili su vrijednost dobre komunikacije između liječnika i pacijenta, stekli samopouzdanje i dodatnu motivaciju za nastavak studiranja. Predmet su ocijenili korisnim i neophodnim predlažući uvođenje dodatnih sati nastave.

Ključne riječi: socijalne vještine, komunikacija, rani kontakt s pacijentom, motivacija

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

UVOD

Na Medicinskom fakultetu u Splitu, u ljetnom semestru akademske godine 2011./2012., po prvi put je održana nastava iz predmeta “Kliničke i socijalne vještine I i II” za studente prve i druge godine studijskog programa Medicina. Cilj “socijalnoga” dijela toga predmeta (25 sati) bio je omogućiti studentima prvi kontakt s pacijentom (“*early patient contact* – EPC”). Uvrštavanje toga predmeta u program nastave splitskog Medicinskog fakulteta potaknuto je pozitivnim iskustvima drugih europskih fakulteta: Maastricht, Manchester, Malmö, Ljubljana, Prag (1-5). Studijski programi do sada nisu studentima nudili dovoljne mogućnosti za stjecanje znanja i vještina iz područja komunikacije. Za uspostavljanje adekvatnog odnosa s bolesnikom ključno je dobro sporazumijevanje, koje je potrebno njegovati još od početka studija (6). Rani susret s pacijentom i njegovim okruženjem važan je, jer rani susret studenta sa zdravstvenom ustanovom i pacijentom već na početku studija medicine doprinosi povećanju poštovanja prema struci i usvajanju komunikacijskih vještina, boljem shvaćanju pacijenta i služi kao dodatna motivacija za nastavak studija (1-4).

To je prilika da studenti shvate da pacijent živi u obitelji i zajednici i da njegovo liječenje ne može teći izolirano od obitelji i zajednice. Interakcija s pacijentom zahtijeva ne samo znanje i vještine, nego i sposobnost komunikacije i osjećaj empatije. Rani kontakt s pacijentom pomaže studentima u razvoju odgovarajućih stavova prema njihovom studiranju i budućem zanimanju (7). Poboljšava se učenje, integracija teorije i prakse i pomaže prijelaz u kliničko okruženje u kasnijim godinama studiranja (2). Dolazi do ranijeg početka profesionalne socijalizacije (8-11) i usvajanja ciljeva, ponašanja i osobina koji obilježavaju medicinsku profesiju.

Naša je hipoteza bila da će studenti prve i druge godine koji dođu u kontakt s pacijentima u službenom zdravstvenom okružju - na vježbama u ordinacijama obiteljske medicine i u obilascima pacijenata s patronažnom službom - biti zadovoljni tim oblikom nastave. Naime, prve tri godine medicine oni provode na pretkliničkim predmetima, a razlog njihovog upisa na ovaj fakultet bio je rad s pacijentima. Cilj rada je analizom studentskih iskustava, stavova i prijedloga doći do odgovora treba li i dalje raditi na nastavnoj paradigmi ranog uvođenja studenata u rad s pacijentima.

ISPITANICI I METODE

Ispitanici

Na vježbama kod dva mentora (IP i ATB) u jednoj ordinaciji bilo je 16/77 (20,8%) studenata prve i 17/84 (20,2%) studenata druge godine studija medicine. Studenti druge godine nisu u prethodnoj godini imali predmet Kliničke i socijalne vještine pa su ga slušali školske godine 2011./12. Studenti su proveli tri dana na vježbama u gradskim i prigradskim ordinacijama obiteljske medicine, a dva dana u obilasku pacijenata u njihovim domovima s patronažnim sestrama. U isto vrijeme, u suprotnom turnusu, pohađali su vježbe iz predmeta "Kliničke vještine" u laboratoriju kliničkih vještina. Na završetku vježbi studenti su zamoljeni da napišu svoje dojmove, razmišljanja i prijedloge o protekloj nastavi dijela predmeta "Socijalne vještine", što je učinio 31 student (93,93%, 2 studenta nisu predala svoje zapise).

Cilj i organizacija predmeta

Cilj ovog predmeta bio je omogućiti studentima prvi kontakt s pacijentom i pokazati im osnove komunikacije na relaciji liječnik-bolesnik. U planiranju nastave pomogli su nam savjetima kolege s Katedre za obiteljsku medicinu Medicinskog fakulteta u Ljubljani (6).

Vježbe u ordinaciji. Studenti su boravili u mentorskim ordinacijama obiteljske medicine u skupinama od po četiri. Prvog dana mentori su ih upoznali s organizacijom i načinom rada ordinacije, a zatim im objasnili važnost komunikacije i kako voditi razgovor s pacijentom. Pod nadzorom mentora studenti su među sobom vježbali komunikaciju metodom "igranja uloga". Zatim su promatrali rad u ordinaciji, a krajem radnog vremena u razgovoru s mentorom postavljali pitanja o svemu što ih je zanimalo. Drugog i trećeg dana studenti su se i sami, na poticaj mentora, uključili u razgovor s pacijentima, u onim slučajevima gdje je to bilo moguće.

Vježbe s patronažnom sestrom. Svaki je student proveo dva dana u kućnim posjetama s patronažnom sestrom polivalentnog smjera. Taj je obilazak obuhvaćao starije, teško pokretne ili nepokretne bolesnike te trudnice i roditelje.

Kvalitativna analiza

Analiziran je 31 studentski zapis metodom kvalitativne analize. Kvalitativna istraživanja u društvenim znanostima imaju dugu tradiciju a njihova se popularnost proteklih desetljeća povećala i u drugim disciplinama, osobito onima koje su orijentirane na praksu, poput

obrazovanja, socijalnog rada i sestrinstva (12). Ti su zapisi bili nestrukturirani, pisani u slobodnom obliku. Višekratnim iščitavanjem analitičara (IP) raspoznate su ključne ideje i teme koje se ponavljaju, izdvojeno je 9 relevantnih tema, i dobiven je niz indeksnih kategorija i potkategorija. Dijelovi studentskih zapisa (rečenice ili nizovi rečenica) označeni su brojevima koji se odnose na određenu kategoriju ili potkategoriju (kodiranje). Isprva je broj kategorija kodova bio veći da bi se smanjio mogući gubitak podataka. Zatim su srodne teme povezane da bi na kraju ostalo 6 tematskih cjelina.

REZULTATI

Na kraju nastave studenti su napisali svoje dojmove o održanoj nastavi. Šest tema koje smo izdvojili bile su: 1. Komunikacija s pacijentima; 2. Osjećaj straha i uzbuđenja prije susreta s pacijentima; 3. Prva iskustva u ordinaciji; 4. Motivacija i porast samopouzdanja; 5. Vježbe izvan ordinacije. 6. Mišljenja i prijedlozi. Prikaz tema i procjena njihove važnosti za studente prikazani su na sl. 1.



Sl. 1. Prikaz tema i procjena njihove važnosti za studenta iz studentskih zapisa. Tema na bazi piramide bila je najčešće citirana, a učestalost citiranja ostalih tema prikazana je njihovom razinom na piramidi.

1. Komunikacija s pacijentima

Čini se da je studente najviše dojmila potreba primjerene komunikacije s pacijentom:

U ambulanti sam naučila o važnosti razgovora s pacijentom... Shvatio sam da je komunikacija s bolesnikom

izuzetno bitna... Uočila sam zašto je važna interakcija s pacijentom... Najviše sam spoznao važnost komunikacije s pacijentom... U tom prvom susretu shvatila sam koliko je važan razgovor liječnika s pacijentom, brižno slušanje pacijenta... Vidjela sam koliko je važno raditi na razvijanju dobre komunikacije između liječnika i pacijenta... Naučila sam malo više o komunikaciji između pacijenta i liječnika, te kako je ispravno pristupiti pacijentu kada nam dođe s nekim problemom... Shvatila sam važnost komunikacije pacijenata s liječnikom... Primjetila sam i važnost dobre komunikacije sa pacijentima... Naučili smo kako razgovarati s pacijentom i umiriti ga.

Njihov prvi susret s pacijentima pokazao je usku povezanost komunikacije i empatije:

Stvaramo empatiju prema bolesnicima, uviđamo njihove probleme i postajemo humaniji... Shvatila sam da liječnik treba biti emocionalno topla osoba koja zna izraziti ljudsku empatiju u trenucima kada su pacijenti najranjiviji... Nakon ovog iskustva shvatila sam koliko je bitna empatija i razgovor u radu s pacijentom.

2. Osjećaj straha i uzbuđenja prije susreta s pacijentima

Studenti su bili pomalo prestrašeni mogućnošću postavljanja osobnih pitanja pacijentu. S druge strane, bili su svjesni da se od njih kao studenata medicine to očekuje.

Dolazeći u ambulantu obiteljske medicine bila sam jako uzbuđena... Moj prvi dojam bio je nepoznat osjećaj što trebam reći i učiniti... Bilo mi je jako važno da pacijenti budu zadovoljni i neopterećeni našom prisutnošću... Poseban izazov za mene bio je kad sam se ja trebala obratiti pacijentima jer mi je u većini slučajeva, bez nekog posebnog razloga, bilo pomalo neugodno, jer nisam željela reći nešto pogrješno pa ih možda dovesti u neugodnu situaciju.

Studenti su pacijentima odmah predstavljeni realno, kao studenti na početku studija medicine, te su, oslobođeni velikih očekivanja pacijenata o njihovom kliničkom znanju, mogli rasterećeno razgovarati s pacijentima. Tako je uspostavljena komunikacija s pacijentima i osobljem postala opuštenija. Studenti su pokazali iznenađujuće znanje o nekim kroničnim bolestima, koje su uz pomoć mentora mogli primijeniti, dajući savjete pacijentima.

Kad sam došla u ordinaciju doktorice bila sam iznenađena prijatnošću, otvorennošću i razumijevanjem od strane doktorice i medicinske sestre... Sudjelovanje u radu ovog medicinskog tima bilo je neponovljivo iskustvo, koliko zbog izrazite profesionalnosti, toliko i zbog

simpatičnosti, vedrine, poleta i želje naših mentorica da se osjećamo kao punopravni članovi ove male zajednice... Medicinska sestra i liječnica su dale sve od sebe da bismo boravak u ambulanti iskoristili na najbolji mogući način... Smirenost, opuštenost i obiteljski ugođaj pružali su sigurnost meni kao studentu, a i pacijentima... Moj prvi susret s ambulantom je bio ugodan.

3. Prva iskustva u ordinaciji

Studenti su prvi puta došli u ordinaciju kao medicinari, a ne kao pacijenti. Bila je to važna prekretnica u njihovu profesionalnom razvoju. Kontaktirali su sa stvarnim pacijentima, umjesto izmišljenih scenarija o njihovim simptomima i bolestima po kojima su do sada učili. Dobili su priliku uočiti različitost problema s kojima pacijenti dolaze u ambulantu.

Posjetom ambulanti dobili smo mogućnost prvog pravog iskustva s pacijentima... Smatram da je izvrsno da se već na početku studija susretnemo sa stvarnim pacijentima i stvarnim situacijama u ordinaciji... Rad s pacijentima kroz odnos pacijent-liječnik mi se svidio... Promatrajući njihov rad dobila sam mjerilo za građenje sebe kao liječnice i humanista.

Na početku prvog dana boravka u ordinaciji mentor je sa studentima vježbao osnove komunikacije metodom "igranja uloga".

Cilj je bio što uspješnija simulacija razgovora između liječnika i pacijenta. Imao sam osjećaj da bi bilo lakše razgovarati s nepoznatom curom u noćnom klubu... Oči su nam bježale, a mi smo, kao ukopani stajali ispred doktorice... Studenti su bili ukočeni i kao da su se pomalo bojali opušteno komunicirati...

4. Motivacija, porast samopouzdanja

Boravak u ordinaciji obiteljske medicine, gdje su spoznali odgovornost ali i ljepotu liječničkog zanimanja, bio je za njih dodatna motivacija i potvrda pravilnog izbora životnog poziva.

Osobno, ovo iskustvo me još više zainteresiralo za medicinu... Polako je raslo naše samopouzdanje... Čitavo ovo iskustvo naučilo me da liječničku profesiju zavolim još više... Upoznavanje i promatranje rada osoba koje jednog dana i mi želimo postati, višestruko povećava našu motivaciju ponekad prigušenu troznamenkastim i četveroimenkastim brojevima stranica... Sve više imam osjećaj da sam izabrala dobar put... Moram priznati da mi se svidjelo i više nego što sam očekivala...

5. Vježbe izvan ordinacije

Kućne posjete teško pokretnim i nepokretnim bolesnicima s patronažnom sestrom bile su za studente novo iskustvo. Po prvi puta vidjeli su pacijente u stvarnim životnim uvjetima, u njihovu životnom okruženju.

Odlazak u patronažu također je vrijedan svake pohvale. Patronažna služba me oduševila... Rad sa sestrom iz patronažne službe bio je posebno zanimljiv. Slike i emocije koje nosim iz posjeta s patronažnom sestrom ne mogu se mjeriti ni s kakvim knjigama i ostalom literaturom... Jako mi se svidio oblik komunikacije i pristupa patronažnih sestara pacijentima... Kućni posjeti s patronažnom sestrom posebno su bili nabijeni emocijama jer su mi pružile uvid u svakodnevni život bolesnika...

6. Mišljenja i prijedlozi

Uz sva pozitivna iskustva koja mi je donio ovaj predmet mogu jedino zaključiti kako je bilo krajnje vrijeme da se ovako nešto uvede... Smatram da je ovaj predmet veoma koristan i motivirajući, jer preko njega nam je približena profesija koju smo izabrali kao svoj životni poziv... Jako sam sretna i zadovoljna što sam imala priliku boraviti u ambulanti. Bilo mi je zanimljivo, a povrh svega korisno... Voljela bih da smo mogli odraditi još više sati u ambulanti. Nadam se da ćemo i sljedeće godine imati priliku provesti neko vrijeme u ambulanti... Pomoglo mi je da shvatim važnost empatije i humanosti u ovom zvanju. Zbog toga ovaj kolegij smatram izrazito bitnim i neophodnim u obrazovanju budućeg liječnika... Osobno smatram da je izvrsno za mene, a i ostale kolege, da se već na drugoj godini susretnemo sa stvarnim pacijentima i stvarnim situacijama u ordinaciji... Sretna sam što mi je omogućena prilika da ovako "rano" upoznam segmente djelatnosti koja mi je već obilježila život... Smatram ideju uvođenja rada u ambulanti i s patronažnim sestrama odličnom, te se zalažem za uvođenje dodatnih sati u takav oblik rada...

RASPRAVA

Analiza dojmova o održanoj nastavi pokazala je da je studentima najvažnije bilo to što su uočili vrijednost dobre komunikacije između liječnika i pacijenta. Pacijenti nisu bili posebno probirani za ovu priliku, nego su u ordinaciju dolazili uobičajenim ritmom i s različitim problemima. U realnim uvjetima rada ambulan-te studenti su vidjeli koliko je važno brižno slušanje i empatičan pristup u razgovoru liječnika s pacijentom (13,14). Prava, iskrena komunikacija najbolji je put prema rješenoj zdravstvenog problema. Kada nema empatije između liječnika i pacijenta, pacijent se ne

osjeća sigurnim i ne razvija se povjerenje (15-18). Razvijati empatiju znači prepoznati i razumjeti sve bolesnikove emocije direktno ili indirektno izražene.

Studenti su bili oduševljeni prilikom da se već na početku studija susretnu sa stvarnim pacijentima i stvarnim situacijama. Prije dolaska u ordinaciju bili su uzbuđeni pribojavajući se kako će se pacijenti i osoblje odnositi prema njima. Međutim, već su se prvog dana uvjerali da su njihovi strahovi bili bezrazložni. Mentori su ih odmah predstavili kao kolege koje su tek na početku studija medicine i objasnili im kako će izgledati njihov boravak u ordinaciji. Rasterećeni brige da se od njih očekuje nešto što ne mogu učiniti, već sljedećeg dana opušteno su razgovarali s pacijentima. Na završetku vježbi studenti su bili ponosni na usvojene i primijenjene vještine komunikacije, svjesni da će im to pomoći u nastavi kliničkih predmeta na višim godinama studija.

Mladi kolege su pozitivno ocijenili odlazak u kućne posjete s patronažnim sestrama. Prema splitskom modelu nastave, osim boravka u ordinacijama obiteljske medicine, odlaze i u domove pacijenata. Tako se uz medicinske probleme upoznaju i sa socijalnim okruženjem i dobivaju uvid u svakodnevni život bolesnika. Znajući kako su im te obe komponente potrebne u budućem radu (9), smatrali su ove posjete vrlo korisnim. Bili su oduševljeni što su mogli primijeniti neka do sada stečena znanja a u svoje komunikacijske vještine postajali su sve sigurniji. Ukratko, iskustvo stečeno tijekom nastave predmeta "Socijalne vještine I i II", prema ocjeni studenata, za njih je bila motivacija za daljnji nastavak studija i potvrdu pravilnog izbora zanimanja.

U planiranju i izvedbi nastave ovog predmeta nismo imali vremena za detaljnije pripreme i edukaciju mentora (19). Međutim, radilo se o mentorima koji inače vode vježbe na Katedri za obiteljsku medicinu studentima šeste i djelomično četvrte godine. U pripremi vježbi služili smo se iskustvima slovenskih kolega (20). Studenti su u suprotnoj smjeni pohađali nastavu kliničkih vještina. Ovom sintezom kliničkih i socijalnih vještina, postigli smo svojevrsni sinergistički učinak u nastavi i tako povećali interes za naš predmet.

Studenti su predmet ocijenili zanimljivim, korisnim i motivirajućim i tražili su da se sljedeće godine uvedu dodatni sati. Usudujemo se zaključiti da je on dao značajan doprinos unaprjeđenju kurikuluma jer je "rani kontakt s pacijentom" već na početku studija prepoznat kao vrlo važan u medicinskoj edukaciji. Vrijedno je razmisliti da se takav ili drukčije organizirani kontakt s pacijentima uključi u nastavni program medicinskih fakulteta.

ZAKLJUČAK

Rezultati ovog istraživanja otkrili su zadovoljstvo studenata medicine zbog kontakta s pacijentima na prvoj i drugoj godini studija, čime pokazuju da bi "rani kontakt s pacijentom" trebalo uvesti barem eksperimentalno, a onda sustavno vrednovati njegove učinke i ako se pokazani trend nastavi, uključiti ga u obvezni dio programa.

Zahvala

Zahvaljujem profesorima Ani i Matku Marušić za stalnu podršku, ohrabrenje i kritičko čitanje rukopisa, a profesoru Igoru Švabu za razumijevanje i korisne savjete prilikom uvođenja ovog predmeta u nastavni program.

LITERATURA

1. Diemers AD, Dolmans DHJM, Van Santen M, Van Luijk SJ, Janssen-Noordman AMB, Scherpbier AJJA. Students' perceptions of early patient encounters in a PBL curriculum: A first evaluation of the Maastricht experience. *Med Teach* 2007; 29: 135-42.
2. Smithson S, Hart J, Wass V. Students' hopes and fears about early patient contact: Lessons to be learned about preparing and supporting students during the first year. *Med Teach* 2010; 32: e24-e30.
3. Haffling AC, Håkansson A, Hagander B. Early patient contact in primary care: a new challenge. *Med Educ* 2001; 35: 901-8.
4. Petek Šter M. Teaching communication at the Medical School in Ljubljana. *Acta Medica Academica* 2012; 41: 38-46.
5. Valkova L. First early patient contact for medical students in Prague. *Family Practice* 1997; 14: 394-6.
6. Petek Šter M, Švab I, Zalar B, Tomori M. Communication - a new subject at the Medical Faculty of Ljubljana. *Zdrav Vestn* 2011; 80: 865-72.
7. Littelwood S, Ypinazar V, Margolis SA, Scherpbier A, Spencer J, Dornan T. Early practical experience and the social responsiveness in clinical education: systematic review. *BMJ* 2005; 331: 387-91.
8. Dornan T, Bundy C. What can experience add to early medical education? Consensus survey. *BMJ* 2004; 329: 834.
9. Goldie J, Dowie A, Cotton P, Morrison J. Teaching professionalism in the early years of a medical curriculum: A qualitative study. *Med Educ* 2007; 41: 610-17.
10. Passi A, Doug M, Peile E, Thistlethwaite J, Johnson N. Developing medical professionalism in future doctors: a systematic review. *Int J Med Educ* 2010; 1: 19-29.
11. Swick HM, Szenas P, Danoff D, Whitcomb ME. Teaching professionalism in undergraduate medical education. *JAMA* 1999; 282: 830-2.
12. Sambunjak D. Mentorstvo i preporučiteljski odnos u akademskoj medicini (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2009, str. 28.
13. Pavličević I. The new curriculum for family medicine at the University of Split School of medicine. *Acta Medica Academica* 2012; 41: 26-37.
14. Mrduljaš-Đujić N, Pavličević I, Marušić A, Marušić M. Students' letters as a part of education in family medicine. *Acta Medica Academica*. 2012; 41: 52-8.
15. Shapiro J. Walking a mile in their patients' shoes: empathy and othering in medical students' education. *Philosophy, Ethics and Humanities in Medicine*. 2008; 3: 3-10.
16. Buckman R. Communication and emotions. Skills and effort are key. *BMJ* 2002; 325: 672.
17. Shapiro J, Morrison E, Boker J. Teaching empathy to first year medical students: evaluation of elective literature and medical course. *Educ Health (Abington)*. 2004; 17: 73-84.
18. Nunes P, Williams S, Bidyadhar S, Stevenson K. A study of empathy decline in students from five health disciplines during their first year of training. *IJME* 2011; 2: 12-17.
19. Hopayian K, Howe A, Dagley V. A survey of UK medical schools arrangements for early patient contact. *Med Teach* 2007; 29: 806-13.
20. Švab I, Petek Šter M. Sporazumevanje: navodila za vaje in seminar: študijsko leto 2010./2011. 1. izd. Ljubljana: Združene zdravnikov družinske medicine, 2010. Dosegljivo na <http://www.mf.uni-lj.si/kdm/1091-gradiva>

S U M M A R Y

“EARLY PATIENT CONTACT” – THE SPLIT MODEL

I. PAVLIČEVIĆ

Chair for Family Medicine, School of Medicine, University of Split, Split, Croatia

In the 2011/2012 academic year, School of Medicine in Split introduced the subject Clinical and Social Skills for 1st and 2nd year students. During the 25 hours of the 85-hour class, the students spent time in their mentors' general practice offices and made home visits with nurses. The goal of the introduction of this subject was to enable students to meet patients and their surroundings early in their studies; we believed that this would contribute to increased respect towards the profession and better absorption of communication skills, as well as better understanding of the patients and additional motivation to complete their studies. At the end of five-day class, the students wrote down their impressions, revealing that they had adjusted well to this form of the class, and that their expectations were fulfilled. They noticed the value of high-quality communication between the doctor and the patient, gained confidence, and felt more motivated to continue studying. They rated the class as useful and necessary, recommending it to last longer.

Key words: social skills, communication, early patient contact, motivation

SOCIOEKONOMSKI STATUS I RIZIČNA ZDRAVSTVENA PONAŠANJA ODRASLE HRVATSKE POPULACIJE

LETA PILIĆ i ALEKSANDAR DŽAKULA

Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Škola narodnog zdravlja "Andrija Štampar", Zagreb, Hrvatska

Dosadašnja istraživanja pokazuju vezu između niskog socioekonomskog statusa (SES) i povećanog pobola i smrtnosti. Iako je socijalna uvjetovanost rizičnih zdravstvenih ponašanja i nepovoljnih zdravstvenih ishoda u hrvatskoj literaturi istraživana, pitanja povezanosti nezdravog načina prehrane, tjelesne inaktivnosti, pušenja i prekomjerne konzumacije alkohola sa socijalnim statusom još uvijek nisu dovoljno istražena. Cilj rada je bio istražiti povezanost SES-a te nezdravog načina prehrane, tjelesne inaktivnosti, pušenja i prekomjerne konzumacije alkohola u hrvatskoj odrasloj populaciji te dolazi li do promjena u zastupljenosti rizičnih zdravstvenih ponašanja u različitim skupinama SES-a u promatranom petogodišnjem razdoblju. Korišteni su podaci dvaju ciklusa Hrvatske zdravstvene ankete (HZA), 2003. i 2008. godine, a u istraživanje je uključeno 1227 ispitanika. Analize su rađene za zdravu populaciju i kronične bolesnike, 2003., u kompletnom uzorku, ali i u zdravoj populaciji odvojeno, socijalni status statistički je značajno bio povezan s nezdravim načinom prehrane ($p < 0,001$), tjelesnom inaktivnošću ($p = 0,007$) te pušenjem ($p = 0,002$). Nezdravi način prehrane bio je najizraženiji u niskoj, pušenje u srednjoj, a tjelesna inaktivnost u visokoj skupini SES-a. Godine 2008. statistički značajna povezanost nije se zadržala za prehranu. U kroničnih bolesnika, 2003. i 2008. jedino je pušenje bilo statistički značajno povezano sa SES-om ($p < 0,001/p = 0,002$). Rezultati ukazuju kako javnozdravstvene intervencije usmjerene mijenjanju rizičnih zdravstvenih ponašanja treba u različitim socijalnim skupinama različito osmisliti.

Ključne riječi: socioekonomski status, zdravstvena ponašanja, odrasla populacija

Adresa za dopisivanje: Leta Pilić, dipl.ing.
E-pošta: leta.pilic@gmail.com

UVOD

Socijalne nejednakosti u zdravlju često su istraživa- ni fenomen u javnozdravstvenim i epidemiološkim istraživanjima. Njihova procjena temelji se na procjeni socioekonomskog statusa (SES) pojedinca ili skupine. SES je multidimenzionalni konstrukt koji se najčešće određuje obrazovanjem, prihodima i zanimanjem (1). U Velikoj Britaniji, SES se određuje sofisticiranim sustavom kodiranja pri čemu se kao indikator koristi zanimanje pojedinca (2). Osam socijalnih skupina koje proizlaze iz takvog načina kodiranja služe u izradi službenih statistika, ali i znanstvenim istraživanjima. Njemačka epidemiološka radna skupina (*Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie*) preporuča uporabu obrazovanja, zanimanja i prihoda domaćinstva pri izračunavanju indeksa iz kojeg proizlaze tri skupine SES-a: niski, srednji i visoki (3). U Hrvatskoj, međutim, još uvijek ne postoje slični sustavi pa istraživači trebaju odlučiti koje indikatore koristiti pri definiranju SES-a.

Nizak SES se povezuje s povećanim pobolom i smrtnošću (4-8). Pojedinci niskog SES-a imaju niske prihode te su suočeni sa slabijim mogućnostima profesional-

nog napredovanja i većim rizikom od nezaposlenosti. Navedeni čimbenici otežavaju pristup različitim dobrima i uslugama kao što su kvalitetna hrana ili zdravstvena skrb, što naposljetku utječe na zdravlje (9,10). Budući da su najčešće nižeg obrazovanja, teže razumiju zdravstvene poruke i usvajaju zdrava ponašanja. Upravo je u populaciji niskog SES-a uočena veća prevalencija nezdravog načina prehrane, tjelesne inaktivnosti, pušenja i prekomjernog konzumiranja alkohola (11-13). Dosadašnja istraživanja pokazuju kako zdravstvena ponašanja, kao čimbenici koji u najvećoj mjeri utječu na zdravlje, objašnjavaju od 12% do 72% socijalnih nejednakosti u zdravlju (14-19, 5).

Hrvatska literatura ukazuje na povezanost socijalnih čimbenika s nepovoljnim zdravstvenim ishodima. Nezaposlenost se pokazala prediktorom razvoja dijabetesa (20), dok je incidencija arterijske hipertenzije bila značajno viša u nisko obrazovanih žena (21). Stupanj obrazovanja, također u ženskoj populaciji, pokazao se i kao značajan prediktor razvoja debljine u razdoblju od 2003. do 2008. godine (22). Uz spomenuta, malo je istraživanja koja se bave direktnom povezanošću SES-a i zdravstvenih ponašanja, a ona koja postoje ne uzi-

maju u obzir sve spomenute indikatore SES-a, zdravstvena ponašanja kao ni zdravstveno stanje ispitanika, koje može utjecati na dobivene rezultate (23,24).

S obzirom na navedene činjenice cilj ovog rada bio je istražiti zastupljenost nezdravog načina prehrane, tjelesne inaktivnosti, pušenja i prekomjerne konzumacije alkohola u različitim skupinama SES-a odraslih ispitanika hrvatske kohortne studije te dolazi li do promjena u zastupljenosti rizičnih zdravstvenih ponašanja u različitim skupinama SES-a u promatranom petogodišnjem razdoblju. Pri definiranju SES-a koristili smo indikatore prihoda, obrazovanja i zanimanja i razlikovali nisku, srednju i visoku skupinu SES-a. Također smo istražili povezanost SES-a te pojedinačnih socijalnih varijabli sa spomenutim zdravstvenim ponašanjima, posebno u populaciji zdravih i kronično bolesnih ispitanika kako bismo dobili što vjernije rezultate.

METODE

Ispitanici

Korišteni su podaci dvaju ciklusa Hrvatske zdravstvene ankete (HZA), 2003. i 2008. godine. Detalji o regrutiranju ispitanika i protokolu istraživanja su opisani drugdje (25,26). Ukratko, u prvoj fazi istraživanja provedenoj 2003. godine sudjelovalo je 9070 ispitanika starijih od 18 godina, kojima su prikupljeni sociodemografski, antropometrijski te podaci o zdravstvenom stanju, korištenju zdravstvene službe i zdravstvenim ponašanjima: prehranbenim navikama, pušenju, tjelesnoj aktivnosti i konzumaciji alkohola. Od 9070 ispitanika 3229 ih je sudjelovalo u ponovljenom istraživanju 2008. godine. Za potrebe ovog istraživanja analizirani su podaci ispitanika koji su sudjelovali u obje faze HZA, a koji su imali potpune podatke o zdravstvenim ponašanjima, socioekonomskim pokazateljima te zdravstvenom stanju, što čini kohortu od 1227 ispitanika. Ispitanici su svrstani u dvije skupine s obzirom na zdravstveno stanje: kronični bolesnici i zdrava populacija. Kroničnim bolesnicima smatrani su ispitanici koji imaju jednu ili više od sljedećih kroničnih bolesti: dijabetes, kardiovaskularne bolesti (srčani infarkt, angina pektoris, "slabo srce"), moždani udar i rak.

Zdravstvena ponašanja

Od zdravstvenih ponašanja analizirane su prehranbene navike, tjelesna aktivnost, pušenje i konzumacija alkohola. Sva varijable definirane su kao dihotomne te opisuju postojanje ili nepostojanje rizičnog ponašanja. Nezdrav način prehrane imali su ispitanici koji su zadovoljavali barem dva od sljedećih rizika: "korište-

nje masnoća životinjskog podrijetla u pripremi hrane", "konzumacija mliječnih proizvoda s udjelom mliječne masti višim od 3,2%", "svakodnevno konzumiranje suhomesnatih proizvoda", "naknadno dosoljavanje hrane uvijek prije kušanja", odgovor na pitanje o učestalosti konzumiranja voća: "ne jedem voće" ili "povremeno jedem voće". Tjelesno inaktivnima su se smatrali ispitanici koji su zadovoljili barem tri od sljedećih uvjeta: "rad u kući, redovito korištenje javnog prijevoza ili hodanje, tj. vožnja bicikla kraća od 15 minuta na putu do posla"; "obavljanje vrlo laganog i laganog posla (uglavnom sjedeći ili hodajući)"; "tjelesna aktivnost od 30 minuta u slobodno vrijeme rjeđa od dva do tri puta tjedno" i "liječnički savjet o potrebi povećanja tjelesne aktivnosti primljen u posljednjih godinu dana". Pušačima su smatrani ispitanici koji puše svakodnevno ili su od proteklih deset godina pet godina pušili svakodnevno. Prekomjerna konzumacija alkohola definirana je kao: "konzumacija 6 ili više čaša, boca ili čašica alkohola odjednom češće od jednom mjesečno" ili "svakodnevno konzumiranje žestokih pića, vina ili piva".

Socijalna obilježja

Socijalna obilježja promatrana istraživanjem bila su obrazovanje, prihodi, samoprocijenjeno materijalno stanje domaćinstva i zanimanje. Ispitanici su s obzirom na najvišu završenu školu svrstani u 3 skupine: "nezavršena ili završena osnovna škola", "završena srednja škola" i "završena viša škola ili fakultet". Ispitanici kod kojih je odgovor na pitanje o najvišoj završenoj školi bio nepoznat nisu uvršteni u analizu. Varijabla prihoda određena je prema prosječnim mjesečnim приходima domaćinstva, a ispitanici su svrstani u tri skupine: "manje od ili 2000 kn mjesečno", "između 2001 i 5000 kn" te "više od 5000 kn mjesečno". Samoprocijenjeno materijalno stanje domaćinstva, kao subjektivna mjera prihoda, određeno je također trima skupinama, a ispitanici su svrstani u skupine: "lošije od prosjeka", "prosječno" i "bolje od prosjeka". S obzirom na zanimanje ispitanici su svrstani u skupine "bijelih i plavih ovratnika" pri čemu uslužna i trgovačka zanimanja te svi manualni radnici čine skupinu "plavih ovratnika". Podaci ispitanika vojnih i umjetničkih zanimanja, učenika/studenata te ispitanika s odgovorima "nepoznato" ili "ostalo" nisu uvršteni u daljnju analizu.

Statistička analiza

Za sve analize korišten je statistički paket SPSS (inačica 20.0 za PC). Normalnost distribucije dobi, kao jedine kontinuirane varijable, ispitana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike među skupinama nezavisnih kontinuiranih varijabli analizirane su Man-Whitneyevim U testom ili Kruskal Wallisovim testom kada se radilo o 3

nezavisne skupine. Pearsonov χ^2 -test korišten je za uporedbu frekvencija. Razina statističke značajnosti postavljena je na $p < 0,05$.

Socioekonomski status (SES) 1227 ispitanika izveden je iz odgovora na pitanja o mjesečnim prihodima domaćinstva, zanimanja i školske spremi pri čemu je korišten algoritam dvostepene ("two step") analize klastera. Takav algoritam se koristi pri analizi velikih uzoraka, a moguće je manipulirati i kontinuiranim i kategoričkim varijablama te ima mogućnost samostalnog određivanja optimalnog broja klastera (27). Takvom analizom identificirane su tri zasebne skupine koje se međusobno razlikuju prema spomenutim varijablama. Prvi klaster, odnosno skupinu niskog SES-a ($n=339$, 27,6%) čine pretežno ispitanici sa završenom osnovnom školom, prihodima manjim od 2000 kn i jednostavnih zanimanja. U skupinu srednjeg SES-a ($n=651$, 53,1%) svrstani su ispitanici sa završenom srednjom školom, prihodima između 3000 i 4000 kn te oni koji obavljaju uslužna ili trgovačka zanimanja. Posljednjoj skupini, onoj visokog SES-a ($n=237$, 19,3%), pripadaju pojedinci sakupljeni oko završene više škole (ili fakulteta), karakterizirani kao stručnjaci i znanstvenici s prihodima između 6000 i 10000 kn.

REZULTATI

Kompletne podatke o SES-u, zdravstvenim ponašanjima i kroničnim bolestima imalo je 1227 od 3229 (37,9%) ispitanika koji su sudjelovali u obje faze istraživanja. Distribucija ispitanika po spolu nije se statistički značajno razlikovala između triju skupina SES-a ($p=0,812$) (tablica 1.), dok je najviše kroničnih bolesnika bilo u skupini niskog SES-a ($p=0,028$). Ispitanici niskog SES-a bili su i najstariji ($p < 0,001$) te su se najlošije hranili ($p < 0,001$). Najviše je pušača bilo u skupini srednjeg SES-a ($p < 0,001$), dok je najviše inaktivnih ispitanika bilo u skupini visokog SES-a ($p=0,044$). Nešto je više ispitanika koji konzumiraju alkohol u prekomjernim količinama bilo u skupini niskog SES-a u odnosu na ispitanike srednjeg i visokog SES-a, ali statistički značajna razlika nije dosegnuta ($p=0,263$). Slične rezultate dobili smo i analizom podataka stratificiranih po spolu (podaci nisu prikazani).

Kako bismo utvrdili postoje li razlike u zdravstvenim ponašanjima te socijalnim obilježjima između zdravih i kronično bolesnih ispitanika analizirali smo njihove karakteristike prema zdravstvenom stanju (tablica 2.). Kronični su bolesnici bili stariji od zdrave populacije ($p < 0,001$). Distribucija po spolu se razlikovala u zdravoj i populaciji kroničnih bolesnika te je u ovoj

Tablica 1.

Karakteristike ispitanika prema socioekonomskom statusu u prvoj fazi istraživanja 2003., apsolutne i relativne frekvencije

	Niski (n=339)	Srednji (n=651)	Visoki (n=237)	p
Spol				
Muškarci	129 (38,1%)	239 (36,7%)	84 (35,4%)	0,812
Žene	210 (61,9%)	412 (63,3%)	153 (64,6%)	
Zdravstveno stanje				
Zdrava populacija	235 (69,3%)	502 (77,1%)	179 (75,5%)	0,028
Kronični bolesnici	104 (30,7%)	149 (22,9%)	59 (24,5%)	
Dob (godine)*	59 (19-85)	48 (18-89)	51 (22-84)	<0,001
<35	22 (6,5%)	120 (18,4%)	38 (16,0%)	<0,001
35-44	37 (10,9%)	163 (25,0%)	39 (16,5%)	
45-64	158 (46,6%)	268 (41,2%)	112 (47,3%)	
≥65	122 (36,0%)	100 (15,4%)	48 (20,3%)	
Prehrana				
Zdrava	253 (74,6%)	578 (88,8%)	219 (92,4%)	<0,001
Nezdrava	86 (25,4%)	73 (11,2%)	18 (7,6%)	
Tjelesna aktivnost				
Aktivan	247 (72,9%)	469 (72,0%)	152 (64,1%)	0,044
Inaktivan	92 (27,1%)	182 (28,0%)	95 (35,9%)	
Pušenje				
Nepušač	287 (84,7%)	460 (70,7%)	190 (80,2%)	<0,001
Pušač	52 (15,3%)	191 (29,3%)	47 (19,8%)	
Alkohol				
Normalan unos	316 (93,2%)	621 (95,4%)	227 (95,8%)	0,263
Prekomjeren unos	23 (6,8%)	30 (4,6%)	10 (4,2%)	

* medijan (raspon)

posljednoj bila nešto ravnomjernija ($p=0,001$). Zdrava populacija bila je boljeg materijalnog stanja kada smo uzeli u obzir obje mjere materijalnog stanja domaćinstva. S obzirom na objektivnu mjeru prihoda veći udio ispitanika u zdravoj populaciji imao je prihode veće od 5000 kn te ih je više smatralo kako im je materijalno stanje bolje od prosjeka ($p<0,001$). Zdrava populacija bila je i obrazovanija, više ih je imalo završenu srednju i višu školu odnosno fakultet u odnosu na kronično bolesne ispitanike ($p=0,029$). Što se tiče zdravstvenih ponašanja više je pušača i pojedinaca s nezdravim načinom prehrane bilo u zdravoj populaciji ($p=0,004$, $p=0,042$). Kronični bolesnici bili su tjelesno inaktivniji ($p<0,001$), dok s obzirom na konzumaciju alkohola nije bilo razlika između ispitanika ($p=0,546$).

U daljnjim smo analizama uzorak stratificirali na zdravu populaciju i kronične bolesnike.

U zdravoj populaciji analizom ponašanja 2003. (tablica 3.), statistički značajnu povezanost pronašli smo između SES-a i nezdravog načina prehrane ($p<0,001$), tjelesne inaktivnosti ($p=0,007$) i pušenja ($p=0,002$). Ispitanici niskog SES-a u najvećem su udjelu imali nezdrav način prehrane, dok je najviše tjelesno inaktivnih bilo u skupini visokog, a pušača u skupini srednjeg SES-a. Konzumacija alkohola nije bila statistički značajno povezana sa SES-om ($p=0,621$). Godine 2008. statistički značajna povezanost zadržala se za tjelesnu inaktivnost i pušenje (u oba slučaja $p=0,001$). I dalje je najviše tjelesno inaktivnih bilo u populaciji visokog, a pušača u

Tablica 2.

Karakteristike ispitanika prema zdravstvenom stanju u prvoj fazi istraživanja 2003., apsolutne i relativne frekvencije

	Zdrava populacija (n=916)	Kronični bolesnici (n=311)	p
Spol			
Muškarci	312 (34,1%)	140 (45,0%)	0,001
Žene	604 (65,9%)	171 (55,0%)	
Dob (godine)*	48 (18-85)	62 (20-89)	<0,001
<35	174 (19,0%)	6 (1,9%)	<0,001
35-44	211 (23,0%)	28 (9,0%)	
45-64	398 (43,4%)	140 (45,0%)	
≥65	133 (14,5%)	137 (44,1%)	
Materijalno stanje domaćinstva (kn)			
≤2000	160 (17,5%)	87 (28,0%)	<0,001
2001-5000	428 (46,7%)	156 (50,2%)	
>5000	328 (35,8%)	68 (21,9%)	
Samoprocjenjeni materijalni status			
Lošije od prosjeka	319 (34,8%)	150 (48,2%)	<0,001
Prosječno	473 (51,6%)	134 (43,1%)	
Bolje od prosjeka	124 (13,5%)	27 (8,7%)	
Zanimanje			
Bijeli ovratnici	364 (39,7%)	115 (37,0%)	0,389
Plavi ovratnici	552 (60,3%)	196 (63,0%)	
Najviša završena škola (god.)			
≤8	224 (24,5%)	100 (32,2%)	0,029
9-12	526 (57,4%)	160 (51,4%)	
>12	166 (18,1%)	51 (16,4%)	
Prehrana			
Zdrava	773 (84,4%)	277 (89,1%)	0,042
Nezdrava	143 (15,6%)	34 (10,9%)	
Tjelesna aktivnost			
Aktivan	691 (75,4%)	177 (56,9%)	<0,001
Inaktivan	225 (24,6%)	134 (43,1%)	
Pušenje			
Nepušač	681 (74,3%)	256 (82,3%)	0,004
Pušač	235 (25,7%)	55 (17,7%)	
Alkohol			
Normalan unos	871 (95,1%)	293 (94,2%)	0,546
Prekomjeren unos	45 (4,9%)	18 (5,8%)	

* medijan (raspon)

Tablica 3.

Povezanost socioekonomskog statusa 2003. sa zdravstvenim ponašanjima 2003. i 2008. u zdravoj populaciji, apsolutne i relativne frekvencije

	Niski (n=235)	Srednji (n=502)	Visoki (n=179)	p
2003.				
Nezdrava prehrana				
Da	69 (29,4%)	60 (12,0%)	14 (7,8%)	<0,001
Ne	166 (70,6%)	442 (88,0%)	165 (92,2%)	
Tjelesna inaktivnost				
Da	49 (20,9%)	116 (23,1%)	60 (33,5%)	0,007
Ne	186 (79,1%)	386 (76,9%)	119 (66,5%)	
Pušenje				
Da	44 (18,7%)	151 (30,1%)	40 (22,3%)	0,002
Ne	191 (81,3%)	351 (69,9%)	159 (77,7%)	
Prekomjerna konzumacija alkohola				
Da	14 (6,0%)	24 (4,8%)	7 (3,9%)	0,621
Ne	221 (94,0%)	478 (95,2%)	172 (96,1%)	
2008.				
Nezdrava prehrana				
Da	29 (12,3%)	76 (15,1%)	21 (11,7%)	0,402
Ne	206 (87,7%)	426 (84,9%)	158 (88,3%)	
Tjelesna inaktivnost				
Da	68 (28,9%)	133 (26,5%)	74 (41,3%)	0,001
Ne	167 (71,1%)	369 (73,5%)	105 (58,7%)	
Pušenje				
Da	54 (23,0%)	150 (29,9%)	30 (16,8%)	0,001
Ne	181 (77,0%)	352 (70,1%)	149 (83,2%)	
Prekomjerna konzumacija alkohola				
Da	18 (7,7%)	28 (5,6%)	8 (4,5%)	0,356
Ne	217 (92,3%)	474 (94,4%)	171 (95,5%)	

populaciji srednjeg SES-a. Međutim, ovoga puta najmanje je pušača bilo u skupini visokog SES-a, a tjelesno inaktivnih u skupini srednjeg SES-a. Iako nije dosegnuta statistička značajnost, najviše ispitanika s nezdravim načinom prehrane bilo je u populaciji srednjeg SES-a, a onih koji prekomjerno konzumiraju alkohol, isto kao 2003., u najnižoj socijalnoj skupini.

U kroničnih bolesnika (tablica 4.) pušenje je jedino bilo statistički značajno povezano sa SES-om, i 2003. ($p=0,000$) i 2008. godine ($p=0,002$). U oba slučaja najviše je pušača bilo u skupini srednjeg, a najmanji udio u skupini niskog SES-a. Što se tiče ostalih ponašanja, najviše je ispitanika s nezdravim načinom prehrane, kako 2003. tako i 2008., bilo u najnižoj skupini SES-a. Isto tako, najviše je ispitanika niskog SES-a prekomjerno konzumiralo alkohol. Što se tiče tjelesne inaktivnosti, rezultati za 2003. i 2008. se razlikuju. U 2003. je najmanje inaktivnih bilo u skupini niskog SES-a, dok je 2008. to bio slučaj u skupini visokog SES-a.

Od pojedinačnih socijalnih varijabli analizirali smo povezanost prihoda, samoprocijenjenog materijalnog stanja domaćinstva, stupnja obrazovanja te zanimanja

s rizičnim zdravstvenim ponašanjima u skupini zdravih i kronično bolesnih ispitanika (podaci nisu prikazani). Dobiveni rezultati slični su kao i rezultati analize s kategorijama SES-a. U zdravoj populaciji 2003. godine prihodi ($p=0,001$), samoprocijenjeno materijalno stanje domaćinstva ($p=0,001$), stupanj obrazovanja ($p<0,001$), zanimanje ($p<0,001$) i prehrana su statistički značajno povezani. Najviše je ispitanika s rizičnim ponašanjem bilo u skupini s najnižim objektivnim i subjektivnim приходima, nezavršenom ili završenom samo osnovnom školom i zanimanja "plavih ovratnika". Isto tako, statistički značajna razina povezanosti dosegnuta je i između pušenja i stupnja obrazovanja ($p=0,010$), pri čemu je najviše pušača bilo sa završenom srednjom školom. Tjelesna aktivnost i stupanj obrazovanja ($p=0,010$) te zanimanje ($p=0,018$) također su statistički značajno povezani u zdravoj populaciji. Najobrazovaniji ispitanici, sa završenom višom školom ili fakultetom te pojedinci zanimanja bijelih ovratnika bili su tjelesno najinaktivniji. U populaciji kroničnih bolesnika, stupanj obrazovanja statistički je značajno povezan s pušenjem ($p=0,003$). Isto kao i u analizi s kategorijama socijalnog statusa, najviše je pušača bilo srednjoj skupini tj. skupini ispitanika sa završenom

Tablica 4.

Povezanost socijalnog statusa 2003. sa zdravstvenim ponašanjima 2003. i 2008. u populaciji kroničnih bolesnika, apsolutne i relativne frekvencije

	Niski (n=104)	Srednji (n=149)	Visoki (n=58)	p
2003.				
Nezdrava prehrana				
Da	17 (16,3%)	13 (8,7%)	4 (6,9%)	0,089
Ne	87 (83,7%)	136 (91,3%)	54 (93,1%)	
Tjelesna inaktivnost				
Da	43 (41,3%)	66 (44,3%)	25 (43,1%)	0,897
Ne	61 (58,7%)	83 (55,7%)	33 (56,9%)	
Pušenje				
Da	8 (7,7%)	40 (26,8%)	7 (12,1%)	<0,001
Ne	96 (92,3%)	109 (73,2%)	51 (87,9%)	
Prekomjerna konzumacija alkohola				
Da	9 (8,7%)	6 (4,0%)	3 (5,2%)	0,330
Ne	95 (91,3%)	143 (96,0%)	55 (94,8%)	
2008.				
Nezdrava prehrana				
Da	13 (12,5%)	11 (7,4%)	2 (3,4%)	0,115
Ne	91 (87,5%)	138 (92,6%)	56 (96,6%)	
Tjelesna inaktivnost				
Da	42 (40,4%)	60 (40,3%)	22 (37,9%)	0,945
Ne	62 (59,6%)	89 (59,7%)	36 (62,1%)	
Pušenje				
Da	7 (6,7%)	32 (21,5%)	5 (8,6%)	0,002
Ne	97 (93,3%)	117 (78,5%)	53 (91,4%)	
Prekomjerna konzumacija alkohola				
Da	9 (8,7%)	6 (4,0%)	5 (8,6%)	0,255
Ne	95 (91,3%)	143 (96,0%)	53 (91,4%)	

srednjom školom. Što se tiče povezanosti spomenutih varijabli s ponašanjima 2008. godine u zdravoj populaciji, statistički značajna povezanost zadržala se za stupanj obrazovanja i tjelesnu aktivnost ($p=0,001$) te pušenje ($p=0,010$). Pušenje i samoprocijenjeno materijalno stanje domaćinstva također su statistički značajno povezani ($p=0,021$). Najviše je pušača bilo u skupini koja smatra kako ima materijalno stanje lošije od prosjeka. U kroničnih bolesnika 2008. statistički značajnu povezanost utvrdili smo, kao i 2003., samo za pušenje i stupanj obrazovanja ($p=0,023$).

RASPRAVA

Rizična zdravstvena ponašanja su povezana sa SES-om i različito zastupljena među socijalnim skupinama u uzorku odrasle hrvatske populacije.

Najveći udio ispitanika s nezdravim načinom prehrane bio je u skupini niskog SES-a što je u skladu s očekivanjima i dosadašnjim istraživanjima (13,23, 28-30). U ovom istraživanju nezdravi način prehrane definirali

smo kao zadovoljavanje barem dva od sljedećih rizika: neredovita konzumacija doručka i voća, konzumacija masnoća životinjskog porijekla, punomasnog mlijeka i mliječnih proizvoda i svakodnevna konzumacija suhomesnatih proizvoda, što tvori obrazac prehrane siromašan mikronutrijentima iz voća, a bogat zasićenim mastima, kolesterolom i visoke energetske vrijednosti. Meta-analiza istraživanja provedenih u 7 europskih zemalja pokazala je kako je konzumacija voća i povrća veća u populaciji visokog u odnosu na populaciju niskog SES-a mjenog stupnjem obrazovanja (31). U većini dosadašnjih istraživanja pojedinci najvišeg SES-a su u najvećoj mjeri konzumirali obrano mlijeko i sir (32). Prehrana nižih socijalnih skupina karakterizirana je i češćim dodavanjem masnoća hrani (29, 33, 34), iako se tek u nekoliko istraživanja naglašava razlika između masti životinjskog i biljnog porijekla. Već spomenutom meta-analizom pokazalo se kako odrasli ispitanici niskog SES-a, sa zanimanjem kao indikatorom socijalnog statusa, u većoj mjeri konzumiraju zasićene masti u odnosu na ispitanike visokog SES-a, osim ispitanika u Španjolskoj i Estoniji (31). Cijena hrane, kao jedna od važnih determinanti izbora hrane (35-39), manjak znanja o zdravoj prehrani, neosjetljivost

na preventivne poruke i pogrešna percepcija tjelesne težine moguća su objašnjenja takvih prehrambenih navika u nižim socijalnim skupinama (40-42). Vrlo su vjerojatna i u našem slučaju budući da skupinu niskog SES-a čine nisko obrazovani pojedinci, niskih primanja i jednostavnih zanimanja. Kako bi promijenili svoje prehrambene navike, potrebno je ovu populaciju uvjeriti kako kvalitetne namirnice nisu nužno i visoke cijene (43). Međutim, samo bihevioralne intervencije nisu dovoljne kako bi se postigli pozitivni rezultati. Kombinacija intervencija na radnom mjestu, metoda socijalnog marketinga i bihevioralno ekonomskog pristupa vjerojatnije će polučiti pozitivne promjene. Ipak, bez promjena na *policy* razini i utjecanja na prehrambenu industriju kako bi se ovoj populaciji omogućila dostupnost takvih namirnica teško ih je očekivati (44).

Najviše je tjelesno inaktivnih ispitanika bilo u skupini visokog SES-a, kojoj pripadaju najobrazovaniji ispitanici s najvećim prihodima, stručnjaci i znanstvenici, a najmanje u skupini niskog SES-a. To se može objasniti činjenicom kako pojedinci u višim socijalnim skupinama obavljaju većinom sjedeće poslove u uredu. Oni u nižim skupinama obavljaju većinom fizički napornije poslove (45). Kako pri definiranju tjelesne inaktivnosti nismo odvajali ispitanike na one koji obavljaju sjedeće ili fizički naporne poslove odnosno na one koji su aktivni na poslu ili u slobodno vrijeme, teško je sa sigurnošću prihvatiti takvo objašnjenje. Isto tako u obzir nije uzeto je li ispitanik trenutno zaposlen ili nezaposlen što se pokazalo bitnim prediktorom tjelesne aktivnosti (46,47). Većina dosadašnjih istraživanja pokazala je kako je veća prevalencija ovog rizičnog ponašanja u skupinama niskog SES-a (45,48,49). Međutim, prema rezultatima istraživanja provedenog u Finskoj, s prihodima kao indikatorom socijalnog statusa, žene s većim prihodima bile su manje tjelesno aktivne od onih s nižim prihodima (18). Komprehenzivnim pristupom kojim se potiče tjelesna aktivnost na radnom mjestu može se, osim povećanja razine tjelesne aktivnosti, poboljšati i zdravstveno stanje zaposlenika (50). Ovakav pristup obuhvaća edukaciju zaposlenika o prednostima redovite tjelesne aktivnosti, potporu kolega i pristup sadržajima, odnosno osiguravanje uvjeta za bavljenje tjelesnom aktivnošću na radnom mjestu (51).

Pušenje je bilo nazastupljenije u srednjoj skupini SES-a kada se u obzir uzme cijeli uzorak, ali i pri stratifikaciji na zdravu i populaciju kroničnih bolesnika što se ne podudara s većinom dosadašnjih istraživanja gdje je pušenje uglavnom bila karakteristika niske socijalne skupine (24,52,53). Ipak, u istraživanjima provedenima u Hrvatskoj i Meksiku veći je udio žena pušača bio upravo u skupini višeg SES-a, mjerenoj varijabla obrazovanja i prihoda odnosno imovine (23,54). Objašnjenje potonjeg leži u epidemiji pušenja koja još nije počela padati i doživljajem pušenja kao pomodnog

trenda među pripadnicima viših socijalnih skupina (54). U Hrvatskoj je ta epidemija u padu što potvrđuje i činjenica da se prevalencija pušenja 2008. smanjila u odnosu na 2003. godinu (55). I dok su pripadnici visoke socijalne skupine vjerojatno svjesniji štetnosti pušenja po zdravlje (56), skupinu srednjeg socijalnog statusa u našem istraživanju čine mlađi i ispitanici srednjih godina, a upravo je u mlađim dobnim skupinama prevalencija pušenja veća (53,57,58). Pomno osmišljenim medijskim kampanjama kao i onemogućavanjem pristupa duhanu i duhanskim proizvodima maloljetnicima moguće je smanjiti prevalenciju ovog rizičnog ponašanja u toj populaciji. No, kao preduvjet je potrebna stroga provedba postojećih zakona (59). Ipak, pokazalo se kako marketinške kampanje duhanske industrije najuspješnije djeluju na populaciju mladih odraslih. Povećanje cijena duhanskih proizvoda jedna je od mogućih uspješnih metoda smanjenja prevalencije pušenja u toj dobnj skupini (60).

Rezultati koji nisu otkrili statistički značajnu povezanost prekomjerne konzumacije alkohola i SES-a ni u jednoj skupini ispitanika u skladu su s drugim sličnim istraživanjem provedenim u Hrvatskoj gdje se također udio ispitanika koji konzumiraju alkohol nije razlikovao po socijalnim skupinama (23). Prekomjerno konzumiranje alkohola se pokazalo karakteristikom kako nižih socijalnih skupina tako i visoko obrazovanih (61-63) pri čemu neki istraživači razlikuju količinu i učestalost konzumiranja alkohola. Niže skupine SES-a su konzumirale veće količine dok su ovi u višim skupinama to radili češće (64).

U usporedbi s rezultatima 2003. godine, rezultati ponovljenog mjerenja 2008. nešto se razlikuju. Tako nezdrav način prehrane više nije bio statistički značajno povezan sa SES-om u zdravoj populaciji, a udio pušača u niskoj i visokoj skupini SES-a se promijenio. Pušača je 2008. bilo najmanje u skupini visokog SES-a (2003. najmanje ih je bilo u najnižoj SES skupini). Pušenje u niskim socijalnim skupinama jedan je od načina nošenja sa stresom (65) pa bi se porast broja pušača u niskoj skupini SES-a mogao objasniti povezanošću stresa i lošijeg materijalnog stanja, obrazovanja i socijalnog funkcioniranja (66).

U analizi je uzeta u obzir razlika između zdrave populacije i populacije kroničnih bolesnika pa ne iznenađuje činjenica kako su kronični bolesnici lošijeg SES-a odnosno nižeg obrazovanja i manjih prihoda. Brojna dosadašnja istraživanja pokazala su socijalni gradijent u tjelesnom zdravlju (7,67-70). S obzirom da je u kroničnih bolesnika samo pušenje bilo statistički značajno povezano sa SES-om, kako 2003. tako i 2008., za pretpostaviti je da u toj populaciji postoje neki drugi čimbenici koji utječu na ostala zdravstvena ponašanja u većoj mjeri nego što su to oni socioekonomski.

Ograničenja istraživanja

Provedenim analizama ne može se utvrditi jačina uočene povezanosti SES-a i zdravstvenih ponašanja što otežava interpretaciju samih rezultata. Iako su podaci o zdravstvenom stanju ispitanika temeljeni na njihovom samoiskazu, prikupljanje podataka od strane obučenog osoblja jamči njihovu točnost. Naposljetku, istraživanjem provedenim u sklopu prve faze HZA utvrđena je nelinearna povezanost prihoda s obrazovanjem posebno izražena kod ispitanika sa zanimanjima "bijelog ovratnika" što znači kako veći prihodi nisu nužno povezani s višim obrazovanjem i obrnuto. Takva spoznaja ukazuje na opasnost dobivanja pristranih ("bias") rezultata pri definiranju SES-a kao multidimenzionalnog indeksa izraženog kroz više varijabli (71). Iz tog smo razloga analize proveli i s pojedinačnim indikatorima SES-a kao i sa SES-om izraženim varijablama obrazovanja, materijalnog stanja domaćinstva i zanimanja.

ZAKLJUČAK

SES i rizična zdravstvena ponašanja ispitanika promatranih ovim istraživanjem međusobno su povezani. Različita rizična ponašanja karakteristika su različitih socijalnih skupina. Tako je nezdrav način prehrane najzastupljeniji u niskoj, pušenje u srednjoj, a tjelesna inaktivnost u visokoj skupini SES-a.

Dosadašnje intervencije usmjerene mijenjanju spomenutih rizičnih zdravstvenih ponašanja u hrvatskoj populaciji većinom su bile osmišljene na nacionalnoj razini. Međutim, hrvatska populacija pokazala se rezistentnom na takav tip intervencija posebice iz razloga što teško dopiru do svih slojeva stanovništva.

Naši rezultati ukazuju na potrebu za osmišljavanjem intervencija koje će biti usmjerene specifičnoj socijalnoj skupini i ponašanju koje je karakteristika te skupine. Bez bliske intersektorske suradnje s dionicima u industriji, politici i zdravstvu teško je ostvariti pozitivne rezultate. Tako bi trebalo utjecati na prehrambenu industriju, omogućiti dostupnost namirnica veće prehrambene vrijednosti i nižim slojevima. Intervencije usmjerene prestanku pušenja trebalo bi usmjeriti mladoj populaciji i populaciji srednjih godina budući da oni čine najveći udio srednjeg sloja u kojem je najzastupljenije upravo to ponašanje. Tjelesnu aktivnost pak, trebalo bi zbog načina života i manjka vremena, omogućiti i tijekom radnog vremena. Uz spomenuto potrebno je jačati i lokalnu zajednicu kako bi se i na toj razini poduzimale potrebne mjere i aktivnosti.

S obzirom na provedene analize kao i model istraživanja ovaj rad služi tek kao početni uvid u socijalnu

uvjetovanost zdravstvenih ponašanja u Hrvatskoj. Potrebna su daljnja istraživanja kojima će se odrediti jačina povezanosti između SES-a i rizičnih zdravstvenih ponašanja, postojanje uzročno-posljedične veze kao i mogući mehanizmi koji stoje iza takve uvjetovanosti.

LITERATURA

1. Shavers LV. Measurement of socioeconomic status in health disparities research. *J Natl Med Assoc* 2007; 99: 1013-23.
2. Office for national statistics. The National Statistics Socio-economic Classification (NS-SEC rebased on the SOC2010). Dostupno na URL adresi: <http://www.ons.gov.uk/ons/guide-method/classifications/current-standard-classifications/soc2010/soc2010-volume-3-ns-sec--rebased-on-soc2010-user-manual/index.html>. Datum pristupa informaciji: 2. rujna 2012.
3. Jöckel KH, Babitsch B, Bellach BM i sur. Messung und quantifizierung soziodemographischer Merkmale in epidemiologischen Studien. *RKI-Schriften* 1998; 1: 7-38.
4. Laaksonen M, Talala K, Martelin T i sur. Health behaviours as explanations for educational level differences in cardiovascular and all-cause mortality: a follow-up of 60 000 men and women over 23 years. *Eur J Public Health* 2008; 18: 38-43.
5. Lantz PM, House JS, Lepkowski JM, Williams DR, Mero RP, Chen J. Socioeconomic factors, health behaviors, and mortality: results from a nationally representative prospective study of US adults. *JAMA* 1998; 279: 1703-8.
6. Singh GK, Siahpush M. Increasing inequalities in all-cause and cardiovascular mortality among US adults aged 25-64 years by area socioeconomic status, 1969-1998. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 600-13.
7. Mackenbach JP, Bos V, Andersen O i sur. Widening socioeconomic inequalities in mortality in six Western European countries. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 830-7.
8. van Oort FV, van Lenthe FJ, Mackenbach JP. Material, psychosocial, and behavioural factors in the explanation of educational inequalities in mortality in The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 2005; 59: 214-20.
9. Hart JT. The inverse care law. *Lancet* 1971; 1: 405-12.
10. Lynch JW, Smith GD, Kaplan GA i sur. Income inequality and mortality: importance to health of individual income, psychosocial environment, or material conditions. *BMJ* 2000; 320: 1200-4.
11. Lynch JW, Kaplan GA, Salonen JT. Why do poor people behave poorly? Variation in adult health behaviours and psychosocial characteristics by stages of the socioeconomic lifecourse. *Soc Sci Med* 1997; 44: 809-19.
12. Lakka TA, Kauhanen J, Salonen JT. Conditioning leisure time physical activity and cardiorespiratory fitness in socio-demographic groups of middle-aged men in eastern Finland. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 86-93. [PubMed: 8666509]
13. Martikainen P, Brunner E, Marmot M. Socioeconomic differences in dietary patterns among middle-aged men and women. *Soc Sci Med* 2003; 56: 1397-410.

14. Chiuve SE, McCullough ML, Sacks FM, Rimm EB. Healthy lifestyle factors in the primary prevention of coronary heart disease among men: benefits among users and nonusers of lipid-lowering and antihypertensive medications. *Circulation* 2006; 114: 160–7.
15. Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O i sur. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004; 292: 1433–9.
16. Sabia S, Nabi H, Kivimaki M, Shipley MJ, Marmot MG, Singh-Manoux A. Health behaviors from early to late midlife as predictors of cognitive function: The Whitehall II study. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 428–37.
17. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA* 2004; 291: 1238–45.
18. Laaksonen M, Prattala R, Helasoja V, Uutela A, Lahelma E. Income and health behaviours. Evidence from monitoring surveys among Finnish adults. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57: 711–17.
19. Skalicka V, van LF, Bamba C, Krokstad S, Mackenbach J. Material, psychosocial, behavioural and biomedical factors in the explanation of relative socio-economic inequalities in mortality: evidence from the HUNT study. *Int J Epidemiol* 2009; 38: 1272–84.
20. Poljičanin T, Šekerića M, Boras J, Kolaric B, Vuletić S, Metelko Ž. Cumulative incidence of self-reported diabetes in Croatian adult population in relation to socioeconomic status and lifestyle habits. *Coll Antropol* 2012; 36 (Supl. 1): 41–6.
21. Erceg M, Ivičević-Uhernik A, Kern J, Vuletić S. Is there any association between blood pressure and education level? the CroHort study. *Coll Antropol* 2012; 36 (Supl. 1): 125–9.
22. Musić Milanović S, Ivičević Uhernik A, Fišter K, Mihel S, Kovač A, Ivanković D. Five-year cumulative incidence of obesity in adults in Croatia: the CroHort study. *Coll Antropol* 2012; 36 (Supl. 1): 71–6.
23. Musić Milanović, S. Demografske, bihevioralne i socioekonomske odrednice debljine odraslih u Hrvatskoj (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 2010.
24. Samardžić S, Pristaš I, Vuletić Mravinac G. Characteristics of heavy smokers in Croatia. *Coll Antropol* 2009; 33 (Supl. 1): 61–6.
25. Vuletić S, Polašek O, Kern J, Strnad M, Baklaić Ž. Croatian adult health survey—a tool for periodic cardiovascular risk factors surveillance. *Coll Antropol* 2009; 33 (Supl. 1): 3–9.
26. Ivičević Uhernik A, Vuletić S, Kern J i sur. The Croatian adult health cohort study (CroHort) – background, methodology & perspectives. *Coll Antropol* 2012; 36 (Supl. 1): 3–7.
27. IBM SPSS Statistics. Dostupno na URL adresi: http://publib.boulder.ibm.com/infocenter/spssstat/v20r0m0/index.jsp?topic=%2Fcom.ibm.spss.statistics.help%2Fidh_twostep_main.htm. Datum pristupa informaciji: 2. rujna 2012.
28. Galobardes B, Morabia A, Bernstein MS. Diet and socioeconomic position: does the use of different indicators matter? *Int J Epidemiol* 2001; 30: 334–40.
29. Groth MV, Fagt S, Bronsted L. Social determinants of dietary habits in Denmark. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 959–66.
30. James WP, Nelson M, Ralph A, Leather S. Socioeconomic determinants of health. The contribution of nutrition to inequalities in health. *BMJ* 1997; 314: 1545–9.
31. Irala-Estevez JD, Groth M, Johansson L, Oltersdorf U, Prattala R, Martinez-Gonzalez MA. A systematic review of socio-economic differences in food habits in Europe: consumption of fruit and vegetables. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 706–14.
32. Prattala RS, Groth MV, Oltersdorf US, Roos GM, Sekula W, Tuomainen HM. Use of butter and cheese in 10 European countries: a case of contrasting educational differences. *Eur J Public Health* 2003; 13: 124–32.
33. van Rossum CT, van de MH, Witteman JC, Grobbee E, Mackenbach JP. Education and nutrient intake in Dutch elderly people. The Rotterdam Study. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 159–65.
34. Linseisen J, Bergstrom E, Gafa L i sur. Consumption of added fats and oils in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) centres across 10 European countries as assessed by 24-hour dietary recalls. *Public Health Nutr* 2002; 5: 1227–42.
35. Drewnowski A, Darmon N. The economics of obesity: dietary energy density and energy cost. *Am J Clin Nutr* 2005; 82 (Supl.): 265–73.
36. Darmon N, Briend A, Drewnowski A. Energy-dense diets are associated with lower diet costs: a community study of French adults. *Public Health Nutr* 2004; 7: 21–7.
37. Darmon N, Ferguson EL, Briend A. A cost constraint alone has adverse effects on food selection and nutrient density: an analysis of human diets by linear programming. *J Nutr* 2002; 132: 3764–71.
38. Lennernas M, Fjellstrom C, Becker W i sur. Influences on food choice perceived to be important by nationally-representative samples of adults in the European Union. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51 (Supl): 8–15.
39. French SA. Pricing effects on food choices. *J Nutr* 2003; 133 (Supl): 841–3.
40. Patterson RE, Satia JA, Kristal AR, Neuhauser ML, Drewnowski A. Is there a consumer backlash against the diet and health message? *J Am Diet Assoc* 2001; 101: 37–41.
41. Jeffery RW, French SA, Forster JL, Spry VM. Socioeconomic status differences in health behaviors related to obesity: the Healthy Worker Project. *Int J Obes* 1991; 15: 689–96.
42. Paeratakul S, White MA, Williamson DA, Ryan DH, Bray GA. Sex, race/ethnicity, socioeconomic status, and BMI in relation to self-perception of overweight. *Obes Res* 2002; 10: 345–50.
43. Hampson SE, Martin J, Jorgensen J, Barker M. A social marketing approach to improving the nutrition of low-income women and children: an initial focus group study. *Public Health Nutr* 2009; 12: 1563–8.
44. Thomson CA, Ravia J. A systematic review of behavioral interventions to promote intake of fruit and vegetables. *J Am Diet Assoc* 2011; 111: 1523–35.
45. Chinn DJ, White M, Harland J, Drinkwater C, Raybould S. Barriers to physical activity and socioeconomic position: implications for health promotion. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53: 191–2.

46. Brown WJ, Trost SG. Life transitions and changing physical activity patterns in young women. *Am J Prev Med* 2003; 25: 140-3.
47. Van Domelen DR, Koster A, Caserotti P i sur. Employment and physical activity in the U.S. *Am J Prev Med* 2001; 41:136-45.
48. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Lentzas Y, Stefanadis C. Epidemiology of leisure-time physical activity in socio-demographic, lifestyle and psychological characteristics of men and women in Greece: the ATTICA study. *BMC Public Health* 2005; 5: 37
49. Lampert, T. Smoking, physical inactivity, and obesity. Associations with Social status. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 1-7.
50. Conn VS, Hafidhal AR, Cooper PS, Brown LM, Lusk LS. Meta-Analysis of Workplace Physical Activity Interventions. *Am J Prev Med* 2009; 37: 330-9.
51. Matson-Koffman DM, Brownstein JN, Neiner JA, Greaney, ML. A site-specific literature review of policy and environmental interventions that promote physical activity and nutrition for cardiovascular health: what works? *Am J Health Promot* 2005; 19:167-93.
52. Wardle J, Steptoe A. Socioeconomic differences in attitudes and beliefs about healthy lifestyles. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57: 440-3.
53. Cavelaars AEJM, Kunst AE, Geurts JJM i sur. Educational differences in smoking: international comparison. *BMJ* 2000; 320: 1102-7.
54. Buttenheim AM, Wong R, Goldman N, Pebley AR. Does social status predict adult smoking and obesity? Results from the 2000 Mexican national health survey. *Glob Public Health* 2010; 5: 413-26.
55. Poljičanin T, Džakula A, Musić Milanović S, Šekerija M, Ivanković D, Vuletić S. The changing pattern of cardiovascular risk factors: the CroHort study. *Coll Antropol* 2012; 36 (Supl. 1): 9-13.
56. Paul CL, Ross S, Bryant J, Hill W, Bonevski B, Keevy N. The social context of smoking: A qualitative study comparing smokers of high versus low socioeconomic position. *BMC Public Health* 2010; 10: 211.
57. McKee M, Bobak M, Rose R, Shkolnikov V, Chenet L, Leon D. Patterns of smoking in Russia. *Tobacco Control* 1998; 7: 22-6.
58. Office for National Statistics. General lifestyle survey overview: A report on the 2010 general lifestyle survey, 2012. Dostupno na URL adresi: <http://www.ons.gov.uk/ons/rel/ghs/general-lifestyle-survey/2010/index.html>. Datum pristupa informaciji: 14. studenog 2012.
59. Raikou M, McGuire, M. A review of the cost-effectiveness of interventions (specifically point of sales measures and mass media) to prevent the uptake of smoking in young people under 18 years old. 2007; Dostupno na URL adresi: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/PH14reviewofcosteffectiveness.pdf>. Datum pristupa informaciji: 5. svibnja, 2013).
60. Ling PM, Glantz SA. Using tobacco-industry marketing research to design more effective tobacco-control campaigns. *JAMA* 2002; 287: 2983-9.
61. Helasoja V, Lahelma E, Prättälä R, Petkeviciene J, Pudule I, Tekkel M. The sociodemographic patterning of drinking and binge drinking in Estonia, Latvia, Lithuania and Finland, 1994-2002. *BMC Public Health* 2007; 7 :241.
62. Karlamangla A, Zhou K, Reuben D, Greendale G, Moore A. Longitudinal trajectories of heavy drinking in adults in the United States of America. *Addiction* 2006; 101: 91-9.
63. Moore AA, Gould R, Reuben DB i sur. Longitudinal patterns and predictors of alcohol consumption in the United States. *Am J Public Health* 2005; 95: 458-65.
64. Huckle T, You RQ, Casswell S. Socio-economic status predicts drinking patterns but not alcohol-related consequences independently. *Addiction* 2010; 105: 1192-202.
65. Nielsen L, Curtis T, Kristensen TS, Nielsen NR. What characterizes persons with high levels of perceived stress in Denmark? A national representative study. *Scand J Public Health* 2008; 36: 369-79.
66. Fazlić H, Brborović O, Vukušić Rukavina T, Fišter K, Milošević M, Mustajbegović J. Characteristics of people with the perceived stress in Croatia: the CroHort study. *Coll Antropol* 2012; 36 (Supl. 1): 165-9.
67. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA* 2004; 291: 1238-45.
68. Kosteniuk JG, Dickinson HD. Tracing the social gradient in the health of Canadians: primary and secondary determinants. *Soc Sci Med* 2003; 57: 263-76.
69. Smith GD, Egger M. Socioeconomic differentials in wealth and health. *BMJ* 1993; 307: 1085-6.
70. Marmot MG, Kogevinas M, Elston MA. Social-economic status and disease. *Annu Rev Pub Health* 1987; 8: 111-35.
71. Polašek O, Šogorić S. Socioeconomic inequalities estimation from public health surveys – data considerations, strengths, and limitations. *Coll Antropol* 2009; 33 (Supl. 1): 171-6.

S U M M A R Y

SOCIOECONOMIC STATUS AND RISKY HEALTH BEHAVIORS IN CROATIAN ADULT POPULATION

L. PILIĆ and A. DŽAKULA

Andrija Štampar School of Public Health, School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

Introduction and Aim: Based on the previous research, there is strong association between low socioeconomic status (SES) and high morbidity and mortality rates. Even though association between SES and risky health behaviors as the main factors influencing health has been investigated in Croatian population, some questions are yet to be answered. The aim of this study was to investigate the presence of unhealthy diet, physical inactivity, smoking and excessive drinking in low, middle, and high socioeconomic group of adult Croatian population included in the cohort study on regionalism of cardiovascular health risk behaviors. We also investigated the association between SES measured by income, education and occupation, as well as single SES indicators, and risky health behaviors.

Sample and Methods: We analyzed data on 1227 adult men and women (aged 19 and older at baseline) with complete data on health behaviors, SES and chronic diseases at baseline (2003) and 5-year follow up. Respondents were classified as being healthy or chronically ill. SES categories were derived from answers to questions on monthly household income, occupation and education by using two-step cluster analysis algorithm.

Results: At baseline, for the whole sample as well as for healthy respondents, SES was statistically significantly associated with unhealthy diet (whole sample/healthy respondents: $p=0.001$), physical inactivity (whole sample/healthy respondents $p=0.44/p=0.007$), and smoking (whole sample/healthy respondents $p<0.001/p=0.002$). The proportion of respondents with unhealthy diet was greatest in the lowest social class, smokers in the middle and physically inactive in the high social class. During the follow up, smoking and physical inactivity remained statistically significantly associated with SES. In chronically ill respondents, only smoking was statistically significantly associated with SES, at baseline and follow up ($p=0.001/p=0.002$). The highest share of smokers was in the middle social class.

Discussion and Conclusion: Results of our study show that risky health behaviors are associated with SES and are divergently represented across socioeconomic groups of adult Croatian population. There is an obvious need for interventions targeting the specific socioeconomic group and behavior characteristic of that group.

Key words: socioeconomic status, health behaviors, adult population

GEOMETRIJA ZGLOBA KUKA: METODOLOGIJA I SMJERNICE

DRAGO GAŠPAR i TOMISLAV CRNKOVIĆ¹

Odjel traumatologije i ¹Odjel ortopedije, Opća županijska bolnica Požega, Požega, Hrvatska

Prijelom zgloba kuka značajan je osobni, obiteljski i zdravstveni problem osoba starijih od 65 godina. U prvoj godini nakon prijeloma umire i do 30% ozlijeđenih, a oko 50% ih više ne postiže prijašnji stupanj neovisnosti u obavljanju svakodnevnih aktivnosti. Procjenjuje se da će kroz idućih 30 godina u svijetu biti oko 6 milijuna prijeloma zgloba kuka na godišnjoj razini, što je oko četiri puta više od današnjeg broja. Dosadašnja istraživanja koja su za cilj imala predviđanje prijeloma zgloba kuka na temelju njegove geometrije pokazala su da je ona neovisna varijabla od mineralne gustoće kostiju. U tom smislu geometrija kuka također je kao mjera predviđanja rezistentnija od različitih drugih čimbenika koji utječu na mineralnu gustoću kostiju, a njene promjene tijekom životnog vijeka mnogo su sporije. Specifičnost i osjetljivost geometrije kuka u predviđanju prijeloma visoka je i prihvatljiva u rezultatima istraživanja većine autora. U ovom preglednom članku prikazujemo dosadašnja relevantna saznanja o mjerama te čimbenicima koji određuju geometriju kuka kao i opće prihvaćene načine slikovnih metoda prikaza zgloba kuka. Usporedili smo i metodologiju jedanaest nasumično odabranih radova predviđanja prijeloma kuka na temelju njegove geometrije. Ukazujemo na potrebu daljnjeg usavršavanja metodologije i ujednačenijeg odabira pacijenata radi veće konzistentnosti u budućim istraživanjima. Geometrija zgloba kuka do sada se pokazala korisnim dijagnostičkim instrumentom, ali na ovom području ima i dalje prostora za poboljšanje.

Ključne riječi: zglob kuka, prijelom, geometrija, metodologija

Adresa za dopisivanje: Drago Gašpar, dr. med.
 Odjel traumatologije
 Opća županijska bolnica Požega
 Osječka 107
 34000 Požega, Hrvatska
 Tel: +385 34 254407; faks: +385 34 271713
 E-pošta: gaspar.drago@gmail.com

UVOD

Prijelom zgloba kuka značajan je osobni, obiteljski i javno-zdravstveni problem koji narušava kvalitetu života pacijenta i njegove obitelji te povećava troškove zdravstvenog sustava (1-3). Smrtnost zbog prijeloma kuka kreće se u rasponu od 20% do 36% u prvih godinu dana od zadobivene ozljede (2-4). Oko 50% pacijenata s prijelomom zgloba kuka više ne postiže niti približno funkcionalno stanje kretanja i opće fizičke aktivnosti (odnosno stupanj ADL - Katz ljestvice - ljestvica kojom se procjenjuje stupanj neovisnosti pacijenta u obavljanju jednostavnih dnevnih aktivnosti) koju su imali prije prijeloma (1-4). Oko 95% prijeloma zgloba kuka posljedica je pada. Oko 25% do 30% pacijenata starijih od 65 godina života padne barem jedanput godišnje, a na oko pet padova u navedenoj dobi javlja se po jedan prijelom (5). Pacijenti s prijelomom zgloba kuka zauzimaju od 25% do 50% odjelnih kapaciteta traumatoloških odjela općih bolnica (1,5,6). Go-

dišnje, na svjetskoj razini, oko 1.700.000 osoba zadobije prijelom zgloba kuka (1-3) pa se procjenjuje da će se za narednih 30 godina taj broj povećati na 6.500.000 osoba (4, 5, 6, 7). Procjena godišnjih troškova liječenja za 340 000 prijeloma zgloba kuka u SAD je od 10 do 14 milijardi dolara (4-7). Svi prethodno navedeni podaci dobar su razlog za preventivno dijagnosticiranje osoba s rizikom za prijelom zgloba kuka. Procjena rizika prijeloma zgloba kuka temeljem njegove geometrije s podatkom o mineralnoj gustoći kosti (engl. *bone mineral density*, BMD) ili bez tog podatka pokazala su se u navedenoj procjeni korisnim instrumentom s obzirom na stupanj osjetljivosti i specifičnosti (8-25).

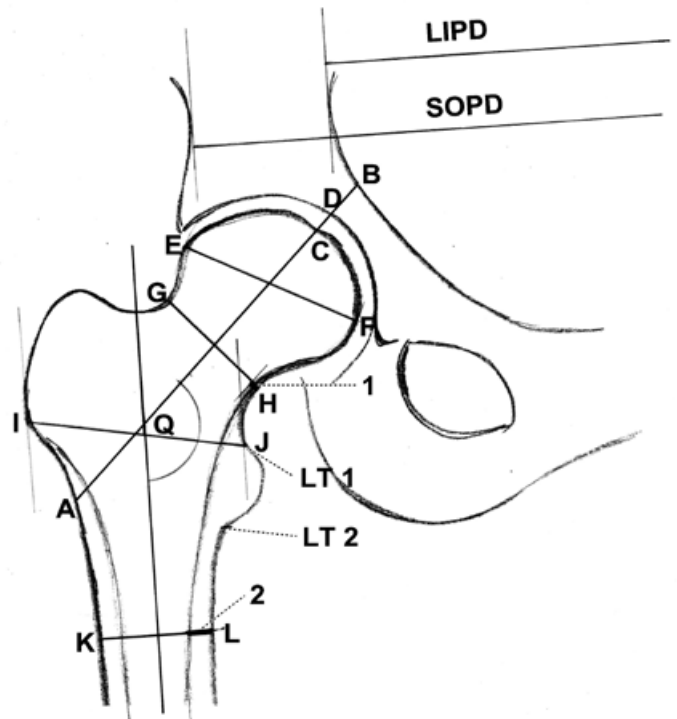
PREGLED LITERATURE

Otpornost zgloba kuka prema novonastaloj sili prilikom udarca u bok, pri padu na stranu, ovisi o samoj

veličini sile udara, ali i o geometriji kuka te o mineralnoj gustoći kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD). Geometrija zgloba kuka određuje put novonastale sile udara od točke udarca do mjesta prijeloma i predstavlja neovisnu varijablu od BMD (8-25). BMD je kao varijabla otpornosti kuka podložnija utjecaju različitih čimbenika i brzoj promjeni, dok je geometrija zgloba kuka u tom smislu otpornija (10-14). Do promjena u BMD može doći zbog endokrinoloških bolesti (npr. dijabetes melitus, hipertireoza), hormonalnog nadomjesnog liječenja, gladovanja i neuravnotežene prehrane te dugotrajne imobilizacije (26-31).

Uvidom u literaturu i analizom niza radova koji proučavaju geometriju zgloba kuka radi predviđanja njegova prijeloma, uočili smo sljedeće najčešće korištene mjere geometrije kukova (sl. 1):

- a) HAL (*hip axis length*)- dužina koja ide od lateralnog ruba velikog trohantera, sredinom vrata bedrene kosti do unutarnjeg ruba zdjelice. Faulkner i sur. (8) povežali su duži HAL s većim rizikom prijeloma zgloba kuka, što su potvrdili i ostali autori (9-14, 16-25), međutim neki pak nalaze kraći HAL kao rizik za prijelom zgloba kuka (32, 33).
- b) FAL (*femoral axis length*)- skraćeni je HAL za dužinu intraartikularnog prostora zgloba kuka i acetabuluma. U literaturi postoji više dvojbi o značajnoj povezanosti dužine FAL te rizika prijeloma od dužine HAL (34-36). Međutim, činjenice ukazuju da je dužina FAL statistički značajno veća u skupini pacijenata s prijelomom trohanterne regije u odnosu na skupinu s prijelomom vrata bedrene kosti (37-39).
- c) Q kut- kolodijafizni kut je kut što zatvaraju osovina vrata (po dužini HAL /FAL) i osovina dijafize bedrene kosti. Normalne vrijednosti ovoga kuta su od 120°-135° (40). Ovaj kut je statistički značajnije veći u skupini pacijenata s prijelomom (17,19,23,33,41), a naglašena je i različitost u skupini s prijelomom vrata bedrene kosti od skupine s prijelomom trohanterne regije (42,43). Općenito, povećani Q kut povezan je sa smanjenom koštanom otpornošću (44,45).
- d) FNW (*femoral neck width*) je širina na najužem dijelu vrata bedrene kosti. Dokazano je da je vrat širi u skupini pacijenata s prijelomom vrata bedrene kosti, podjednako i u muških i ženskih pacijenata (19, 23, 33, 37, 46). Međutim, u radovima drugih autora ova mjera geometrije kuka je ili uža u toj skupini (47) ili nema statističke značajnosti razlike između te i kontrolne skupine ispitanika (48). Veličina ove mjere je podložna životnoj dobi, visini, težini, endokrinom statusu i rasnoj pripadnosti, ali ovisi i o drugim mjerama geometrije kuka (17,19, 41,49-51). Ovaj bi nalaz mogao objasniti navedene suprotnosti glede širine vrata u skupini pacijenata s prijelomom vrata bedrene kosti.



Sl. 1. Najčešće korištene mjere geometrije kuka: HAL (*hip axis length*) - dužina od lateralnog ruba velikog trohantera (A), sredinom vrata bedrene kosti do unutarnjeg ruba zdjelice (B); FAL (*femoral axis length*) - skraćeni je HAL za dužinu intraartikularnog prostora zgloba kuka i acetabuluma (A-C); AW (*acetabular width*) širina zdjelice izmjerena u produžetku osovine vrata (B-D); promjer glave bedene kosti (E-F); FNW (*femoral neck width*) - širina najužeg dijela vrata bedrene kosti (G-H); TW - širina trohanterne regije (I-J); LT1 - gornji rub malog trohantera; LT2 - donji rub malog trohantera; promjer dijafize bedrene kosti mjerjen tri cm ispod donjeg ruba malog trohantera (K-L); 1 - debljina kortikalisa vrata bedrene kosti; 2 - debljina kortikalisa dijafize bedrene kosti; LIPD - najveći unutarnji promjer zdjelice; SOPD - najmanji vanjski promjer zdjelice; Q - kolodijafizni kut.

- e) AW (*acetabular width*) acetabularna širina je širina zdjelice izmjerena u produžetku osovine vrata, te je dio HAL- a umanjeno za FAL i intraartikularni prostor zgloba kuka. Vrijednost joj je statistički značajnije veća u skupini pacijenata s prijelomom vrata bedrene kosti od skupine s prijelomom trohanterne regije (39, 52).

Manje upotrebljavane mjere geometrije zgloba kuka koje smo našli u radovima drugih autora, a koje se značajno razlikuju između skupine pacijenata s prijelomom zgloba kuka i kontrolne skupine pacijenata jesu: promjer glave bedrene kosti, debljina kortikalisa dijafize i vrata bedrene kosti, širina trohanterne regije (TW), vanjski najmanji i unutrašnji najveći promjer zdjelice (sl. 1) (17, 44, 45, 52-54).

METODE SLIKOVNOG PRIKAZA GEOMETRIJE ZGLOBA KUKA U PROCJENI RIZIKA PRIJELOMA

Radiogram

Phillips i sur. (55) su među prvima 1975. godine objavili istraživanje u kojem su proučavali geometriju zgloba kuka iz radiograma. Ova slikovna metoda i dalje je najčešća metoda prikaza kukova. Njene prednosti nalazimo u niskoj cijeni izrade, lakoj dostupnosti opreme, malim dozama zračenja kojima su izloženi pacijenti i osoblje. Ova metoda omogućava prikaz debljine kortikalisa i dimenzije zdjelice što nije moguće denzitometrijom (17,19,21,56).

Denzitometrija (Dual-energy x-ray absorptiometry, DXA)

Koristi se u prikazivanju geometrije zgloba kuka u radovima osamdesetih godina i njome se može odrediti centar glave, osovina vrata i dijafize bedrene kosti. U obje ove metode prikaza od velike je važnosti položaj pacijenta. U tom smislu radiogram zdjelice puno je osjetljiviji na položaj samog pacijenta od denzitometrije zgloba kuka (24, 56). Upravo radi toga preporuča se "Bristol" položaj pacijenta za klasične radiograme (57). Naime, dokazano je da taj položaj daje najcjelovitiji prikaz vrata bedrene kosti i intertrohanterne regije. Pacijent leži na leđima sa zdjelicom i nogama u istoj ravnini, pete su odmaknute za dužinu stopala, a palčevi spojeni, odnosno donji ekstremiteti su u unutarnjoj rotaciji od 15 do 30 stupnjeva prema zamišljenoj sagitalnoj ravnini, dok je cijev RTG aparata pozicionirana na udaljenosti 100 cm od simfize. Ovaj položaj pacijenta najbolje prikazuje vrat bedrene kosti i mnogi istraživači geometrije zgloba kuka u svojim radovima koriste upravo taj položaj (8,13,14,17,21,45,47,52,53).

Kompjuterizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR)

CT i MR daju mogućnost prikaza zgloba kuka u tri dimenzije, međutim CT može imati dodatnu korist u volumetrijskim izmjerama, ali zbog cijene pretrage i slabije rezolucije od klasičnog radiograma u istraživanju geometrije kuka ne koristi se rutinski, a osim toga i pacijenti su izloženi visokim dozama zračenja (58,59).

Računalni programi određivanja otpornosti kuka kombinacijom geometrije kosti i BMD-a

Sredinom osamdesetih godina razvijeni su računalni programi, kojima se mjeri otpornost kostiju kombini-

rajući izmjerenu geometriju zgloba kuka i BMD, što može biti koristan podatak u predviđanju prijeloma, ali ova tehnika prikaza otpornosti kuka nije se održala u svakodnevnoj upotrebi radi slabe reproducibilnosti (60). U osnovi, takvi programi određuju sljedeće faktore: rizik nastanka prijeloma vrata bedrene kosti pri hodu (*SF- safety risk*), rizik nastanka prijeloma prilikom djelovanja sile pri padu i udarcu na veliki trohanter (*FI-fall index*), ukupnu kompresivnu silu na najslabijoj točki stvorena pri hodu ili padu (*C stress - total compressive stress*), koštana mjera otpornosti zbog savijanja (*CSMI - cross-section moment of inertia*) (61).

ČIMBENICI KOJI ODREĐUJU GEOMETRIJU ZGLOBA KUKA

Geometrija zgloba kuka definira se tijekom djetinjstva pod utjecajem niza čimbenika. Nakon 15. godine života mjere geometrije kukova su iste kao i u odrasloj dobi, ali je geometrija kukova i u kasnijoj životnoj dobi podložna promjenama na koje mogu utjecati različiti faktori.

Životna dob i proces starenja

Tijekom djetinjstva geometrija zgloba kuka prolazi intenzivne promjene sve do oko 15. godine života, kada te mjere mlade osobe dosegnu vrednosti za odraslu dob (30,62).

Dijete do godine dana života ima kolodijafizni kut do 146°, ali početkom težinskog opterećenja odnosno hoda, taj se kut smanjuje do 136° u petoj godini života (63, 64). Starenjem dolazi do povećanja širine dijafize i širine vrata bedrene kosti uz progresivno razrijeđenje koštane strukture te posljedično smanjenje mehaničke otpornosti (65). Sa starenjem i uz deficit hormona estrogena, osobito u osoba ženskog spola, postoji sklonost gubljenju koštanog tkiva. Smanjuje se udio čvrste kortikalne kosti, a povećava udio trabekularne pa se posljedično kvocijent kortikalne/trabekularne kosti smanjuje (19, 66). Smanjivanjem debljine kortikalisa procesom starenja, zahvaljujući periostalnoj reakciji, duge kosti se šire te tako povećavaju mehaničku nosivost. U intrakapsularnom prostoru zgloba kuka nije zabilježena ova kompenzacijska reakcija (67-69).

Težina i visina

Dobro je poznata i utvrđena činjenica da krupnija tjelesna građa čovjeka ima i veće mjere geometrije zgloba kuka, ali i veći BMD te posljedično tome smanjeni rizik nastanka prijeloma (70,71). Istraživanjima je do-

kazano da u osoba ženskog spola gubitkom više od 5% tjelesne težine dolazi do smanjenja debljine kortikalisa vrata bedrene kosti što dovodi do povećane lomljivosti (49, 61).

Fizička aktivnost

Već u ranom djetinjstvu početkom hodanja i opterećenja kukova mijenja se geometrija zgloba kuka. Zanimljiv je rad Andersona i sur. (40) koji su istraživali kolodijafizni kut moderne, srednjovjekovne i predhistorijske populacije. Zaključili su da od populacije sakupljača hrane u stalnom hodu i stalnog opterećenja kukova težinom tijela i dodatnim teškim nosivim opterećenjem, do pretežno sjedeće, slabo tjelesno aktivne današnje urbane populacije, kolodijafizni kut biva sve veći. Nadalje, prema stupnju fizičke aktivnosti prilagodba u kortikalnoj kosti događa se mnogo sporije nego u spongioznoj kosti (71,72). S obzirom na odnos kortikalne i spongiozne kosti, vrat bedrene kosti sastoji se od 75% spongiozne i 25% kortikalne kosti, a trohanterna regija od do 90% spongiozne te 10% kortikalne kosti (39). Prema tome, za očekivanje je da fizička aktivnost više modificira geometriju trohanterne regije nego geometriju vrata bedrene kosti.

Spol

Looker i sur. (74) našli su veću otpornost proksimalnog okrajka bedrene kosti u osoba muškog spola na savijanje i torzijske sile od osoba ženskog spola nakon korekcije veličine tijela. Obrazloženje nalaze u debljoj kortikalnoj kosti vrata i dijafize natkoljениčne kosti. Veličina HAL je podjednaka i u skupini s prijelomom i kontrolnoj skupini muškaraca (68) za razliku od žena gdje je HAL značajno veći u skupini s prijelomom (8,12-14,16-26). Navedene razlike očito su posljedica različitog hormonskog statusa muškaraca i žena (68).

Estrogeni

Poznato je da estrogena terapija smanjuje koštani gubitak te smanjuje rizik prijeloma zgloba kuka (75,76). Zanimljivo je istraživanje Becka i sur. (61) koji su našli deblji kortikalni vrat i dijafize bedrene kosti te povećanu otpornost na savijanje i torziju u skupini žena starijih od 65 godina, stalnih korisnika estrogene terapije u odnosu na skupine koje ne koriste ili povremeno koriste estrogenu terapiju. I drugi farmaceutski pripravci i prehrana mogu utjecati na čvrstoću kuka promjenom BMD-a (25-27,29).

Rasa

Osobe ženskog spola crne rase imaju veću koštanu masu, deblji kortikalni vrat i dijafize bedrene kosti, kraću dužinu HAL-a i manju intertrohanternu širinu, zatim duži femur s užim medularnim kanalom što dovodi do veće čvrstoće i veće otpornosti zgloba kuka na prijelom u odnosu na osobe ženskog spola bijele rase podjednake dobi (77,78). Nakamura i sur. (79) našli su manju koštanu masu vrata bedrene kosti osoba ženskog spola japanskog podrijetla, ali otpornost kuka na prijelom imaju 40% veću od osoba ženskog spola bijele rase. Osobe ženskog spola japanskog podrijetla također imaju za gotovo 50% nižu incidenciju prijeloma zgloba kuka od osoba ženskog spola bijele rase iako imaju niži BMD. Objašnjenje za taj nalaz nalaze u kraćem HAL-u i manjem kolodijafiznom kutu osoba ženskog spola japanskog podrijetla (78). Također, i drugi autori nalaze razlike u različitim etničkim skupinama (77, 80, 81).

Geni

Istraživanja pokazuju da je između 50% i 80% dužine HAL-a određeno naslijeđivanjem (30, 82). Majčinska anamneza prijeloma zgloba kuka dobar je prediktor prijeloma neovisno o BMD (30).

Kvaliteta djetinjstva

Javaid i sur. (83) u istraživanju ističu da su loše socijalno-ekonomske prilike, nedovoljna i nekvalitetna prehrana, zloraba nikotina, alkohola i opijata od strane majke a time i djeteta *in utero*, povezana s kasnijom djetetovom smanjenom otpornosti proksimalnog okrajka bedrene kosti. U odrasloj dobi ti štetni utjecaji u djetinjstvu rezultiraju učestalijim prijelomima zgloba kuka. Pozadina utjecaja loše kvalitete djetinjstva očituje se smanjenom porođajnom tjelesnom težinom djeteta te posljedično manjom širinom vrata bedrene kosti s održanom dužinom, što dovodi do povećanog rizika za prijelom u kasnijoj životnoj dobi.

Broj poroda

Zanimljiv je nalaz da je broj poroda usko povezan s povećanim rizikom prijeloma vrata bedrene kosti zbog povećanja acetabulne širine koja se povećava s većim brojem poroda (84, 85). Drugo racionalno objašnjenje je u mogućnosti promjene kvocijenta najvećeg unutarnjeg i najmanjeg vanjskog promjera zdjelice (LIPD/SOPD) odnosno u povećanju najvećeg unutarnjeg promjera zdjelice (17,84-86).

Promjena debljine kortikalne kosti vrata i dijafize bedrene kosti i širine trohanterne regije

Manja debljina kortikalisa dijafize i vrata bedrene kosti te uža trohanterna regija (TW) značajno su povezane s povećanim rizikom prijeloma zgloba kuka (17,52). Isti autori nalaze da je omjer debljine kortikalisa i širine dijafize natkoljениčne kosti značajno niži u skupini pacijenata s prijelomom vrata bedrene kosti nego u skupini s trohanternim prijelomom, ali je i značajno veći kolodijafizni kut, što se pak može objasniti tanjim kortikalisom proksimalnog dijela vrata kod većeg kolodijafiznog kuta (87).

TIP PRIJELOMA

Prijelome proksimalnog femura dijelimo na vratne, trohanterne i subtrohanterne. Pacijenti s prijelomom vrata bedrene kosti u 85% slučajeva su osobe ženskog spola bijele rase, starije životne dobi, prosječno 72 godine i više, s više različitih bolesti, a sam prijelom je posljedica niskoenergetske traume odnosno jednostavnog pada na bok (91). Pacijenti s trohanternim prijelomom (pertrohanterni, intertrohanterni) su mlađi od pacijenata s prijelomom vrata bedrene kosti, oko 70% su osobe ženskog spola, s više različitih bolesti i anamnezom prijašnjih prijeloma prilikom niskoenergetske traume (92). Pacijenti sa subtrohanternim prijelomima pronalaze se u ljudi svih životnih dobi. Ovaj je prijelom u mlađih posljedica visokoenergetskih ozljeda (promet, ranjavanje vatrenim oružjem, pad s druge razine), a u starijoj životnoj dobi javlja se uglavnom kao patološki prijelom, najčešće malignih metastaza karcinoma dojke, prostate ili debelog crijeva. Oko 35% svih subtrohanternih prijeloma je patološka fraktura (92). Do sada subtrohanterni tip prijeloma nije bio od interesa u studijama predviđanja prijeloma na temelju geometrije kukova.

Osobe ženskog spola s prijelomom vrata bedrene kosti imaju statistički značajno smanjenu debljinu kortikalisa vrata bedrene kosti, veći promjer glave i acetabulne širine, veći kolodijafizni kut, veći promjer dijafize, veći vanjski promjer zdjelice, zatim duži HAL, veći omjer dužine i širine vrata nego kod trohanternih prijeloma (17, 41, 93). Osobe ženskog spola s trohanternim prijelomom imaju statistički značajno tanji kortikalisi dijafize bedrene kosti (52). Rizik prijeloma trohanterne regije značajno je povezan s dužim FAL-om za razliku od prijeloma vrata bedrene kosti (20,39).

RASPRAVA

U tablici 1 usporedili smo jedanaest nasumice izabranih istraživanja geometrije kukova u kojima su mjere određene radiogramom zdjelice ili denzitometrijom te mjerene ručno ili računalnim programom te samo u jednom istraživanju nije definiran položaj pacijenta pri radiogramu zdjelice (93,94). Elfors i sur. (15) utvrdili su da su razlike među zajednicama vrlo velike, veće nego među spolovima te je zaključio da su rizici prijeloma najviše povezani s čimbenicima okoliša. Okolišne čimbenike čine način i vrsta prehrane, stupanj fizičke aktivnosti, kvaliteta djetinjstva, broj poroda, dakle gotovo svi oni čimbenici koji određuju i geometriju kuka. Smatramo da izbor uzorka pacijenata kontrolne skupine i skupine s prijelomom, odnosno metodologija takvih istraživanja, mora biti usredotočena na zajednicu u kojoj su prilike za odrastanje podjednake s obzirom na socijalno-ekonomske prilike, gdje je tradicija prehrane podjednaka, uloga žene u svakodnevnom životu i radu istovjetna, gdje je broj poroda približno podjednak uz slične druge čimbenike okoliša. Radi utjecaja životne dobi na određivanje geometrije kuka, a time i rizika prijeloma, smatramo da je raspon od 44 do 90 godina prevelik, a da uključenost osoba muškog i ženskog spola u istu skupinu može dovesti do prikupljanja iskrivljenih podataka (bias). Predlažemo jasno razdvojiti ispitanike prema spolu, čimbeniku koji značajno definira geometriju kuka. Veličina kinetičke energije prilikom pada i udarca u veliki trohanter ovisi o težini i visini tijela (17,20,24,33,52), pa pojedini autori usaglašavaju ispitanike po visini i težini, odnosno prema indeksu tjelesne mase (eng. *body mass index*, BMI) (8,37,95). Metodologija određivanja geometrije kuka trebala bi ispitanike ujednačiti po BMD unutar jedne devijacije (8,14,23,45,52,53). Oblikovanje kontrolne skupine i skupine s prijelomom trebalo bi svakako isključiti i useljenike u ispitivanu zajednicu zbog nepoznatog učinka genetike na otpornost zgloba kuka. U navedenoj tablici od jedanaest radova, samo se tri ispitivača jasno određuju o vrsti rase. Nadalje, važno je dijagnosticirati i tip prijeloma kuka. Skupina s prijelomom trebala bi biti jasno definirana prema tipu prijeloma i od kontrolne skupine razlikovati se samo po prisustvu prijeloma ili različitosti tipa prijeloma, ako uspoređujemo geometriju kuka skupine s prijelomom vrata bedrene kosti u odnosu na skupinu s prijelomom trohanterne regije. Smatramo da u istoj skupini s prijelomom ne mogu biti pacijenti s prijelomom vrata bedrene kosti i prijelomom trohantera. Iz tablice 1 se vidi da se od jedanaest ispitivača šest izjašnjava o tipu prijeloma.

Tablica 1

Analiza metodologije i ispitanika jedanaest nasumično izabranih istraživanja rizika prijeloma kuka temeljem geometrije kuka.

	Spol	Dob (godine)	Rasa	BMI težina-kg visina- cm	BMD	RTG	DXA	Podatak o okolišu	Tip prijeloma	Broj Ispitanika s prijelomom
Elfors (15)	muškarci žene	50 i više	O	24.2 23.8	O	O	O	da	kuk	938 2768
Crabtre (13)	žene	60 i više	O	O	da	O	da O A	O	kuk	68
Micheloti (22)	žene	Sr.v. 73.1	bijela	O	O	Ap-zdjelica B M	O	O	kuk	43
Partanen (17)	žene	53-85 Sr.v. 74.9	O	23,9	O	Ap-zdjelica B A	O	O	vrat trohanter	70
Crabtre (14)	muškarci žene	50-80	O	O	da	O	da	O	O	600
Ulusoy (53)	muškarci žene	44-90 Sr.v. 70.9	O	72.2 kg 164 cm	da	Ap-zdjelica B M	O	O	vrat trohanter	34
Gluer (52)	žene	65 i više Sr.v. 75.4	bijela	O	da	Ap-zdjelica B A	O	O	vrat trohanter	162
Paton (93)	muškarci žene	Sr.v. 79	O	O	O	Ap-zdjelica O M	O	O	vrat trohanter	100
Pulkkinen (45)	žene	53-84 Sr.v. 74.2	O	O	da	Ap-zdjelica B A	O	O	vrat trohanter	74
Faulkner (8)	žene	65 i više	bijela	65.0 kg 158 cm	da	O	da O A	O	kuk	64
Calis (47)	žene	50 i više Sr.v. 70.1	O	25,8	O	Ap-zdjelica B M	O	O	vrat trohanter	29

O - nije naveden podatak; BMI (engl. *body mass index*) - indeks tjelesne mase; BMD (engl. *bone mineral density*) - mineralna gustoća kostiju; DXA (engl. *dual-energy x-ray absorptiometry*) - denzitometrija; B - "Bristol" položaj ispitanika; Ap - (anterior-posterior) rentgenogram; A - mjerenje geometrije zgloba kuka pomoću računalnog programa; M - manualno mjerenje metrom i goniometrom; sr.v. - srednja vrijednost.

ZAKLJUČAK

U metodologiji procjene rizika prijeloma zgloba kuka na temelju geometrije predlažemo koristiti radiogram zdjelice u "Bristol" položaju. Mjere geometrije kukova trebalo bi manualno mjeriti na suprotnom, zdravom kuku u pacijenata s prijelomom, a u rizičnoj skupini na lijevom ili desnom zglobu kuka. U svrhu istraživanja bilo bi dobro skupine pacijenata uobličiti prema isto-vrskom tipu prijeloma, odnosno razlikovati prijelome vrata bedrene kosti od trohanternih prijeloma, te uprosječiti prema godinama, BMI i BMD. Također, skupine bi trebalo uobličiti od pacijenata istog spola, rase, iz iste ili slične životne sredine, sličnog socijalnoekonomskog položaja, podjednakih materijalnih uvjeta rasta i razvoja u djetinjstvu. Uvidom u dosadašnju literaturu o procjeni rizika prijeloma kuka na temelju geometrije kuka možemo zaključiti da je za određivanje metodologije i odabira pacijenata bitno pravilno kombinirati čimbenike koji određuju geometriju kuka, tip prijeloma i voditi računa o načinu slikovnog prikaza kuka i zdjelice. U svakodnevnoj kliničkoj ortopedskoj i traumatološkoj praksi preventivne bi intervencije trebale biti usmjerene prema osobama s rizičnom geometrijom proksimalnog femura te na taj način smanjiti incidenciju prijeloma proksimalnog femura. Ujedno bi se time smanjio i jedan od vodećih uzroka morbiditeta i

mortaliteta starije populacije. Geometrija zgloba kuka, iako pomalo zapostavljena metoda, pokazala se korisnim dijagnostičkim instrumentom, ali na ovom području ima i dalje prostora za nova istraživanja i poboljšanja.

LITERATURA

1. Stevens JA, Olson S, Redusing falls and resultating hip fractures among older women N Engl J Med 2001; 194: 687-90.
2. Cummings SR, Melton III LJ. Osteoporosis. I. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet 2002; 359: 1761-7.
3. Osnes EK, Lofthus CM, Meyer HE i sur. Consequences of hip fracture on activities of daily life and residential needs. Osteoporos Int 2004; 15: 567-74.
4. Miyamoto RG, Kaplan KM, Levine BR, Egol KA, Zukermann JD. Surgical management of hip fractures: An evidence-based review of literature. I: Femoral neck fracture. J Am Acad Orthop Surg 2008; 16: 596-607.
5. Mackenzie EJ, Fowler CJ. Epidemiology. U: Feliciano D, Mattox KL, Moorer EE, ur. Trauma 6th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, 2008, 26- 42.
6. Slemenda C. Prevention of hip fractures: risk factor modification. Am J Med 1997; 103: 234-41.

7. Raaymarkes EL. Fractures of femoral neck: review and personal statement. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2006; 73: 45-59.
8. Faulkner KG, Cummings SR, Black D, Palermo L, Gluer CC, Genant HK. Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: The study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1211-17.
9. Alho A, Husby T, Hoiseth A. Bone mineral content and mechanical strength: An vivo study on human femora at autopsy. *Clin Orthop Rel Res* 1998; 227: 292-97.
10. Carter AR, Hayws WC. Bone compressive strength: The influence of density and strain rate. *Science* 1976; 194: 1174-76.
11. Einhorn TA. Bone strength. The bottom line. *Calcif Tissue Int* 1992; 51: 333-39.
12. Leivher I, Margulies JY, Weinreb A i sur. The relationship between bone density, mineral content and mechanical strength in the femoral neck. *Clin Orthop Rel Res* 1992; 163: 272-81.
13. Crabtree NJ, Lunt M, Holt G i sur. Hip geometry, bone mineral distribution and bone strength in European men and Women: The EPOS study. *Bone* 2000; 27: 151-9.
14. Crabtree NJ, Kroger H, Martin A i sur. Improving risk assesment: Hip geometry, bone mineral distribution, bone strenght in hip fracture cases and controls. The EPOS study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 48-54.
15. Elffors I, Allander E, Kanis JA i sur. The variable incidence of hip fracture in southern Europe: the MEDOS study. *Osteoporos Int* 1994; 4: 253-63.
16. Issac B, Selvakumar V, Prasad R, Jeyaseelan L, Chadi G. Prediction of the femoral neck shaft angle from the length of the femoral neck. *Clin Anat* 1997; 10: 318-23.
17. Partanen J, Jamsa T, Jalovaara P. Influence of the upper femur and pelvic geometry on the risk and type of hip fractures. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1540-5.
18. Lotz JC, Cheal EJ, Hayes WC. Stress distribution within the proximal femur during gait and falls: Implications for osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 1995; 5: 252-61.
19. Alonso CG, Diaz MD, Carranza FH, Cano PR, Perez AD. Femoral bone mineral density, neck-shaft angle and mean femoral neck width as predictors of hip fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2002; 11: 714-20.
20. Center JR, Nguyen TV, Pocock NA i sur. Femoral neck axis length, height loss, and risk of hip fracture in males and females. *Osteoporos Int* 1998; 8: 75-81.
21. Gnudi S, Ripamonti C, Gualtieri G, Malavolta N: Geometry of proximal femur in the prediction of hip fracture in osteoporotic women. *Br J Radiol* 1999; 8: 75-81.
22. Michelotti J, Clark J. Femoral neck length and hip fracture risk. *J Bone Miner Res* 1999; 8: 75-81.
23. Boonen S, Koutri R, Dequeker Jaerssens J i sur. Measurement of femoral geometry in Type I and Type II osteoporosis - differences in hip axis length consistent with heterogeneity in pathogenesis of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1908-12.
24. Bergot C, Bousson V, Meunier A i sur. Hip fracture risk and proximal femur geometry from DXA scans. *Osteoporos Int* 2002; 13: 542-50.
25. Wang MC, Aguirre M, Bhudhikanok GS i sur. Bone mass and hip axis length in healty asians, black, Hispanic, and white American youths. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1922-35.
26. Macdonald HM, New SA, Fraser WD, Campbell MK, Reid DM. Low dietary potassium intakes and high dietary estimates of net endogenous acid production are associated with low bone mineral density in premenopausal women and increased markers of bone resorption in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 923-33.
27. Bolvin G, Lips P, Ott SM i sur. Contribution of raloxifene and calcium and vitamin D3 supplementation to the increase of the degree of mineralization of bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4199-205.
28. Kiratli BJ, Smith AE, Naeunberg T, Kallfelz CF, Perkash I. Bone mineral and geometric changes through the femor with immobilization due to spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev* 2000; 37: 225-33.
29. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR i sur. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *New Engl J Med* 2001; 344: 1434-441.
30. Flicker L, Faulkner KG, Hopper JL i sur. Determination of hip axis length in women aged 10-98 years: a twin study. *Bone* 1996; 18: 41-5.
31. Heney RP, Barger MJ, Davies KM, Ryan RA, Johnson ML, Gong G. Bone dimensional change with age: Interaction of genetic, hormonal and body size variables. *Osteoporos Int* 1997; 7: 426-31.
32. Dretakis EK, Papakitsou E, Kontakis GM, Dretakis K, Psarskis S, Steriopoulos KA. Bone mineral density body mass index and hip axis length in postmenopausal Cretan women with cervical and trochanteric fractures. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 257-8.
33. Karlsson KM, Sernbo I, Obrant KJ, Redlund, Johnell I, Johnell O. Femoral neck geometry and radiographic signs of osteoporosis as predictors of hip fractures. *Bone* 1996; 18: 327-30.
34. Siebenrock KA, Wahab KH, Werlwn S, Kalhor M, Leuning M, Ganz R. Abnormal extension of the femoral head epiphysis as a cause of cam impigement. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 418: 54-60.
35. Cumming SR, Black DM, Nevitt MC i sur. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. *JAMA* 1990; 263: 665-8.
36. Fox KM, Cummings SR, Williams E, Stone K. Femoral neck and intertrochanteric fractures have different risk factors: a prospective study. *Osteoporos Int* 2000; 11: 1018-23.
37. Gnudi S, Ripamonti C, Gualtieri G, Malavolta N. Geometry of proximal femur in the prediction of hip fracture in osteoporotic women. *Br J Radiol* 1999; 8: 75-81.
38. Malnar Dragojević D, Grković I, Bobinac D, Dujmović M, Nemeč B. Relationship between femoral anteversion and neck shaft angle. *Coll Antropol* 1996; 20: 111-17.
39. Mautalen CA, Vega EM, Einhorn TA. Are the etiologies of cervical and trochanteric hip fractures different? *Bone* 1996; 18: 1338-78.
40. Anderson JY, Trinkaus E. Patterns of sexual, bilateral and interpopulational variation in human femoral neck-shaft angles. *J Anat* 1998; 192: 279-85.

41. Gnudi S, Ripamoti C, Lisi L, Fini M, Giardino R, Giaversi G. Proximal femur geometry to detect and distinguish femoral neck fractures from trochanteric fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2002; 13: 69-73.
42. Vallippan S, Svensson NL, Wood RD. Three dimensional stress analysis of the humean femur. *Comp Biol Med* 1977; 7: 253-56.
43. Gregory JF, Aspden RM. Femoral geometry as a risk factor for osteoporotic hip fracture in men and women. *Med Eng Phys* 2008; 30: 1275-86.
44. Kukla C, Gaebler C, Pichl RW, Prokesch R, Heinze G, Heinze T. Predictive geometric factors in a standardized model of femoral neck fracture: experimental study of cadaveric human femurs. *Injury* 2002; 30: 207-16.
45. Pulkkinen P, Eckstein F, Iler EM, Kuhn V, Jamsa T. Association of geometric factors and failure load level with the distribution of cervical vs. trochanteric hip fractures. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 895-901.
46. El-Kaissi S, Pasco JA, Henry MJ i sur. Femoral neck geometry and hip fracture risk: the Geelong osteoporosis study. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1299-303.
47. Calis HT, Eryavuz M, Calis M. Comparison of femoral geometry among cases with and without hip fractures. *Yonsei Med J* 2004; 45: 901-7.
48. Ahlborg HG, Nguyen ND, Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Contribution of hip strength indices to hip fractures risk in elderly men and women. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1820-7.
49. Peacock M, Liu G, Carey M i sur. Bone mass and structure at the hip in men and women over the age of 60 years. *Osteoporos Int* 1998; 8: 231-9.
50. Peacock M, Turner CH, Liu G, Maanatunga AK, Timmerman L, Johnstons CC Jr. Better discrimination of hip fractures using bone density, geometry and architecture. *Osteoporosis Int* 1995; 5: 167-73.
51. Fox KM, Cummings SR, Threets KP, Nevitt MC, Black DM, Ensrud K. Intertrochanteric femoral neck fractures have different risk factors. *J Bone Min Res* 1995; 10: 170-1.
52. Gluer CC, Cummings SR, Pressman A i sur. Prediction of hip-fractures from pelvic radiographs-the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 671-7.
53. Ulusoy H, Bilqici A, Kuru O, Sarica N, Arslan S, Erkokmaz U. New value of proximal geometry to evaluate hip fracture risk: True moment arm. *Hip Int* 2008; 18: 101-7.
54. Toogood PA, Skalak A, Cooperman DR. Proximal femoral anatomy in normal human population. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467: 876-85.
55. Phillips JR, Williams JE, Mellick RA. Prediction of strength of the neck of femur from radiological appearance. *Biomed Eng* 1975; 10: 367-72.
56. Beck TJ, Looker AC, Ruff CB, Sievenen H, Wahner HW. Structural trends in the aging femoral neck and proximal shaft: Analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey dual-energy X ray absorptiometry data. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2297-304.
57. Bradley M, Shaw M, Fox D. The Bristol hip view: a new hypothetical radiographic projection for femoral neck fractures. *Br J Radiol* 2006; 79: 216-20.
58. Genant HK, Gordon C, Jiang Y i sur. Advanced imaging of the macrostructure and microstructure of bone. *Hormone Res* 2000; 54: 24-30.
59. Majumdar S, Genant HK. High resolution magnetic resonance imaging of trabecular structure. *Euro Radiol* 1997; 7: 51-5.
60. Martin RB, Burr DB. Non invasive measurement of long bone cross-sectional moment of inertia by photon absorptiometry. *J Biomech* 1984; 17: 195-201.
61. Beck TJ, Oreskovic TL, Stone SL i sur. Structural adaptation to changing skeletal load in the progression toward hip fragility: The study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1108-19.
62. Goulding A, Gold E, Cannan R, Williams S, Lewis Barbed NJ. Changing femoral geometry in growing girls: a cross-sectional DEXA study. *Bone* 1996; 19: 645-9.
63. Amstutz H, Wilson P. Dysgenesis of the proximal femur (Coxa Vara) and its surgical management. *J Bone Surg Am* 1953; 44: 1-24.
64. Humphrey GM. The angle of neck with the shaft of the femur at different periods of life and under different circumstances. *J Anat Physiol* 1889; 23: 273.
65. Beck TJ, Looker AC, Ruff CB, Sievanen H, Wahner HW. Structural trends in aging femoral neck and nutrition examination survey dualenergy X-ray absorptiometry data. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2297-304.
66. Duboeuf F, Hans D, Schott AM i sur. Different morphometric and densitometric parameters predic cervical and trochanteric hip fracture: the EPIDOS study. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1895-902.
67. Rybicki EF, Simone FA, Weis EG. One the mechanical analysis of stress in human femur. *J Biomech* 1972; 5: 203-15.
68. Pande, O'Neill TW, Pritchard C, Scott DL, Woolf AD. Bone mineral density, hip axis length and risk of hip fracture in men: results from the Cornwall hip fracture study. *Osteoporos Int* 2000; 11: 866-70.
69. Rafferty KL. Structural design of femoral neck in primates. *J Hum Evol* 1997; 34: 361-83.
70. Bedogni G, Mussi C, Malavolti M i sur. Relationship between body composition and bone mineral content in young and elderly women. *Ann Hum Biol* 2002; 29: 559-65.
71. Khosla S, Atkinson EJ, Riggs BL, Melton LJ. Relationship between body composition and bone mass in women. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 857-63.
72. Tobin WJ. The internal architecture of the femur and its clinical significance. *J Bone Join Surg* 1955; 37: 57-71.
73. Meier DE, Orwoll ES, Jones JM. Marked disparity between trabecular and cortical bone loss with age in healthy men. Measurement by vertebral computed tomography and radial photon absorptiometry. *Ann Int Med* 1984; 101: 605-12.
74. Looker AC, Beck TJ, Orwoll ES. Does body size account for gender differences in femur bone density and geometry? *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1291-299.
75. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P i sur. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002; 288: 872-81.

76. Cauley JA, Black DM, Barrett-Conor E i sur. Effect of hormone replacement therapy on clinical fractures and height loss: The heart and estrogen/Progestin replacement Study (HERS). *Am J Med* 2001; 110: 442-50.
77. Theobald TM, Cauley JA, Gluer CC i sur. Black-white differences in hip geometry. *Osteoporos Int* 1998; 8: 61-7.
78. Nelson DA, Barondess DA, Hendrix SL, Beck TJ. Cross-sectional geometry, bone strength and bone mass in the proximal femur in black and white postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1992-97.
79. Nakamura T, Turner CH, Yoshikawa T, Slemenda CW, Peacock M, Burr DB. Do variations in hip geometry explain differences in hip fractures risk between Japanese and white Americans? *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1071-76.
80. Mikhail MB, Vaswani AN, Aloia JF. Racial differences in femoral dimensions and their relation to hip fracture. *Osteoporos Int* 1996; 6: 22-4.
81. Cummings SR, Cauley JA, Palermo L i sur. Racial differences in hip axis lengths might explain racial differences in rates of hip fracture. *Osteoporos Int* 1994; 4: 226-9.
82. Arden NK, Baker J, Hogg C, Baan K, Spector TD. The heritability of bone mineral density, ultrasound of the calcaneus and hip axis length: a study of postmenopausal twins. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 530-4.
83. Javaid MK, Lekamwasam S, Clark J i sur. Infant growth influences proximal femoral geometry in adulthood. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 508-12.
84. Faulkner KG. Hip axis length and osteoporotic fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 506-73.
85. Hayes WC, Myers ER, Morris JN, Gerhart TN, Yett HS, Lipsitz LA. Impact near the hip dominates fractures risk in elderly nursing home residents who fall. *Calcif Tissue Int* 2006; 52: 192-8.
86. Fox KM, Cummings SR, Threats KP, Nevitt MC, Black DM, Ensrud K. Intertrochanteric femoral neck fractures have different risk factors. *J Bone Miner Res* 1995; 8: 170-3.
87. Rafferty KL. Structural design of femoral neck in primates. *J Hum Evol* 1997; 34: 361-83.
88. Greenspan SL, Myres E, Maitland LA, Kido T, Krasnow MR, Hayws WC. Trochanteric bone mineral density is associated with type of hip fracture in the elderly. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1889-99.
89. Smith I, Johnell O. Changes in bone mass and fracture type in patients with hip fractures. *Clin Orthop* 1989; 238: 139-47.
90. Nakamura N, Kyou T, Zakaoka K, Ohzone K, Ono K. Bone mineral density in the proximal femur and hip type in the elderly. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 755-9.
91. Egol KA, Koval KJ, Zukerman JD. Femoral neck fractures. U: Egol KA, Koval KJ, Zukerman JD, ur. *Handbook of fractures*. 4th ed, New York: Wolters Kluwer, 2010, 378-87.
92. Egol KA, Koval KJ, Zukerman JD. Intertrochanteric fractures. U: Egol KA, Koval KJ, Zukerman JD, ur. *Handbook of fractures* 4th ed, New York: Wolters Kluwer, 2010, 388-98.
93. Patton MS, Duthie RA, Sutherland AG. Proximal femoral geometry and hip fractures. *Acta Orthop Bel* 2006; 72: 315-23.
94. Dequer J, Ranstram J, Valasson J, Sigurgevisson B, Allender E. MEDOS Study Group. The Mediterranean Osteoporosis (MEDOS) Study questionnaire. *Clin Rheumatol* 1991; 10: 54-72.
95. Looker AC, Beck TJ, Orwoll ES. Does body size account for gender differences in femur bone density and geometry? *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1291-99.

S U M M A R Y

GEOMETRY OF THE HIP JOINT: METHODOLOGY AND GUIDELINES

D. GAŠPAR and T. CRNKOVIĆ¹

*Department of Traumatology and ¹Department of Orthopaedic Surgery,
Požega General County Hospital, Požega, Croatia.*

An hip fracture is an significant personal, family and health issue of people older than 65 years. In the first year of the fracture up to 30% of the injured die and about 50% of them never regain their formal degree of independence in fulfilling day-to-day activities. Estimations are that throughout 30 years in the world there will be around 6 million hip fractures per year which is about four times the todays amount. Todays predictions of hip fractures based on the hip geometry have shown us that the hip geometry is an independent variable of the bone mineral density. The hip geometry is more resistant to the effect of various factors than the bone mineral density and the changes throu life are a lot slower. The uniqueness and the sensitivity of the hip geometry in predicting a fracture is high and acceptable in research results of most authors. In this review we present the previous relevant knowledge about the measures and factors which determines the hip geometry and the accepted amount of pictorial methods of hip display. We have compared the methodology and the patients of eleven randomly picked writings on predicting hip fracture based on the hip geometry. We highlight the need of further refinement of the methodology and the more balanced selection of patients for a greater conformity in future writings. The hip geometry has shown it self as an useful diagnostical instrument but there is still more room for its improvement.

Key words: hip joint, hip fracture, geometry, methodology

PROGNOSTIČKA VRIJEDNOST ULTRAZVUČNOG NALAZA ARTERIJE OFTALMIKE U BOLESNIKA S VITILIGOM ZA NASTANAK GLAUKOMA

DARKO DUPLANČIĆ, VELJKO ROGOŠIĆ¹, NEIRA PUIZINA-IVIĆ², LUCIJA VANJAKA ROGOŠIĆ³, BORIS LUKŠIĆ⁴, VEDRAN KOVAČIĆ, KOLJA POLJAK⁵ i KATIA NOVAK-LAUŠ⁶

Klinika za unutarnje bolesti, ¹Klinika za očne bolesti, ²Klinika za kožne i spolne bolesti, Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Klinički bolnički centar Split; ³Dermatološka ordinacija Vanjaka Rogošić, Split; ⁴Klinika za zarazne bolesti, ⁵Klinika za uho, grlo i nos, Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Klinički bolnički centar Split i ⁶Klinika za očne bolesti, Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Zagreb, Hrvatska

Cilj rada bio je ispitati prognostičku vrijednost, tj. ulogu hemodinamske promjene u arteriji oftalmici (AO) ultrazvučnim obojenim doplerom (CDI) kod bolesnika s vitiligom za nastanak primarnog glaukoma otvorenog kuta (PGOK), te skrenuti pažnju kliničarima dermatolozima i oftalmolozima na važnost ispitivanja i vaskularne komponente u rutinskoj obradi bolesnika zbog moguće povezanosti vitiliga i očnih promjena suspektnih za PGOK. Naše kliničko zapažanje i istraživanje da se kod bolesnika koji se liječe od vitiliga relativno često dijagnosticira ili uoči već ranije dijagnosticirani PGOK potaknulo nas je i na ispitivanje vaskularne komponente kao eventualne moguće poveznice vitiliga i PGOK. Vaskularna komponenta kod PGOK i njezina uloga u dinamici nastanka bolesti nije dovoljno razjašnjena i još je kontraverzna, a posljedična ishemijska događanja vezana su primarno za oštećenje vidnog živca (NO). U našem kontinuiranom dvogodišnjem istraživanju od ožujka 2008. do ožujka 2010. godine u specijalističkoj dermatovenerološkoj ambulanti Klinike za kožne i spolne bolesti pregledano je 42 bolesnika s vitiligom. Nakon kliničkog pregleda i uz pomoć Woodove lampe, zbog sumnje na glaukom upućeni su u ambulantu za glaukom Klinike za očne bolesti zbog detekcije ili kontrole primarnog glaukoma otvorenog kuta (PGOK). Svim se bolesnicima učinilo ultrazvuk arterije oftalmike oba oka na Klinici za unutarnje bolesti KBC-a Split u svrhu ispitivanja hemodinamike. Svim ispitanicima učini se kompletan oftalmološki pregled: vidna oštrina, pregled fundusa oka, mjerenje očnog tlaka, biomikroskopija prednjeg segmenta oka s gonioskopijom i vidno polje (VP).

Naša studija pokazuje da se ultrazvučnim ispitivanjem i praćenjem vaskularnih parametara u arteriji oftalmici obojenim doplerom može bolje spoznati vaskularna uloga u diferencijalnoj dijagnozi i isključiti je kao poveznicu ili potencijalnog čimbenika rizika povezanog s vitiligom i PGOK. Dakle, bolesnici koji se liječe od vitiliga bez obzira na dob, spol, zahvaćenost, lokalizaciju i trajanje bolesti trebali bi se prema našem mišljenju redovito podvrgavati potpunom oftalmološkom pregledu s posebnim osvrtom na dijagnosticiranje POAG. S obzirom na relativno mali uzorak i razdoblje ispitivanja može se već sada gotovo argumentirano potvrditi da ta povezanost nije slučajna. Buduća istraživanja na većem broju bolesnika s vitiligom i PGOK trebalo bi dati definitivan odgovor o povezanosti tih dviju bolesti i polučiti definitivni zaključak uz ispitivanje i drugih hematoloških faktora vezano za hiperkoagulabilnost krvi kako bi se mogla bolje spoznati uloga vaskularne komponente.

Ključne riječi: vitiligo, glaukom, očne promjene, čimbenik rizika, vaskularna komponenta, arterija oftalmika, ultrazvuk obojenim doplerom, očni optok krvi

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Veljko Rogošić, prim. dr. med.
Klinički bolnički centar Split
Klinika za očne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu
Spinčićeva 1
21000 Split, Hrvatska
Tel: 021/556-402 (ured Klinike)
E-pošta: veljko.rogosic@st.t-com.hr

UVOD

Klinička podudarnost između vitiliga (telećak) i glaukoma (PGOK) je velika. Obe su bolesti kroničnog tijeka, progresivne i ireverzibilne. Vitiligo je stečena idiopatska bolest slično kao i PGOK. Vitiligo je klinički obilježen oštro ograničenim depigmentiranim makulama kože po cijelom tijelu koje se s vremenom povećavaju (1). Glaukom je kronična optikoneuropatija (GON) ne nužno sa povišenim intraokularnim tlakom (IOT), propadanjem vidnog živca (NO) i proporcionalnim propadanjem vidnog polja (VP), koji neliječen vodi u sljepoću (2). Obe bolesti karakterizira česta udruženost s drugim bolestima, kao što su bolesti štitnjače, *diabetes mellitus* (DM), Addisonova bolest, arterijska hipertenzija (HA), poremećaji metabolizma lipi-

da i vaskularni poremećaji. Neki od njih su dokazani čimbenici rizika za nastanak ovih bolesti. Bolesti s godinama dobi i dužinom trajanja progrediraju (3,4).

Prevalencija obih bolesti je od 0,5% do 2% populacije, gotovo bez razlike među spolovima. Prosječna dob pojavljivanja bolesti je oko 20 godina za vitiligo, a za PGOK iznad 35 godina (3,4). Zato je potrebno tražiti nove preventivne mjere rane dijagnostike za PGOK i u mlađih od 35 godina.

Etiopatogeneza vitiliga nije u potpunosti razjašnjena kao i PGOK. Najčešće se spominju tri teorije mogućeg nastanka vitiliga (autoimuna, neuralna, tj. neuroendokrini i teorija samorazaranja melanocita) (1), i dvije za sada poznate i prihvaćene teorije za PGOK (mehanička i vaskularna teorija) (5). Današnji istraživači slažu se jedino oko činjenice da je glaukomska bolest rezultat djelovanja mnogih poznatih, ali i nama još uvijek mnogih nepoznatih čimbenika rizika koje treba nastaviti istraživati (6-9). Mehanizam nastanka oštećenja vidnoga živca još uvijek je predmet rasprava i istraživanja. Nasuprot ranije dominantnoj mehaničkoj teoriji, mehanizam oštećenja vidnoga živca danas tumači sve više zastupljena vaskularna teorija (8,9).

Promjene brzina i otpora protoka krvi poglavito u arteriji oftalmici, promatrane su u značajnom broju studija što daje stručnoznanstvenu komponentu i ovom istraživanju s ciljem ispitivanja vrijednosti ultrazvučnog ispitivanja AO i kod bolesnika s vitiligom za eventualni nastanak glaukoma (8-10). Prirodni tijek bolesti je u većini slučajeva spora progresija (11).

Vitiligo udružen s uveitisom, poremećajima CNS-a i preranim sijeđenjem kose označava se kao Vogt-Koyanagi-Haradin sindrom i Alezzandrinijev sindrom gdje nalazimo karakteristične promjene na fundusu oka, a dokazano uopće nisu povezane s glaukomom, dalo nam je povod i pobudilo interes za ovo istraživanje (11-13).

Liječenje vitiliga kao i PGOK za sada nije zadovoljavajuće. Zato je potrebno traženje novih čimbenika rizika i bolje objašnjenje etiopatogeneze bolesti, pa tako i vaskularne, kako bi se mogli naći novi i bolji načini liječenja. Također treba naglasiti važnost sistemske povezanosti s lokalnim promjenama na koži i na oku koje nalazimo i kod vitiliga i kod PGOK-a (14).

ISPITANICI I METODE

Ispitivanjem je obuhvaćeno 42 bolesnika koji su upućeni iz dermatološke ambulante Klinike za kožne i spolne bolesti na Kliniku za očne bolesti KBC-a Split na am-

bulantu za glaukom, neurooftalmologiju i perimetriju od ožujka 2008. do ožujka 2010. godine. Svi bolesnici s dijagnosticiranim vitiligom i koji nisu na lokalnoj terapiji s kortikosteroidima bili su podvrgnuti kompletnom oftalmološkom pregledu s ciljem otkrivanja primarnog glaukoma otvorenog kuta (PGOK), a kasnije pregledani i na Klinici za unutarnje bolesti zbog ultrazvuka arterije oftalmike oba oka. Svi bolesnici su bili sistemski zdravi. PGOK je utvrđen sljedećim dijagnostičkim metodama: gonioskopija s Goldmannovom lećom s kojom je gledana otvorenost sobičnog kuta (od 1 do 4 po Shafferu) i njegova pigmentacija (od 1 do 4 po Scheieju). Svakom je pacijentu učinjena aplanacijska Goldmannova tonometrija (GAT) na procijepnoj svjetiljci "Haag Streit 900". Mjerenje papilarne ekskavacije vidnog živca (C/D vertikalno veći od 0,5) učinjeno je oftalmoskopom "Heine 2000" i biomikroskopskim pregledom očne pozadine pomoću trozrcalne prizme po Goldmannu u medikamentnoj midrijazi. Kao midrijatik korištena je 10%-tna otopina fenilefrina. Učinjeno je i ispitivanje vidnoga polja (VP) Octopusom 101, tG2 programom. Oštrina vida određena je internacionalnim tablicama za ispitivanje vidne oštrine (optotipima) (2).

Dijagnozu vitiliga postavilo se na temelju kliničke slike Woodovom lampom i anamnezom. Histološkom analizom depigmentiranih makula našlo se potpuni gubitak melanina, a DOPA-reakcija (dihidroksifenilalanin) bila je negativna (4).

Učinjeno je također ultrazvučno mjerenje protoka krvi arterije oftalmike (AO) oba oka (OD i OS) pomoću obojenoga doplera (CDI) (7-9). Brzinu protoka krvi mjerilo se standardnim obojenim doplerskim-dupleks ultrazvučnim uređajem Vivid 3 (General Electric, SAD) i linearnom sondom od 10 Mhz, u ležećem položaju tijela, nakon mirovanja od pet minuta (15,16). Nakon ustanovljenja krvnoga protoka u arteriji, bila je očitana brzina protoka krvi: vršni protok u sistoli (engl. *peak-systolic velocity* - vps) i protok krvi na kraju diastole (engl. *end-diastolic velocity* - ved). Brzine protoka izražene su u centimetrima u sekundi (cm/s). Izračunani su ultrazvučni indeksi i to RI (indeks otpora) i PI (indeks pulzatilnosti). Indeks otpora (RI) (engl. *resistance index*), dobiven je Pourcelotovom jednadžbom $RI = (vps - ved) / vps$. Vrijednosti od 0,55 do 0,75 smatraju se normalnima, dok veće vrijednosti ukazuju na povišenje cirkulacijskog otpora i stenozirajući proces distalno. Indeks pulzatilnosti (PI) dobiven je Goslingevom jednadžbom $PI = (vps - ved) / TAP$, (TAP prosječni protok kroz više srčanih ciklusa). Svi su izmjereni podaci zabilježeni na polaroidnim slikama (15,16).

Iz ispitivanja su isključeni svi pacijenti s kardiovaskularnim bolestima, arterijskom hipertenzijom (HA), šećernom bolesti (DM), kolagenim i vaskularnim bole-

stima, pušači i oni koji su imali očne operacije, te oni pacijenti koji uzimaju lijekove koji mijenjaju agregabilnost krvi. Oštećenja u VP ne smiju biti uzrokovana drugim očnim ili neurološkim bolestima.

Dobiveni rezultati statistički su obrađeni na računaru u programima Excel i Statistica 6.0. U statističkoj obradi koristili smo se Mann-Whitneyevim testom, χ^2 -testom i Roc testom. Rezultate smo interpretirali na razini značajnosti $p < 0,005$ i prikazali ih u tablicama.

REZULTATI

Od 42 bolesnika s vitiligom sa sumnjom na glaukom (PGOK) na Klinici za očne bolesti KBC-a Split potvrđen je glaukom u 24 (57%) bolesnika. Očni parametri značajni za utvrđivanje dijagnoze glaukoma, a koji su promatrani svim upućenim bolesnicima prikazani su u tablici 1.

Između skupine bolesnika koji su razvili glaukom i skupine onih koji nisu razvili glaukom nije bilo statistički značajne razlike ni prema spolu ($\chi^2=1,05$; $p=0,307$) niti prema dobi ($z=1,35$; $p=0,178$).

Medijan trajanja vitiliga u skupini bolesnika s glaukomom duži je 2,83 puta ($z=3,44$; $p=0,001$) (tablica 2.).

Temeljem Roc analize za nastanak glaukoma napravili smo podjelu bolesnika za dužinu trajanja vitiliga od 12,5 godina i dob od 56,5 godina. Roc analizom dob od 56,5 godina za utvrđivanje glaukoma u skupini bolesnika s vitiligom ima osjetljivost 70,8%, a specifičnost 64,5% (površina Roc krivulje: 0,781; SE: 0,061; $p < 0,001$; 95% CI: 0,661-0,901). Roc analizom trajanja vitiliga od 12,5 godina za utvrđivanje glaukoma u skupini bolesnika s vitiligom ima osjetljivost 71%, a specifičnost 87% (površina Roc krivulje: 0,772; SE: 0,064; $p=0,001$; 95% CI: 0,645-0,898).

Podjelom bolesnika od vitiliga prema životnoj dobi ($\leq 56,5$ i $> 56,5$ godina), te dužine trajanja vitiliga ($\leq 12,5$ godina i $> 12,5$ godina) dobivamo:

Tablica 1.

Prikaz očnih parametara u bolesnika s vitiligom upućenih na očni pregled od strane dermatologa pod sumnjom na glaukom (PGOK)

		Glaukom: ne (n=18)	Glaukom: da (n=24)
		n %	n %
Parapapilarna atrofija PPA	Ne	30 (97)	10 (42)
	Da	1 (3)	14 (58)
Očni fundus OD – ekskavacija C/D NO	Uredan	30 (97)	2 (8)
	Promijenjen	1 (3)	22 (92)
Očni fundus OS – ekskavacija C/D NO	Uredan	29 (93)	3 (12)
	Promijenjen	2 (6)	21 (87)
Pigmentacija kuta OD po Scheieu	<2	12 (39)	18 (75)
	≥ 2	19 (61)	6 (25)
Pigmentacija kuta OS po Scheieu	<2	12 (39)	19 (79)
	≥ 2	19 (61)	5 (21)
		med. (min-maks)	+med. (min-maks)
Intraokularni tlak OD (mmHg)		15 (10-18)	18 (14-20)
Intraokularni tlak OS (mmHg)		15 (13-18)	17,5 (15-21)
Trajanje glaukoma (godine)			8 (1-27)

Tablica 2.

Prikaz demografskih karakteristika skupine bolesnika s vitiligom u odnosu na nastanak glaukoma (PGOK)

		Glaukom		p
		Ne (n=18) n (%)	Da (n=24) n (%)	
Spol	Žene	16 (52)	17 (71)	0,307*
	Muškarci	15 (48)	7 (29)	
		med (min-maks)	med (min-maks)	
Dob (godine)		49 (20-78)	65,5 (41-82)	0,178**
Trajanje vitiliga (godine)		6 (1-35)	17 (3-35)	0,001**

* χ^2 - test; **Mann-Whitneyev test

- Dva puta više bolesnika starijih od 56,5 godina u skupini glaukoma nego u skupini bez glaukoma ($\chi^2=6,76$; $p=0,009$),
- Tri puta više bolesnika s trajanjem vitiliga >12,5 godina u skupini bolesnika s glaukomom nego bez glaukoma ($\chi^2=12,8$; $p=0,001$) (tablica 3).

Omjer izgleda za nastanak glaukoma u skupini bolesnika s vitiligom 4,4 puta je veći u skupini bolesnika starijih od 56,5 godina u odnosu na bolesnike mlađe od 56,5 godina, i za 8,3 puta je veći u skupini bolesnika čije je trajanje vitiliga duže od 12,5 godina u odnosu na one čije je trajanje vitiliga kraće od 12,5 godina (tablica 4).

Multivarijatnom logističkom regresijom, u koju smo kao nezavisne prediktore za nastanak glaukoma uključili i trajanje vitiliga i dob, potvrđujemo povezanost nastanka glaukoma s trajanjem vitiliga ($\leq 12,5$ godina; $> 12,5$ godina) i 90% povezanost životne dobi bolesnika ($\leq 56,5$ godina; $> 56,5$ godina) (tablica 5).

Nadalje, ultrazvučnim ispitivanjem arterije oftalmike (CDI AO) nismo dokazali statistički značajnu razliku indeksa otpora u desnom oku ($t=0,619$; $p=0,539$), ni u

lijevom oku između bolesnika bez glaukoma i onih s glaukomom ($t=1,81$; $p=0,076$).

Nismo dokazali statistički značajnu razliku indeksa pulzabilnosti u desnom oku ($t=0,768$; $p=0,446$) ni u lijevom oku ($t=0,012$; $p=0,990$) (tablica 6).

Nismo dokazali statistički značajnu razliku u veličini VD desnog oka (OD) ($z=0,068$; $p=0,946$) ni u lijevom oku (OS) ($z=0,535$, $p=0,593$) u odnosu na dijagnozu (vitiligo i glaukom) (tablica 6).

Nismo dokazali statistički značajnu razliku u veličini VS desnog oka ($z=0,84$; $p=0,401$), ni u lijevom oku ($z=0,356$, $p=0,722$) u odnosu na dijagnozu (vitiligo i glaukom) (tablica 6).

DISKUSIJA

Rezultati ovoga rada ukazuju na potrebu daljnjeg istraživanja trajanja vitiliga i glaukoma u koje treba uključiti sve prisutne kliničke znakove obe bolesti i poznate čimbenike rizika zbog njihove eventualne povezanosti.

Tablica 3.

Prikaz broja bolesnika (%) s vitiligom i bolesnika s vitiligom kod kojih se javio glaukom (PGOK) prema životnoj dobi i dužini trajanja vitiliga

		Glaukom: ne (n=18)	Glaukom: da (n=24)	p*
Dob (godine)	$\leq 56,5$	20 (64,5)	7 (29,2)	0,009
	$> 56,5$	11 (35,5)	17 (70,8)	
Dužina trajanja vitiliga (godine)	$\leq 12,5$	24 (77,4)	7 (29,2)	$< 0,001$
	$> 12,5$	7 (22,6)	17 (70,8)	

* χ^2 -test

Tablica 4.

Prikaz omjera izgleda bolesnika za nastanak glaukoma (PGOK) u skupini bolesnika s vitiligom s obzirom na životnu dob i dužinu trajanja vitiliga

		Omjer izgleda	95% CI	p
Dob (godine)	$\leq 56,5$	4,4	1,4-13,9	0,011
	$> 56,5$			
Dužina trajanja vitiliga (godine)	$\leq 12,5$	8,3	2,5-28	0,001
	$> 12,5$			

Tablica 5.

Prikaz omjera izgleda bolesnika za nastanak glaukoma (PGOK), dobivenog multiplom regresijskom analizom, u skupini bolesnika s vitiligom s obzirom na životnu dob i dužinu trajanja vitiliga

		Omjer izgleda	95% CI	p
Dob (godine)	$\leq 5,56^*$	2,8	0,78-10,1	0,107
	$> 56,5$			
Dužina trajanja vitiliga (godine)	$\leq 12,5^*$	6,4	1,8-23	0,004
	$> 12,5$			

* Referentna vrijednost

Tablica 6.

Prikaz prosječnih CDI vrijednosti \pm SD indeksa otpora i pulzabilnosti, te medijana (min-maks) brzine protoka krvi u arteriji oftalmici (AO) u sistoli i diastoli u odnosu na dijagnozu glaukom (PGOK) u skupini bolesnika s vitiligom

Dijagnoza	Glaukom: ne	Glaukom: da	p
Vrijednosti CDI AO			
Indeks otpora u AO (RI) OD	0,777 \pm 0,09	0,789 \pm 0,060	0,539*
Indeks otpora u AO (RI) OS	0,746 \pm 0,12	0,794 \pm 0,052	0,076*
Indeks pulzabilnosti u AO (PI) OD	0,319 \pm 0,051	0,329 \pm 0,04	0,446*
Indeks pulzabilnosti u AO (PI) OS	0,325 \pm 0,052	0,325 \pm 0,042	0,99*
Brzina protoka u sistoli u AO (cm/s) (VS) OD	71,8 (23,7-151)	71,9 (31,9-158)	0,593#
Brzina protoka u sistoli u AO (cm/s) (VS) OS	370 (189-566)	373,5 (159-618)	0,722#
Brzina protoka u diastoli u AO (cm/s) (VD) OD	68,1 (23-188)	63,5 (31,9-158)	0,946#
Brzina protoka u diastoli u AO (cm/s) (VD) OS	359,9 (125-557)	359,1 (232-534)	0,401#

*t-test, #Mann-Whitneyev test

Pretpostavka je da postoji povezanost između tih dviju bolesti temeljem toga što su i melanociti i pigmentne stanice žilnice porijekla iz vanjskog zametnog listića (17-19). Možda je ovim probnim radom indirektno dat i dio odgovora za sada nama nepoznate nove etiopatološke teorije, novih čimbenika rizika ili mehanizma nastanka tih dviju bolesti.

Kako smo u 57% bolesnika otkrili glaukom, smatramo da je manja štetnost od jednog kontrolnog očnog pregleda onih koji nisu razvili glaukom, nego propustiti one koji to jesu, i u zdravstvenom i socioekonomskom pogledu. Zato se opravdano postavlja pitanje moraju li se osobe s vitiligom obvezno uputiti na kontrolu oftalmologu s ciljem rane detekcije glaukoma (PGOK), kako bi se adekvatno i na vrijeme počeli liječiti, jer neprepoznati glaukom uz druge čimbenike rizika može voditi sljepoći. Upravo u tome povezano s ranom detekcijom glaukoma prednjači vaskularna komponenta, koju je trebalo dodatno obraditi (potvrditi ili isključiti) kao jednu od mogućih, eventualnih poveznica tih dviju bolesti.

Objavljeni radovi o ovom kliničkom problemu nisu nađeni, ali su nađeni članci koji povezuju vitiligo s bolestima i promjenama na očima (12, 20-22). Ovo kliničko, kontinuirano zapažanje, tj. probna studija može liječnicima, osobito kliničarima, biti pravodobno upozorenje, te dati novi algoritam u interdisciplinarnom pristupu kod dijagnosticiranja, praćenja, ali i liječenja tih dviju kroničnih bolesti.

U zaključku, buduće vrijeme istraživanja na većem broju bolesnika s vitiligom i PGOK trebalo bi dati definitivni odgovor o povezanosti tih dviju bolesti i polučiti definitivni zaključak, ali i isključiti sve one glavne suspektne čimbenike rizika, osobito vaskularne komponente, te tako ostaviti prostor za nova suspektna etiopatofiziološka razmišljanja. U tom smjeru treba obvezno uključiti i ona koja se odnose i na hiperko-

agulabilnost krvi kao što su npr. cirkulirajući agregati trombocita (CPA).

LITERATURA

1. Rassner G. Dermatologija. Jasterbarsko: Naklada Slap, 2004, 235-37.
2. Van Buskirk, Cioffi GA. Glaucomatous optic neuropathy. Am J Ophthalmol 1992; 113: 447-52.
3. Flanagan JG. Glaucoma update: Epidemiology and new approaches to medical management. Ophthalmic Physiol Opt 1998; 18: 126-32.
4. Lipozenčić J i sur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2004, 345-346.
5. Jay JL. The vascular factor in low tension glaucoma. Br J Ophthalmol 1991; 76: 1-4.
6. Drance SM. The concept of chronic open-angle glaucoma: a personal view. Ophthalmologica 1996; 210: 251-6.
7. Sonnsjo B, Krakau CE. Arguments for vascular glaucoma etiology. Acta Ophthalmol (Copenh) 1993; 71: 443-44.
8. Carter C, Brooks D, Doyle D, Drance SM. Investigations into a vascular etiology for low-tension glaucoma. Ophthalmology 1990; 97: 49-55.
9. Anderson D. Glaucoma: The damage caused by pressure. Am J Ophthalmol 1989; 108: 485-95.
10. Katsushima H. Corticosteroid-induced glaucoma following treatment of the periorbital region. J Jap Ophthalmol Soc 1995; 99: 238-43.
11. Schwartz R. Vitiligo: A sign of systemic disease. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2006; 72: 68-71.
12. Biswas G. Clinical pattern of ocular manifestation in vitiligo. J Indian Med Assoc 2003; 101: 478-80.
13. Kawata K. The Vogt Koyanagi Harada syndrome. Jap J Clin Ophthalmol 1977; 31: 17-22.
14. Jarrett A, Szabo G. The pathological varieties of vitiligo and their response to treatment with meladine. Br J Dermatol 1956; 68: 313-26.

15. Prunte C, Orgul S, Flammer J. Abnormalities of micro-circulation in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 1998; 9: 50-5.
16. Gallasi F, Nuzzaci G, Sodi A, Casi P, Vielmo A. Color Doppler imaging in the evaluation of optic nerve blood supply in normal and glaucomatous subjects. *Int Ophthalmol* 1992; 16: 273-6.
17. Batterle C, Peserico A, Bersani G. Vitiligo and autoimmune polyendocrine deficiencies with autoantibodies to melanin-producing cells. *Arch Dermatol* 1979; 115: 364.
18. Naughton GK, Eisinger M, Bystryn J-C. Detection of antibodies to melanocytes in vitiligo by specific immunoprecipitation. *J Invest Dermatol* 1983; 81: 540-2.
19. Naughton GK, Reggiardo D, Bystryn J-C. Correlation between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 978-81.
20. Tosti A, Bardazzi F, Tosti G i sur. Audiologic abnormalities in cases of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 230-3.
21. Šaman K. Glaukom a vitiligo. *Cs Ophthalmologie* 1958;4:291-97.
22. Rogošić V, Bojić L, Puizina-Ivić N i sur. Vitiligo and glaucoma - an association or a coincidence? A pilot study. *Acta Dermatovenerol Croat* 2010; 18: 21-6.

S U M M A R Y

PROGNOSTIC VALUE OF OPHTHALMIC ARTERY COLOR DOPPLER SONOGRAPHY FOR PROGRESSION TO GLAUCOMA IN VITILIGO PATIENTS

D. DUPLANČIĆ, V. ROGOŠIĆ¹, N. PUIZINA-IVIĆ², L. VANJAKA ROGOŠIĆ³, B. LUKŠIĆ⁴,
V. KOVAČIĆ, K. POLJAK⁵ and K. NOVAK-LAUŠ⁶

Department of Internal Diseases, ¹Department of Ophthalmology, ²Department of Dermatovenereology, School of Medicine, University of Split, Split University Hospital Center, ³Vanjaka Rogošić Outpatient Clinic of Dermatovenereology, ⁴Department for Infectious Diseases, ⁵ENT Department, School of Medicine, University of Split, Split University Hospital Center, Split, and ⁶Department of Ophthalmology, School of Dental Medicine, University of Zagreb, Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb, Croatia

The aim of this study was to assess the prognostic value, i.e. the role of hemodynamic changes in the ophthalmic artery determined by color Doppler imaging in patients with vitiligo in relation to the occurrence of primary open-angle glaucoma (POAG), and to call attention to the importance of examination of the vascular component in routine examinations of patients by clinical dermatologists and ophthalmologists, due to the possible correlation of vitiligo and ophthalmologic changes indicating POAG. Clinical observations and research have shown that patients treated for vitiligo are often diagnosed with POAG or have confirmed diagnosis in their medical history. These findings motivated the research of the vascular component as a possible correlation between vitiligo and POAG. The vascular component of POAG and its role in the dynamics of glaucoma progression has not been fully explained and is still somewhat controversial, and the resulting ischemic disorders are primarily related to optical nerve damage. During the course of a continuous two-year research started in March 2008 and completed in March 2010, a total of 42 patients with vitiligo were examined in the specialist dermatovenereology unit of the Department of Skin Diseases and Sexually Transmitted Diseases. Following clinical examination and Wood's lamp examination, patients with suspected glaucoma were referred to the glaucoma unit of the Department of Ophthalmology to detect or check the progression of POAG. At the Department of Internal Medicine, Split University Hospital Center, color Doppler imaging of ophthalmic artery was performed in all patients on both eyes to examine its hemodynamics. All study participants underwent complete ophthalmologic examination: visual acuity, fundus of the eye, eye pressure measurement, anterior eye segment biomicroscopy with gonioscopy and visual field. In conclusion, our study showed color Doppler imaging and investigation of vascular parameters in ophthalmic artery to provide an insight into the vascular function in differential analysis and can be determined as a correlation or potential risk factor related to vitiligo and POAG. For this reason, we suggest that patients treated for vitiligo, irrespective of their age, sex, affected area, localization and duration of the disease, should regularly undergo complete ophthalmologic examination with special emphasis on POAG diagnosis. Considering the relatively limited sample and trial period, we can already substantiate and confirm that the correlation is not random. Future research in a larger number of vitiligo and POAG patients should provide definitive answer concerning correlation between the two diseases and lead to final conclusion, along with investigation of other hematologic factors related to blood hypercoagulability in order to reach better understanding of the vascular component function.

Key words: vitiligo, primary open-angle glaucoma, ocular findings, association, risk factor, vascular component, ophthalmic artery, color Doppler imaging, ocular blood flow

NEKROTIČNI FASCITIS VRATA

MARIJAN KOVAČIĆ, IVAN KOVAČIĆ¹ i BORIS ĐELALIJA²

Odjel za otorinolaringologiju, ¹Odjel za kirurgiju i ²Odjel za infektologiju, Opća bolnica Zadar, Zadar, Hrvatska

Nekrotični fascitis je rijetka, brza i progresivna upala kojoj je svojstvena nekroza površne fascije i širenje na okolnu kožu ili mišiće uz moguću i smrtni ishod. Obično zahvaća ekstremitete, abdominalni zid i perineum. Autori retrospektivno prikazuju 15 bolesnika s nekrotičnim fascitisom vrata. Prosječna je dob bolesnika bila 54,7 godine i imali su jedan ili više komorbidnih zdravstvenih problema. Kod petoro bolest je bila udružena s descendentnim nekrotičnim medijastinitisom, a kod troje s progresivnom sepsom i toksičnim septičnim šokom. Kod svih je bolesnika primijenjena intravenska antimikrobna terapija širokog spektra, a kod troje i u kombinaciji s intravenskim imunoglobulinom G (IVIGG) tijekom petodnevne terapije zbog znakova toksičnog šok sindroma. Kirurška eksploracija s debridmanom nekrotičnog tkiva učinjena je kod svih bolesnika, temeljem pozitivnog nalaza kompjutorizirane tomografije za nekrotični fascitis. Kod pet bolesnika je istodobno učinjena i transcervikalna drenaža medijastinuma. Perioperativna traheotomija bila je učinjena kod šest, a odgođena kod jednog bolesnika. Histopatološki nalaz je pokazao u svim slučajevima proširenu nekrozu debridirane fascije i vaskularne tromboze u mekom tkivu vrata. Postotak smrtnosti je bio nizak - 6,7% (1/15). Autori naglašavaju važnost ranog postavljanja dijagnoze i kirurške intervencije, primjene antibiotika širokog spektra i intravenske imunoglobulinske terapije, kada je stanje bolesnika nakon kirurške intervencije i dalje nestabilno.

Ključne riječi: vrat, nekrotični fascitis, traheotomija, descendentni medijastinitis, imunoglobulin G

Adresa za dopisivanje: Prim. Marijan Kovačić, dr. med.
Obala Kneza Branimira 2E
23000 Zadar, Hrvatska
E-pošta: markova@yahoo.com

UVOD

Nekrotični fascitis je jedna od rijetkih upalnih bolesti mekih česti s brzim napredovanjem i neizvjesnim ishodom za život bolesnika. Osnovne karakteristike ovog oboljenja su progresivna nekroza fascije i masnog tkiva, stvaranje plina unutar fascijalnih prostora te širenje upale na okolnu kožu ili mišiće. Može zahvatiti velike krvne žile, izazvati sepsu i sistemsku toksičnu reakciju te ugroziti rad vitalnih organa i sam život oboljelog. Najčešće zahvaća ekstremitete, trbušni zid te perineum, a pojava u području glave i vrata je rijetkost. Prethodi joj banalni infekt kože i njenih adneksa, a u području glave i vrata upala zuba, tonzila, ili ždrijela u bolesnika s predispozicijskim sistemskim bolestima, dijabetesom, aterosklerozom, alkoholizmom, malnutricijom, kroničnim bubrežnim i drugim bolestima (1-3). Među uzročnicima najčešće je zastupljen beta hemolitični streptokok grupe A (BHSGA), sam ili u sinergističkoj kombinaciji s anaerobnim i drugim aerobnim gram-pozitivnim ili gram-negativnim mikroorganizmima.

Uspjeh liječenja ovisi o ranom prepoznavanju nekrotičnog fascitisa, primjeni agresivnog kirurškog debrid-

mana zahvaćenog tkiva i intravenske primjene antibiotika širokog spektra (4,5). Prikazujemo skupinu bolesnika s cervikalnim nekrotičnim fascitisom, naša iskustva u dijagnostici, antibiotskom i kirurškom liječenju ove za život opasne upale mekih česti, a sve u cilju smanjenja smrtnosti i trajnih posljedica u oboljelih.

BOLESNICI I METODE

U ovu retrospektivnu studiju uključili smo 15 bolesnika koji su liječeni na našem odjelu tijekom razdoblja od 1998. do 2010. godine s kliničkom i radiološkom dijagnozom nekrotičnog fascitisa vrata kao posljedice odontogene ili orofaringealne upale. Vrednovali smo sljedeće karakteristike bolesnika: spol, godine, primarno mjesto upale, proširenost upale na vratu i medijastinumu i komorbiditet. Analizirali smo interval između početka bolesti i hospitalizacije, razinu početnih vrijednosti C-reaktivnog proteina, ukupni broj leukocita, te kliničke lokalne i opće znakove upale. Identifikaciju uzročnika i njihovu osjetljivost na antimikrobnu terapiju učinili smo mikrobiološkim pretragama krvnih uzoraka i materijala dobivenog intraoperacijskim obri-

skom nekrotične površine, ili aspiracijom tekućeg sadržaja medijastinuma. Svi su bolesnici u početku liječeni kombiniranom antimikrobnom terapijom, benzilpenicilinom svaka 4 sata po 4 mil.i.j intravenski, gentamicinom, klindamicinom, ili metronidazolom, sukladno tjelesnoj težini u 2 ili 3 dnevne doze. U svim slučajevima se početni antimikrobni režim naknadno mijenjao prema rezultatima bakterioloških nalaza i osjetljivosti na antimikrobna testiranja. Kirurško liječenje je učinjeno nakon postavljanja dijagnoze CT vrata i medijastinuma. Kod svih je bolesnika učinjena opsežna jednostrana ili obostrana cervikotomija. Otvarani su svi zahvaćeni fascijalni prostori i debridirano nekrotično tkivo. U zahvaćeni medijastinum smo pristupili transcervikalno. Rađene su česte irigacije "otvorene" rane vrata i medijastinuma i dodatni debridmani nekrotičnih mekih česti. Odluka o traheotomiji je donesena u perioperacijskom ili postoperacijskom tijeku i ovisila je o slobodi ventilacijskog puta. Prestanak antimikrobne terapije i pojačanog monitoringa bio je ovisan o kontrolnim CT nalazima, smanjenju razine C-reaktivnog proteina i leukocita. Patohistološkom obradom uzetog materijala mekih česti vrata potvrdili smo nekrotični fascitis u svih bolesnika.

REZULTATI

Jednostrani nekrotični fascitis vrata imalo je 9 (60%) bolesnika, a obostrani 6 (40%). Prosječna dob oboljelih bila je 54,7 godine, u rasponu od 40 do 67 godina. Po spolu, ženskog su bila dva (13%), a muškog spola 13 (87%) bolesnika. Tri bolesnika i jedna bolesnica su bili o inzulinu ovisni dijabetičari duže od pet godina (26,5%). Kronično konzumiranje alkohola zabilježeno je u sedam bolesnika (46,5%). Jedna bolesnica je imala celijakiju reguliranu dijetom, dok je jednom bolesniku dijagnosticirana generalizirana ateroskleroza unatrag dvije godine. Devet oboljelih (60%) su liječili hipertenziju. Pet su bolesnika duže vrijeme uzimali jedan ili

više psihofarmaka zbog depresije i općeg anksioznog poremećaja. U promatranoj skupini pušači su bili zastupljeni u 53% (tablica 1).

Inicijalno mjesto upale u jedne je bolesnice ostalo nepoznato (6,5%), dok je u 8 (53,5%) bolesnika nekrotični fascitis vrata bio izazvan odontogenom upalom, a u 6 bolesnika (13,5%) akutnom upale tonzila i/ili ždrijela. Svi su bolesnici bili u lošem općem stanju, s otokom, neoštro ograničenim crvenilom kože vrata i lica, uz prisutnu jako izraženu bol. Od prvog dana tri bolesnika su imala izražene toksične učinke upale, poremećaj svijesti, hipotenziju, tahipneju, tahikardiju i hiper/hipotermiju (tablica 2). CT obradom uočili smo zadebljanje kože supkutanog masnog tkiva fascija i mišića, kao i dijela lica brisanjem anatomskih tkivnih granica. Prisutnost manjeg ili većeg tekućeg sadržaja i/ili plina uočili smo u svih bolesnika (sl. 1 A, B). Koristeći istovjetnu CT obradu prsišta, descendentni medijastinitis imalo je pet (34%) bolesnika (sl. 2).

Svi oboljeli su nakon simptomatske i antibiotske terapije širokog spektra podvrgnuti kirurškom zahvatu unutar 12 sati bolničkog liječenja. Širokom eksploracijom vrata omogućeno je odstranjenje nekrotičnog tkiva, evakuacija tekućeg sadržaja kao i formiranog plina, a kod pet bolesnika transcervikalnim pristupom i drenaža medijastinuma (sl. 3). Tijekom kirurškog zahvata u dva (13,5%) slučaja došlo je do rupture unutarnje jugularne vene, a u jednom slučaju je nastala perforacija hipofarinksa, koja je imedijatno sanirana mišićnim reznjem infrahioidne muskulature zdrave, suprotne strane. Zbog stabilnosti ventilacije donjeg respiratornog sustava u šest (20%) bolesnika smo učinili perioperacijsku traheotomiju, a u jednom slučaju nakon 2 dana odgođenu traheotomiju (sl. 4).

Tablica 1.

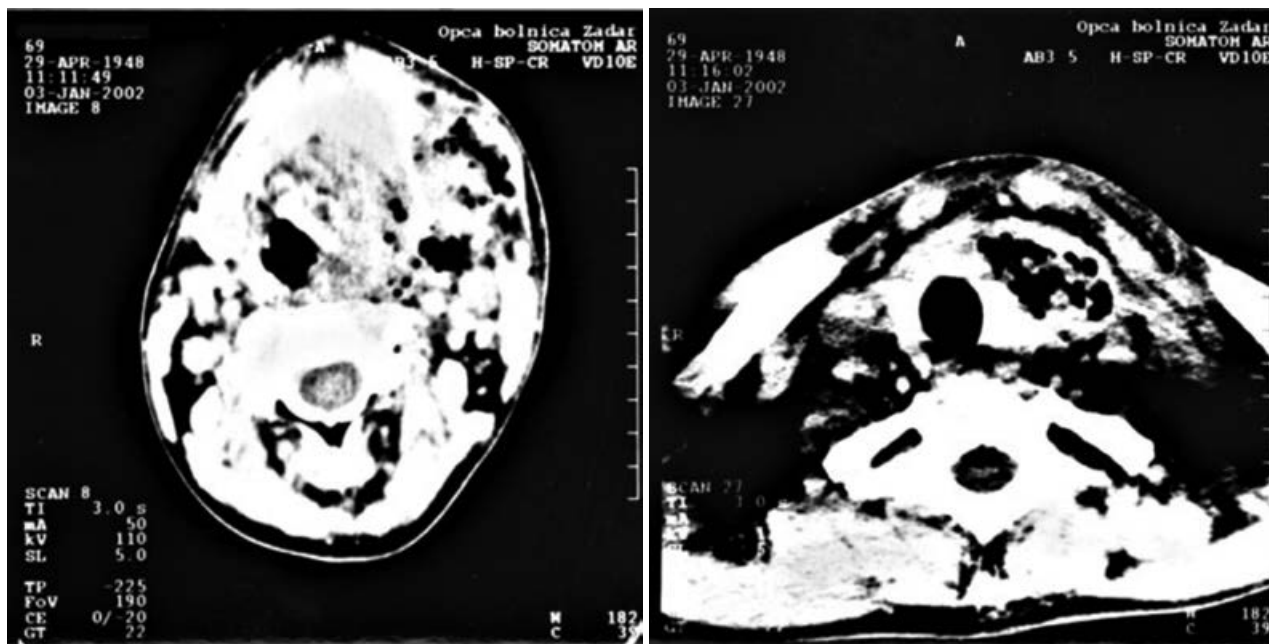
Demografski i medicinski podaci bolesnika sa cervikalnim nekrotičnim fascitisom

Karakteristika	Muškarci	Žene	%
Spol	13	2	87/13
Prosječna dob (54,7)	59	50,5	
<i>Diabetes mellitus</i>	3	1	26
Alkoholna ovisnost	7	0	46
Celijakija	0	1	6
Ateroskleroza	1	0	6
Hipertenzija	8	1	60
Depresivni sindrom	4	1	34
Nikotinska ovisnost	6	2	53

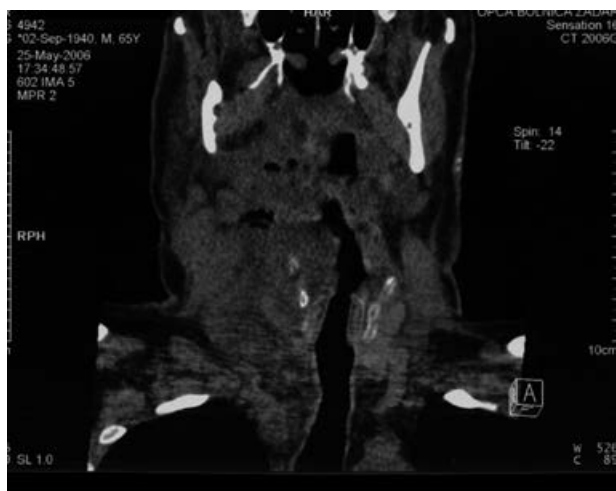
Tablica 2.

Kliničke i laboratorijske karakteristike oboljelih sa cervikalnim nekrotičnim fascitisom

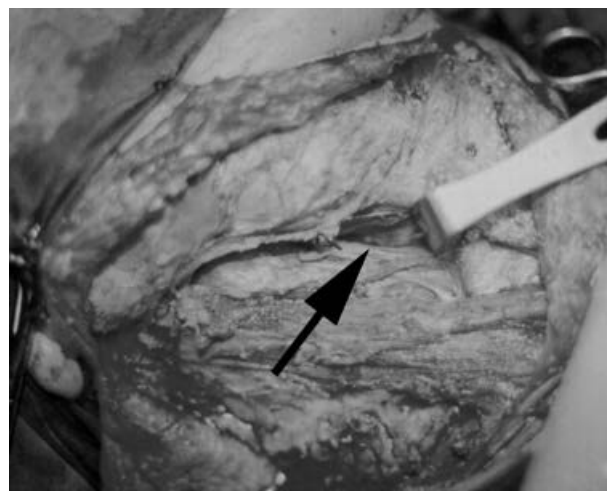
Klinička karakteristika	Broj (%)
Febrilitet > 38 °C	11 (73)
< 38 °C	1 (7)
< 36 °C	3 (20)
Leukocitoza – visoka	5 (40)
– umjerena	7 (46)
Leukopenija	3 (20)
CRP > 100	15 (100)
Anemija	9 (60)
Hipoalbuminemija	9 (46)
GUK	11 (60)
Dezorijentacija	3 (20)
Edem i eritem	15 (100)
Bol, spontana i na palpaciju	15 (100)
Krepitacije	2 (13)



Sl. 1. (A) Aksijalni CT vrata s otokom mekih česti vrata uz prisutnost značajne količine plina u međutkivnim prostorima. (B) Uz prisutnost plinova u meko-tkivnim prostorima vrata, CT prikazuje i supkutani emfizem u području jugularne fose



Sl. 2. CT vrata u frontalnoj projekciji prikazuje desni otok mekih česti vrata s dislokacijom traheje te početno širenje upale u gornji medijastinum.



Sl. 3. Široka eksploracija vrata s prikazanim retrofaringealnim prostorom (strelica) kao putem za drenažu stražnjeg medijastinuma.



Sl. 4. Bolesnik s izvršenom perioperativnom traheotomijom i "otvorenom ranom" vrata



Sl. 5. Izgled vrata bolesnika nakon odstranjenja trahealne kanile i spontanog cijeljenja kirurške rane

Intravensku imunoglobulinsku G (IVIGG) petodnevnu terapiju proveli smo u tri bolesnika koji su imali znakove progresivne sepse i toksičnog šoka. Bakteriološkom analizom obrisa tekućeg sadržaja vrata, medijastinuma i nekrotičnog tkiva, u većem smo broju slučajeva izolirali jednog ili više uzročnika. Najviše je bio zastupljen beta hemolitični streptokok grupe A (BHSGA), u četiri slučaja sam, u sedam slučajeva udružen s anaerobnim bakterijama (*Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp.) , dok su *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, i *Proteus* spp. izolirani, u po jednom slučaju, kao jedini uzročnici. Sukladno dobivenoj osjetljivosti izoliranih uzročnika korigirana je antibiotska terapija. Patohistološkom obradom materijala, uzetog od svih bolesnika, potvrđena je akutna upala i nekroza fascije i mišića s prisutnom trombozom malih krvnih žila, uz njihove pojedinačne upalne destrukcije. Uspješno smo dekanilirali šest od sedam bolesnika. Kod sedmog traheotomiranog bolesnika, desetog postoperacijskog dana ishod je završio letalno, otkazivanjem vitalnih organa kao posljedice progresivne sepse i toksičnog šok sindroma. Trajanje uspješnog liječenja ostalih bolesnika bilo je u rasponu od 15 do 42 dana, prosječno 25 dana, s konačnim minimalnim ispadom mobilnosti vrata i prisutnog incizijskog ožiljka vrata (sl. 5).

RASPRAVA

Nekrotični fascitis pripada skupini agresivnih difuznih nekrotičnih upala mekih česti ljudskog tijela koji nerijetko ima i smrtni ishod oboljelog (1,2). Može se pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi, bez obzira na rasu i

spol, iako se najčešće javlja kod muških bolesnika od četvrtog do sedmog desetljeća života (2,5-7). Najčešće se pojavljuje u području ekstremiteta, abdominalnog zida te perineuma. Nekrotični fascitis se može pojaviti kod bolesnika istodobno na više mjesta, ili kod istog bolesnika više puta (8,9). U pravilu se razvija kod bolesnika s predispozicijskim sistemskim bolestima nakon kontaminacije površinskih rana, uboda iglom ili insekta, banalne upale kože, sluznice ili njihovih adneksa kao inicijalnog faktora. U slučaju da je inicijalna bolest nepoznata i da nisu otkrivena ulazna vrata uzročnika, takav nekrotični fascitis nazivamo idiopatskim odnosno primarnim (10). Općenito je prihvaćeno mišljenje da je nekrotični fascitis rezultat polimikrobnog sinergističkog djelovanja. Najčešće se izolira beta hemolitički streptokok grupe A (BHSGA) sam (nekrotični fascitis-tip 2) ili u kombinaciji s drugim gram-pozitivnim, gram-negativnim i/ili anaerobnim mikroorganizmima (nekrotični fascitis-tip 1) (7,11).

Nekrotični fascitis glave i vrata može se pojaviti dvojako. Inicijalno može zahvatiti superficijalni muskuloaponeurotski sistem i druge površne, fascijalne prostore glave i vrata, ili može nastati kao posljedica upale zuba, tonzilitisa ili faringitisa šireći se u duboke fascijalne prostore vrata (12).

Rana dijagnoza nekrotičnog fascitisa, kao ozbiljne, vrlo progresivne upale je prvi uvjet za njeno uspješno liječenje. Za postizanje ovog cilja potrebno je imati kliničku pretpostavku mogućeg postojanja nekrotičnog fascitisa, te poznavanje njegove dinamične, često zamršene kliničke slike. Chin-Ho i Yi-Shi (13) razvoj nekrotičnog fascitisa dijele u tri stadija. U početku, bolest ima izrazitu sličnost s ostalim ne-nekrotizirajućim upalama mekih česti. Prisutna je bol, crvena i napeta edematозна koža bez regionalnog limfadenitisa s povišenom tjelesnom temperaturom ili bez povišenja temperature. U ovom stadiju razvoja nekrotičnog fascitisa dijagnostika je znatno otežana, ali ako se uzme u obzir njena mogućnost može poslužiti zapažanje Anderasena i sur. (10) koji navode nepodudarnost boli i crvene zahvaćene kože. Naime, za razliku od ostalih upala mekih česti, nekrotični fascitis ima neznatno crvenilo u odnosu na jaku spontanu, ili provociranu bol. U drugom se stadiju zbog nekroze fascije, prekida inervacija i ometa opskrba krvlju zahvaćene strukture što dovodi do anestezije kožnih areala zahvaćene regije. Bol popušta, pojavljuju se plikovi, ili bule ispunjene tamnim tekućim sadržajem, uz nerijetko prisutan supkutani emfizem. Treći stadij se manifestira potpunom nekrozom tkiva iznad zahvaćene površne, ili duboke fascije. Kada su zahvaćeni duboki slojevi tkiva vrata, rani simptomi nekrotičnog fascitisa su u znatnoj mjeri odsutni, te kliničku sliku bolesti vodi primarna upalna bolest. Stoga su dijagnostički postupci odgođeni, a bolesnici se hospitaliziraju u vrlo teškom općem stanju zbog uzna-

predovale bolesti vrata ili već razvijenih komplikacija, kao što je bilo i u našoj skupini bolesnika. U takvim se slučajevima u pravilu, CT dijagnostikom potvrđuje prisutnost nekrotičnog fascitisa, prikazuje se veće ili manje nakupljanje tekućeg sadržaja i plina unutar fascijalnih prostora, te zadebljanje meko-tkivnih struktura vrata. U ranoj fazi bolesti CT nalaz može biti nespecifičan, ali uvijek ukazuje na pojačani monitoring bolesnika, kao i ponovnu radiološku obradu u slučaju progresije lokalnih i općih simptoma (14,15). Za ranu i ispravno postavljenu dijagnozu cervikalnog nekrotičnog fascitisa, u bolesnika s kliničkom pretpostavkom ovog tipa upale moguća je i primjena "test incizije" koja se izvodi u lokalnoj anesteziji. Učini se incizija kože i platizme, oko 2 cm u zahvaćenom području te se prodre do dubokih struktura vrata. Odsutnost krvarenja, prisutnost zelenkastog tekućeg sadržaja, neugodan miris, kao i laka disekcija okolne strukture prstom, patognomični su znakovi prisutnosti nekrotičnog fascitisa (10). Njenom primjenom moguća je i biopsija tkiva i patohistološka potvrda nekroze fascije i okolnog tkiva prije opsežne eksploracije, kao i bakteriološka obrada obrisa duboke strukture vrata (16). Laboratorijski parametri također mogu biti od pomoći za dijagnostiku nekrotičnog fascitisa u nesigurnim slučajevima. Wall i sur. (17) su formirali skor "LRINEC" na temelju krvnih nalaza bolesnika s mogućim nekrotičnim fascitisom i u prospektivnoj studiji potvrdili njegovu dijagnostičku uspješnost. (tablica 3). Uključeno je šest seroloških vrijednosti: C-reaktivni protein, ukupni broj leukocita, hemoglobin, natrij, kreatinin i glukoza. Njihov skor, veći od 6, ima veliku vjerojatnost prisutnosti nekrotičnog fascitisa u bolesnika sa znakovima celulitisa te zahtijeva kiruršku intervenciju. Kod naših bolesnika smo retrospektivnom obradom navedenih seroloških nalaza potvrdili njihov stav. Nakon već kirurški potvrđenog nekrotičnog fascitisa dobili smo kod svih bolesnika skor od 7 i više.

Liječenje nekrotičnog fascitisa bilo kojeg dijela tijela, pa tako glave i vrata je zahtjevno i multidisciplinsko. Sadržano je u istodobnoj primjeni simptomatske i intravenske antimikrobne terapije širokog spektra, te u ranom i agresivnom kirurškom zahvatu. Vrijeme hospitalizacije do učinjenog inicijalnog kirurškog zahvata ne smije biti dugo. Freischlag i sur. (18) su otkrili da je mortalitet udvostručen kada je inicijalni kirurški zahvat bio odgađan duže od 24 sata. Moss i sur. (19) su to vrijeme znatno skratili te smatraju da kiruršku intervenciju treba učiniti tijekom prva 3 sata liječenja. Osim što kirurška intervencija treba biti rano izvedena, mora biti i adekvatna. S njom se mora nekompromisno odstraniti cjelokupno nekrotično tkivo i uspostaviti drenažu, po mogućnosti irigaciju te vizualnu kontrolu zahvaćenih anatomskih prostora. Potreban je čest kirurški monitoring otvorene rane koji nam daje najbolju informaciju o uspjehu liječenja i potrebi do-

Tablica 3.

Skor sistem laboratorijskih indikatora nekrotičnog fascitisa (17)

Vrijednosti	Skor
C-reaktivni protein (mg/dL)	
<150	0
>150	4
Leukociti (/mm ³)	
<15	0
15-25	1
>25	2
Hemoglobin (g/dL)	
>13,5	0
11-13,5	1
<11	2
Na (mmol/L)	
≥135	0
<135	2
Kreatinin (nmol/L)	
<141	0
>141	2
Glukoza (mmol/L)	
<10	0
>10	1

datnog debridmana koji nije rijedak (20). Uznaredovali nekrotični fascitis vrata, bez medijastinitisa ili s njim te drugim torakalnim komplikacijama je dodatno opterećen u načinu održavanja slobodnog ventilacijskog puta. Odluka o preoperacijskoj i perioperacijskoj traheotomiji kod tih je bolesnika zahtjevna (14). Naše iskustvo uspješnog dekanilmana preživjelih 6 bolesnika ukazuje na njenu primjenu za vrijeme kirurškog zahvata, ako postoji bilo kakva nesigurnost održavanja ventilacijskog puta tijekom daljeg liječenja. Imedijatna rekonstrukcija defekta nastalog kirurškim debridmanom ili upalnim procesom se ne preporuča te se odgađa do potpunog smirivanja upale i stabilizacije općeg stanja bolesnika (14). U slučaju jedne naše bolesnice s jednostranim nekrotičnim fascitisom vrata, perforacijom ždrijela, faringokutanom fistulom i descendentnim nekrotičnim medijastinitisom, uspješno smo učinili primarnu rekonstrukciju defekta ždrijela sa zdravim kontralateralnim mišićnim infrahioidnim režnjem. Iako je to iznimni primjer u praksi, cilj nam je bio spriječiti dodatni kemijski utjecaj sline na oštećeno mišićno i krvožilno tkivo vrata i medijastinuma, koji bi mogao izazvati fatalne komplikacije za život bolesnice.

Antimikrobna terapija se mora primijeniti odmah, bez odgađanja. U slučajevima kod kojih je moguća prisutnost nekrotičnog fascitisa smije se čekati nalaz kulture uzetih materijala. Započinje se primjenom antibiotika koji pokrivaju gram-pozitivne, gram-negativne i anaerobne uzročnike, a naknadno se primjenjuje ciljana terapija prema osjetljivosti izoliranog uzročni-

ka. Najčešće je to kombinacija penicilinskih ili cefalosporinskih preparata, udruženih s aminoglikozidima i klindamicinom, ili metronidazolom koji pokrivaju anaerobe (19,20). Intravenska imunoglobulinska terapija u slučaju nekrotičnog fascitisa izaziva i nadalje kontroverzne stavove. Obično se primjenjuje u slučajevima u kojima se pretpostavlja da je uzročnik ove upale BHSGA, ako je tijekom bolesti fulminantan i bolesnik pokazuje znakove toksičnog šok sindroma. Razlog nje primjene je potreba neutraliziranja "superantigena" što se postiže učinkom IVIG-a na hiperproliferaciju T stanica i njenim općim antiinflamatornim učinkom (21,22). Mi smo primijenili terapiju IVIG u tri bolesnika koji su od prvog dana imali znakove toksičnog šok sindroma, a rezultati bakterioloških kultura su naknadno potvrdili prisutnost BHSGA, udruženog s anaerobima. Uspješno su izliječena dva, a treći je bolesnik umro nakon zatajenja više vitalnih organa. Stoga se priklanjamo autorima koji zagovaraju primjenu IVIG-a i prije izoliranja uzročnika, ako je stanje bolesnika nestabilno i nakon agresivne kirurške intervencije i adekvatne antimikrobne terapije (23). Pomoćna metoda liječenja nekrotičnog fascitisa može biti i hiperbarična terapija kisikom, koju mi nismo primijenili. Njenom primjenom se eliminiraju anaerobne bakterije, smanjuje se edem i pospješuje cirkulacija upaljenog tkiva, kao i stabilnost leukocita. O hiperbaričkoj terapiji kisikom postoji nekoliko manjih retrospektivnih studija, ali svi se autori slažu da njena primjena ne smije odgoditi glavnu metodu liječenja nekrotičnog fascitisa, a to je rani i agresivni kirurški zahvat (8-10).

Nekrotični fascitis i nadalje ima visoki postotak smrtnosti koji se kreće do 75% (24,25). Ishod njegove pojave na vratu je dodatno nesiguran s obzirom na veliku mogućnost komplikacija spuštanjem upale u medijastinum, tromboze unutarnje jugularne vene, erozije velikih krvnih žila, pneumonije i apscesa pluća. Prognostički faktori, koji mogu odrediti ishod bolesnika s nekrotičnim fascitisom ostaju i dalje nepoznati. Golger i sur. (26) pridaju posebnu važnost za loš ishod liječenja prisutnosti toksičnog šoka, starijoj dobi bolesnika, kao i lošem imunološkom statusu. Uspjeh, postignut kod liječenja naših bolesnika s nekrotičnim fascitisom vrata i prisutnim ozbiljnim komplikacijama, možemo donekle objasniti i značajkama naših bolesnika. Naime, svi su oni bili u dobrom zdravstvenom stanju prije pojave bolesti, bez obzira na predispozicijske bolesti, većina ih je bila u srednjoj životnoj dobi, u punoj radnoj snazi i bez ranijih znakova narušenog imunološkog statusa. Smrtni ishod kod jednog našeg bolesnika nastupio je kao posljedica progresivne sepsa s prisutnim toksičnim šok sindromom.

ZAKLJUČAK

Nekrotični fascitis može se pojaviti na bilo kojem djelu ljudskog tijela. To je rijetka upalna bolest koja može imati i smrtni ishod. Za uspješno liječenje zahtijeva rano prepoznavanje i diferencijaciju od čestih benignih upala mekih česti. Liječi se agresivnim kirurškim debridmanom, snažnom antibiotskom terapijom uz multidisciplinski pristup.

LITERATURA

1. Stone DR, Gorbach SL. Necrotizing fasciitis: the changing spectrum. *Dermatol Clin* 1997; 5: 213-20.
2. Chapnick EK, Abter EI. Necrotizing soft-tissue infections. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 835-43.
3. Fink S, Chaudhuri TK, Davis HH. Necrotizing fasciitis and malpractice claims. *South Med J* 1999; 92: 770-4.
4. Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A i sur. Population-based surveillance from group A streptococcal necrotizing fasciitis: clinical features, prognostic indicators, and microbiologic analysis of seventy-seven cases. *Am J Med* 1997; 103: 18-24.
5. Green RJ, Dafoe DC, Raffin TA. Necrotizing fasciitis. *Chest* 1996; 110: 219-29.
6. Nazir Z. Necrotizing fasciitis in neonates. *Pediatr Surg Int* 2005; 21: 641-4.
7. Lin C, Yeh FL, Lin JT i sur. Necrotizing Fasciitis of the Head and Neck: an analysis of 47 cases. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107: 1684-93.
8. El-Khani U, Nehme J, Darwish A i sur. Multifocal necrotising fasciitis: an overlooked entity? *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012; 65: 501-12.
9. Kuzdan C, Soysal A, Altinkanat G, Aksu B, Soyletir G, Bakir M. Recurrent fatal necrotizing fasciitis due to *Streptococcus pyogenes* in a child with hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV. *Jpn J Infect Dis* 2011; 64: 147-49.
10. Anderasen TJ, Green SC, Childers BJ. Massive Infectious Soft-Tissue Injury: Diagnosis and management of necrotizing fasciitis and purpura fulminans. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107: 1025-34.
11. Haywood CT, McGeer A, Low D. Clinical Experience with 20 Cases of Group A *Streptococcus* Necrotizing Fasciitis and Myonecrosis: 1995 to 1997. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103: 1567-73.
12. Shinde ML, Nalbone VP, Dougherty WR. Necrotizing Fasciitis of the Face. *Laryngoscope* 1997; 10: 1071-79.
13. Chin-Ho W, Yi-Shi W. The diagnosis of necrotizing fasciitis. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18: 101-6.
14. Lee JW, Immerman SB, Morris LGT. Techniques for early diagnosis and management of cervicofacial necrotising fasciitis. *J Laryngol Otol* 2010; 124: 759-64.
15. Walshaw CE, Deans H. CT finding in necrotizing fasciitis; a report of four cases. *Clin Radiol* 1999; 51: 429-32.

16. Stamenkovic I, Lew PD. Early recognition of potentially fatal necrotizing fasciitis: The use of frozen section biopsy. *N Eng J Med* 1984; 310: 1689-93.
17. Wall DB, Klein SR, Black S, de Virgilio C. A simple model to help distinguish necrotizing from non-necrotizing soft tissue infection. *J Am Col Surg* 2000; 191: 227-31.
18. Freischlag JA, Ajalat G, Busuttill RW. Treatment of necrotizing soft tissue infections: the need for a new approach. *Am J Surg* 1985; 149: 471-755.
19. Moss RL, Musemech CA, Kosloske AM. Necrotizing fasciitis in children: prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 1142-6.
20. Childers BJ, Potyondy LD, Nachreiner R i sur. Necrotizing fasciitis: A fourteen-year retrospective study of 163 consecutive patients. *Am Surg* 2002; 68: 109-16.
21. Yong JM. Necrotizing fasciitis. *Lancet* 1994; 343: 1427.
22. Basma H, Norrby-Teglund A, McGeer A i sur. Opsonic antibodies to the surface M protein of grup A streptococci in pooled normal immunoglobulins (IVIG): potential impact on the clinical efficacy of IVIG therapy for severe invasive group A streptococcal infection. *Infect Immun* 1998; 66: 2279-83.
23. Norrby-Teglund A, Muller MP, McGeer A i sur. Successful management of severe group A streptococcal soft tissue infections using an aggressive medical regimen including intravenous polyspecific immunoglobulin together with a conservative surgical approach. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 166-72.
24. Edlich RF, Cross CL, Dahistrom JJ, Long WB i sur. 3rd Modern Concepts of the Diagnosis and Treatment of Necrotizing Fasciitis. *J Emerg Med* 2010; 39: 261-5.
25. Wong CH, Wang YS. The diagnosis of necrotizing fasciitis. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18: 101-6.
26. Golger A, Ching S, Goldsmith CH, Pennie RA, Bain JR. Mortality in patients with necrotizing fasciitis. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119: 1803-7.

SUMMARY

NECROTIZING FASCIITIS OF THE NECK

M. KOVAČIĆ, I. KOVAČIĆ¹ and B. ĐELALIJA²

*ENT Department, ¹Department of Surgery and ²Department of Infectology,
Zadar General Hospital, Zadar, Croatia*

Necrotizing fasciitis is a rare and rapidly progressive infection characterized by necrosis of the superficial fascia and spread on the surrounding skin or muscles, which can be fatal. It usually occurs in the limbs, abdominal wall and perineum. In this retrospective review, the authors present 15 patients with cervical necrotizing fasciitis. The patient mean age was 54.7 years and they had one or more comorbid health problems. Five of them had descending necrotizing mediastinitis and three had progressive sepsis with toxic shock syndrome. Broad-spectrum intravenous antibiotic therapy was administered to all patients immediately, and in three of them we used five-day intravenous immunoglobulin therapy for the signs of toxic shock syndrome. After positive computed tomography imaging for necrotizing fasciitis, we used surgical exploration and debridement of necrotic tissue. In five patients, the initial surgery also included mediastinal transcervical drainage. Preoperative tracheotomy was performed in six patients and delayed tracheotomy in one patient. Histopathologically, all cases showed extensive necrosis of debrided fascia and vascular thrombosis of the neck soft tissue. The mortality rate was 6.7% (1/15). The authors point to the importance of early diagnosis and timely surgical management, broad-spectrum antibiotics and intravenous immunoglobulin therapy when patients are too unstable to undergo surgery.

Key words: neck, necrotizing fasciitis, tracheotomy, descending mediastinitis, immunoglobulin G

MASTOCITNA LEUKEMIJA-PRIKAZ BOLESNICE

ANKICA VASILJ, SANDRA KOJIĆ KATOVIĆ, IVANA MARIČEVIĆ, EDITA ŽOKVIĆ i PETAR GAČINA¹

Centar za citologiju i ¹Zavod za hematologiju, Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Zagreb, Hrvatska

Mastocitna leukemija je iznimno rijetka, češće nastaje *de novo*, a oko 15% ih se razvija iz ostalih oblika mastocitoza. Definira se kao visoko-maligna leukemija s lošom prognozom i kratkim preživljenjem. Prikazujemo 72-godišnju bolesnicu, koja je zaprimljena u bolnicu zbog kliničke sumnje na plazmocitom. Pri pregledu nađene su ekcematozne promjene na koži trupa i podlaktica, te slabija pokretljivost. Radiološke slike kostiju pokazale su osteolitičke lezije zdjelice i desne natkoljenice. Punkcijom koštane srži dobivena je hipercelularna koštana srž u kojoj 80% stanica čine mastociti i atipične nezrele mastocitne stanice koje su pozitivne na toluidin, kloracetat, alcian-blu, kiselu fosfatazu i Sudan *black*, a PAS (*Periodic acid schiff*) i POX (peroksidaza) su negativni. U razmazu periferne krvi također su nađeni pojedinačni mastociti. Na osnovi morfologije stanica i citokemijskih reakcija postavljena je citološka dijagnoza mastocitne leukemije. Učinjena je i biopsija kosti koja potvrđuje citološku dijagnozu. Bolesnica je liječena antihistaminicima i analgeticima. Dva mjeseca nakon postavljene dijagnoze došlo je do prijeloma prethodno bolne desne natkoljenice nakon čega je provedena lokalna radioterapija. Bolesnica je umrla unutar 6 mjeseci od postavljanja dijagnoze. Zaključujemo da, iako iznimno rijetka, mastocitna leukemija se citološki može dijagnosticirati kada se u koštanoj srži nađe više od 20% patoloških oblika mastocita uz njihovu pojavu u perifernoj krvi.

Ključne riječi: mastocitoze, mastocitna leukemija, citokemija, imunocitokemija

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Ankica Vasilj, dr. med.
Centar za citologiju
KBC "Sestre milosrdnice"
Vinogradska 29
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 01/3787-286; faks: 01/3787-287
E-pošta: ankica.vasilj@kbcsm.hr

UVOD

Mastociti su, između ostalog, normalni stanovnici koštane srži, gdje se obično nalaze uz krvne žile i paratrakubekularno. Osim toga, u organizmu se obično viđaju u vezivnom tkivu, duž sluznica pluća i probavnog trakta, te u dermisu kože (1). Mastociti se još nazivaju i tkivni bazofili, zato što mastociti kao i bazofilni granulociti imaju na svojoj površini receptor za Fc fragment IgE i u citoplazmatskim granulama vazoaktivne medijatore. Ova obilježja mastocita, kao i njihov karakteristični smještaj u organizmu, omogućuju im važnu ulogu u alergijskim reakcijama i upalnim procesima (1,2).

Morfološki, mastociti su okrugle, ovalne ili izdužene stanice, s centralno položenom okruglom jezgrom, obilne citoplazme, u potpunosti ispunjene granulama koja prelaze preko jezgre, a Giemsom i toluidinom se boje metakromatski. Granule sadrže histamin, heparin, proteaze, te kemotaksine za neutrofilne i eozinofilne granulocite.

Podrijetlo mastocita nije sasvim razjašnjeno, ali se danas smatra da su derivati pluripotentne matične stanice hematopoeze. Dokazano je da migraciju, proliferaciju i maturaciju mastocita, kako u koštanoj srži tako i u ostalim tkivima, regulira faktor rasta matične stanice (*stem cell factor*, SCF), koji se kao ligand veže na c-kit tirozin kinazu receptora faktora rasta (1-5).

Mastocitoze podrazumijevaju heterogenu skupinu stanja karakteriziranih abnormalnim rastom i nakupljanjem mastocita u jednom ili više organa. Zadnjih dvadesetak godina bilježi se više pokušaja klasificiranja mastocitoza, što je uvjetovano i kontinuiranim usvajanjem novih saznanja (6,7).

PRIKAZ BOLESNICE

Bolesnica, 72 godine, hospitalizirana je zbog sumnje na plazmocitom. Prethodno je bila dugogodišnji liječeni

hipertoničar i ulkusni bolesnik, s kroničnim pijelonefritisom, te lumbosakralnim i vertebrobazilarnim sindromom. Kod prijma na bolničko liječenje žalila se na jake bolove u desnoj natkoljenici i gubitak 10 kg tjelesne težine unatrag 2 mjeseca. U statusu se izdvajaju ekcematozne promjene na koži trupa i podlaktice, te slabija pokretljivost. Sveukupno je odavala dojam srednje teškog bolesnika. Radiogrami kostiju pokazivali su osteolitičke lezije zdjelice i desne natkoljenice. U nalazu KKS vidljiva je anemija i lagana trombocitopenija, a ostali biokemijski parametri bili su u granicama normale. KKS: L 7,5, E 2,75, Hb 81, Htc 0,26, MCV 95 Trb 129, PV 64%, AST 5, ALT 3, LDH 182, Bilirubin 13,7, GUK 5,8, Kreatinin 86, K 4,5, Na 139, Cl 99, Ca 2,42.

DKS: seg. 0,64, eo. 0,05, ly. 0,29, mono. 0,02. U razmazu se nađe po koja mastocitna stanica i dva eritroblasta na sto leukocita.

Punkcijom koštane srži dobije se makroskopski dosta bjelkastih partikala, a mikroskopski se vidi hiperceularna koštana srž s reduciranom eritro-, granulo- i trombopoezom, uz gustu difuznu infiltraciju mastocitima i atipičnim nezrelim mastocitnim stanicama koje čine 80% stanica koštane srži.

Uvidom u morfologiju leukemijskih stanica kao i njihovo pozitivno citokemijsko bojanje na toluidin, kloracetat, alcian blu, kiselu fosfatazu i *Sudan black*, te negativno na peroksidazu (POX) i *Periodic acid* - Schiff (PAS) uz nalaz mastocita u razmazu perifere krvi, citološki je postavljena dijagnoza mastocitne leukemije. Učinjena je biopsija kosti i patohistološka dijagnoza je mastocitna leukemija. U kariogramu stanica koštane srži nije nađena karakteristična c-kit mutacija. Bolesnici su u terapiju uvedeni antihistaminici i analgetici. Dva mjeseca nakon postavljene dijagnoze došlo je do prijeloma prethodno bolne natkoljenice nakon čega je provedena lokalna radioterapija. Bolesnica je umrla unutar 6 mjeseci od postavljene dijagnoze.

DISKUSIJA

Danas se primjenjuje klasifikacija bolesti mastocita Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 2008. godine (6,7).

Kutana mastocitoza pokazuje tipičnu kliničku i histološku sliku zahvaćene kože, a bez znakova zahvaćanja drugih organa. Obično se viđa kod djece, a prezentira se makulo-papuloznim osipom najčešće na koži trupa nazvanim *urticaria pigmentosa*, koja obično spontano regredira do puberteta, a samo iznimno rijetko progredira u sistemnu mastocitozu. Rijetki oblici kutane ma-

stocitoze su difuzna kutana mastocitoza i mastocitom kože (8,9).

Sistemne mastocitoze su rijetka stanja koja se češće viđaju u odraslih, a definiraju se kao multifokalna nakupljanja mastocita u više organskih sustava, što je praečno znacima sustavne bolesti (8-10).

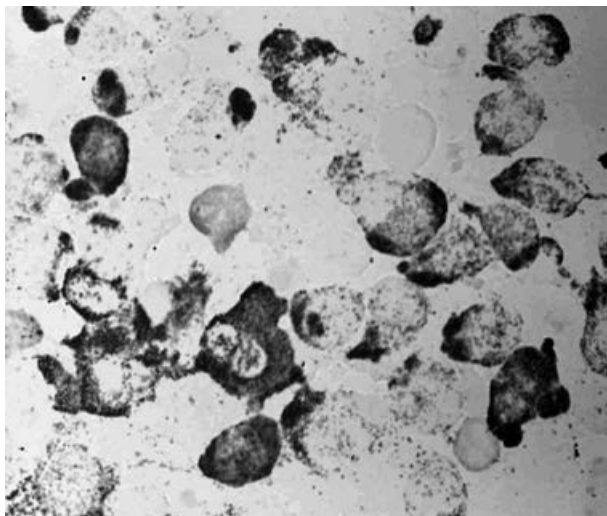
Sistemna mastocitoza indolentna sa/bez zahvaćanja kože najčešće se prikazuje kao *urticaria pigmentosa*, uz nakupljanje mastocita i u drugim organskim sustavima, a samo iznimno rijetko se javlja bez zahvaćanja kože. Ovaj oblik sistemne mastocitoze ima odličnu prognozu (8,11,12).

Sistemna mastocitoza s klonalnim hematološkim nemastocitnim bolestima manifestira se povećanjem broja mastocita u koštanoj srži i u drugim organima u sklopu klonalnih hematoloških bolesti kao što su: mijeloproliferativni sindrom (MPS), mijelodisplastični sindrom (MDS), akutna mijeloična leukemija (AML), non Hodgkin limfom (NHL) i kronična limfatična leukemija (CLL). Prognozu ove mastocitoze određuje hematološka bolest u sklopu koje se javi (13,14).

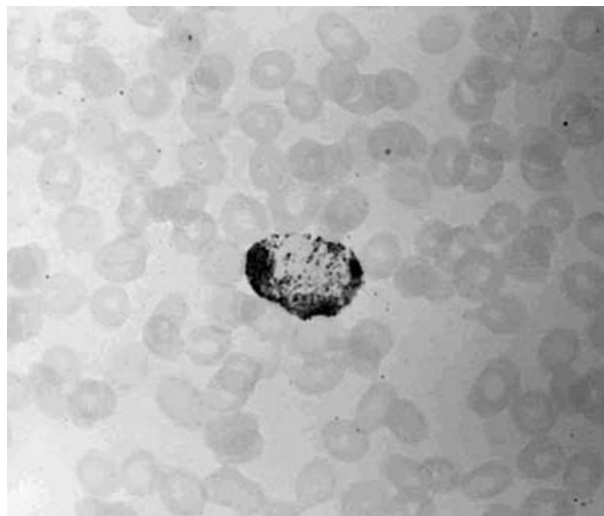
Sistemna agresivna mastocitoza karakterizirana je oštećenjem funkcije više organa uzrokovanih infiltracijom patoloških oblika mastocita. To je generalizirana proliferativna bolest koja pogađa odrasle osobe u dobi 60-70 godina. U patogenezi sistemne agresivne mastocitoze odlučujuća je klonalna proliferacija mastocita koju pokreće točkasta mutacija c-kit-*proto-onkogen* koji dovodi do aktivacije tip III receptora tirozin-kinaze, a dovodi do patološke proliferacije i diferencijacije mastocita. Klinička slika sistemne agresivne mastocitoze refleksija je lokalnog i sustavnog učinka medijatora oslobođenih iz mastocita. Tako se u kliničkoj slici najčešće viđaju gubitak težine, crvenilo kože, dijareja, bolovi u truhu, glavobolja, palpitanje, bronhospazam, svrbež, šok, krvarenje, peptički ulkus, osteoporoza, osteoliza, te prijelomi. To je kronična indolentna bolest, a 50% oboljelih preživi 5 godina (5,7,12).

Mastocitni sarkom je unifokalni destruktivni tumor, građen od patoloških mastocita (6).

Mastocitna leukemija je vrlo rijetka bolest, razvija se u oko 15% mastocitoza ili iznimno rijetko *de novo*, kao što je primjer naše bolesnice. Klinički simptomi su vrlo slični onima kod sistemne agresivne mastocitoze, uz neizostavnu pojavu anemije, trombocitopenije i peptičkog ulkusa. Bolesnica koju prikazujemo isto tako je imala razvijenu anemiju i trombocitopeniju. Dijagnoza mastocitne leukemije postavlja se na osnovi zahvaćanja koštane srži s više od 20% patoloških mastocita, te pojavom mastocita u perifernoj krvi, što se može jasno ustanoviti citološkom analizom razmaza koštane srži i



Sl. 1. Koštana srž, toluidin x 1000.



Sl. 2. Periferna krv, toluidin x 1000.

periferne krvi. U slučaju koji prikazujemo koštana srž bila je infiltrirana s više od 80% patoloških mastocita, a u perifernoj krvi također su nađeni mastociti. Broj leukocita u kompletnoj krvnoj slici može jako varirati, od $10-150 \times 10^9/L$. Mastocitna leukemija ima vrlo lošu prognozu i kratko preživljenje; većina bolesnika umire unutar 6 mjeseci od postavljene dijagnoze (7,15-17).

Dijagnoza mastocitoza se postavlja na osnovi kliničkih simptoma, te punkcije/biopsije kosti ili drugih organa koja otkriva fokalne ili difuzne nakupine mastocita normalne ili patološke morfologije (11). Dodatna identifikacija (patoloških) mastocita moguća je pomoću citokemije, pri čemu pozitivnu reakciju daju toluidin, kloracetat-esteraza, alcian blue, Sudan black, kiselu fosfataza, te imunocitokemije CD2, CD25, CD68, vimentin, LCA, i S-100 (14,15,18,19).

Opisani klinički simptomi, te analiza punktata koštane srži kod prikazane bolesnice, kojom je utvrđena infiltracija patološkim oblicima mastocita, potkrijepljeni su pozitivnim citokemijskim bojanjem na toluidin (sl. 1 i 2). Osim toga na rentgenogramu skeleta nađene su osteoliza, osteoporoza i prijelom kosti. U biokemijskim laboratorijskim nalazima mogu se naći povišene vrijednosti histamina u plazmi i urinu, te alfa i beta triptaze u serumu (14,15).

Diferencijalno-dijagnostički potrebno je isključiti alergijske reakcije, karcinoid, feokromocitom, Zollinger-Ellisonov sindrom, non Hodgkin limfom, te bazofilnu leukemiju (11,12).

U terapiji sistemnih mastocitoza primjenjuju se analgetici, antihistaminici, kortikosteroidi, interferon, kemoterapija (ara-C), radioterapija i splenektomija (18).

Prikazana bolesnica je liječena antihistaminicima i analgeticima. Smrt kod naše bolesnice nastupila je unutar 6 mjeseci od postavljene dijagnoze.

ZAKLJUČAK

Citološka dijagnoza mastocitne leukemije je moguća, kada se u koštanoj srži nalazi više od 20% atipičnih mastocita, koji pokazuju sljedeće citokemijske osobine: pozitivni na toluidin, klor-acetat, alcian-blu, kiselu fosfatazu i Sudan-black, a negativni na PAS i POX.

LITERATURA

1. Lennert K, Parwaresch MR. Mast cells and mast cell neoplasia: a Review. *Histopathology*. 1979; 3: 349-446.
2. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood* 2008; 112: 946-56.
3. Galli SJ, Grimaldeston M, Tsai M. Immunomodulatory mast cells: negative, as well as positive, regulators of immunity. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 478-86.
4. Arredondo AR, Gotlib J, Shier L i sur. Myelomastocytic leukemia versus mast cell leukemia versus systemic mastocytosis associated with acute myeloid leukemia: a diagnostic challenge. *Am J Hematol* 2010; 85: 600-06.
5. Bain BJ. Systemic mastocytosis and other mast cell neoplasms. *Br J Haematol* 1999; 106: 9-17.
6. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Geneva: World Health Organization, 2001, 293-302.

7. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Cardman JW (eds): World Health Organization (WHO) Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC Press, 2008, 54-63.
8. Tebbe B, Stavropoulos P G, Krasagakis K, Orfanos CE. Cutaneous mastocytosis in adults. Evaluation of 14 patients with respect to systemic disease manifestations. *Dermatology* 1998; 197: 101-03.
9. Horny HP, Valent P: Diagnosis of mastocytosis: general histopathological aspects, morphological criteria, and immunohistochemical findings. *Leuk Res* 2001; 25: 543-51.
10. Horny HP, Kaiserling E. Lymphoid cells and tissue mast cells of bone marrow lesions in systemic mastocytosis: a histological and immunological study. *Br J Haematol* 1988; 69: 449-551..
11. Arredondo AR, Gotlib J, Shier L i sur. Myelomastocytic leukemia versus mast cell leukemia versus systemic mastocytosis associated with acute myeloid leukemia: a diagnostic challenge. *Am J Hematol* 2010; 85: 600-06.
12. Travis WD, Li CY, Yam LT i sur. Significance of systemic mast cell disease with associated hematologic disorders. *Cancer* 1988; 62: 965-72.
13. Valent P, Arock M, Bischoff SC i sur. The European Competence Network on Mastocytosis (ECNM). *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116: 647-51.
14. Li CY, Yam LT. Cytochemical characterization of leukemic cells with numerous cytoplasmic granules. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 978-85.
15. Li WV, Kapadia SB, Sonmez-Alpan E, Swerdlow SH. Immunohistochemical characterization of mast cell disease in paraffin sections using tryptase, CD68, myeloperoxidase, lysozyme, and CD20 antibodies. *Mod Pathol* 1996; 9: 982-8
16. Cervero C, Ezcribano L, San Miguel JF i sur. Expression of bcl-2 by human bone marrow mast cells and its overexpression in mast cell leukemia. *Am J Hematol.* 1999; 60: 191-5.
17. Travis WD, Li CY, Hoagland HC i sur. Mast cell leukemia: report of a case and review of the literature. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 957-66.
18. Arock M, Valent P, Pathogenesis, classification and treatment of mastocytosis: state of the art in 2010 and future perspectives. *Exp Rev Hematol* 2010; 3: 497-516.
19. Frank N, Karl S, Martin N, Eckhard TI, Peter V, Hans-Peter H. Aleukemic Mast Cell Leukemia with Abnormal Immunophenotype and C-kit Mutation D816V. *Leukemia & Lymphoma* 2004; 45: 2295-302.

S U M M A R Y

MAST CELL LEUKEMIA - CASE REPORT

A. VASILJ, S. KOJIĆ KATOVIĆ, I. MARIČEVIĆ, E. ŽOKVIĆ AND P. GAĆINA¹

Center of Cytology and ¹Clinical Department of Haematology, Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb, Croatia

Mast cell leukemia is extremely rare, more often arises *de novo* and in 15% of cases develops from preexistence mast cell diseases. It is a high malignant leukemia with bad prognosis and a short survival. A 72-year old female was admitted to hospital with clinically suspected plasmocytoma. She had eczemoid changes on her trunk and underarms. Radiogram showed osteolytic lesions of the right thigh and pelvis. FNA of the bone marrow revealed hypercellular smear with 80% of mast cells and immature mast cells which were cytochemically positive to toluidin (Figure 1. and 2.), chloracetate, alcian blue, acid fosphatase and Sudan black and negative to periodic acid Schiff (PAS) and peroxidase (POX). The peripheral blood smear showed single mast cells which were positive to toluidin. The bone marrow biopsy confirmed mast cell leukemia. The chariogram of the bone marrow showed numerical and structural chromosomal changes. Two month after the diagnosis the patient suffered from right thigh fracture and was treated with local radiotherapy, antihistaminic and analgetic therapy. The patient died within 6 month after the diagnosis. **Conclusion:** Mast cell leukemia is very rare and high grade leukemia with short survival time. Cytological diagnosis is possible, when there is more than 20% of atypical mast cells in the bone marrow aspirate. The diagnosis of aleukemic variant of mast cell leukemia could be stated if there is less than 10% of mast cells in the peripheral blood.

Key words: mastocytosis, mast cell leukemia, cytochemistry, immunocytochemistry

POJAVA MECKELOVOG DIVERTIKULITISA U RANOM POSTOPERATIVNOM TIJEKU NAKON APENDEKTOMIJE

JOSIP BUBNJAR

Služba za kirurgiju, Opća bolnica Zabok, Zabok, Hrvatska

Meckelov divertikul je kongenitalna anomalija tankog crijeva koja nastaje kao posljedica nepotpune obliteracije proksimalnog dijela omfalomezenteričnog kanala tijekom gestacije. To je pravi divertikul jer sadrži sva tri sloja crijeva. Nalazi se na antimezenterijskoj strani crijeva i to obično 60-80 cm od ileocekalne valvule. Može sadržavati ektopično tkivo želuca i gušterače. Ova anomalija je uglavnom asimptomatska i otkriva se slučajno pri laparotomiji. Najčešće komplikacije Meckelovog divertikula su divertikulitis, perforacija zbog peptičke ulceracije, intestinalna opstrukcija i rektoragija. Kod simptomatskih Meckelovih divertikula terapija izbora je kirurška resekcija.

Ključne riječi: Meckelov divertikul, divertikulitis, intestinalna opstrukcija

Adresa za dopisivanje: Josip Bubnjar, dr. med.
Služba za kirurgiju
Opća bolnica Zabok
Bračak 8
49210 Zabok, Hrvatska
Tel: 049 204501
E-pošta: j.bubnjar@gmail.com

UVOD

Meckelov divertikul je najčešća kongenitalna anomalija tankog crijeva koja nastaje kao posljedica nepotpune obliteracije proksimalnog dijela omfalomezenteričnog kanala tijekom gestacije (1). Prvi ga je opisao Fabricius Hilandus 1598. god., a kompletnu anatomiju i embriologiju detaljno je iznio Johnn Friedrich Meckel 1809. godine (2). Omfalomezenterični kanal je embrionalna struktura koja predstavlja komunikaciju između primitivnog crijeva i žumanjčane vreće u fetalnom životu. Tijekom osmog i devetog tjedna gestacije obično obliterira kada placenta preuzima nutritivnu ulogu ploda. Anomalije zbog greške u obliteraciji omfalomezenteričnog kanala javljaju se u oko 2% populacije. Prezentiraju se kao omfalomezenterični ligament, umbilikalni sinus, omfalomezenterična cista, omfalomezenterična fistula i kao Meckelov divertikul (3). Omfalomezenterični ligament se prikazuje kao fibrozna traka između tankog crijeva i pupka. Umbilikalni sinus je greška u obliteraciji distalnog kraja omfalomezenteričnog kanala kada on ostane otvoren, a proksimalni dio se pretvara u fibrozni tračak. Omfalomezenterična cista može se javiti na fibroznom tračku ili u stijenci trbušnog zida i teško se dijagnosticira sve dok ne dođe do njezine infekcije, torzije ili povećanja zbog retencije sekreta. Omfalomezenterična fistula je u potpuno-

sti otvoren omfalomezenterični kanal koji komunicira s tankim crijevom (4). Meckelov divertikul je najčešća anomalija omfalomezenteričnog kanala, a nastaje kao posljedica inkompletne obliteracije proksimalnog dijela omfalomezenteričnog kanala (5). U ovom radu prikazujemo bolesnika s perforiranim Meckelovim divertikulitisom i posljedičnim intraabdominalnim apscesom u ranom postoperacijskom tijeku nakon apendektomije.

PRIKAZ BOLESNIKA

Dvadesetčetverogodišnji bolesnik je primljen na odjel kirurgije u hitnoj službi radi operacijskog liječenja kliničkih znakova akutne upale crvuljka praćene povišenim vrijednostima upalnih parametara u serumu. Intraoperacijski je nađen flegmonozno promijenjen crvuljak te je učinjena klasična apendektomija. Rani postoperacijski tijek komplicira se znakovima pareze crijeva, praćene povišenim vrijednostima upalnih parametara u serumu. Nativni rtg abdomena ukazao je na distendirane vijuge tankog crijeva s aerolikvidnim nivoima u smislu smetnji pasaže (sl. 1). Ultrazvuk abdomena je ukazao na proširene, hiperperistaltične vijuge ponajprije tankog crijeva, ispunjene tekućinom

što je temeljito suspektno na smetnje pasaže. Zbog opisane kliničke slike sedmi postoperacijski dan učinimo MSCT abdomena uz peroralno davanje kontrasta, na kojem je u području male zdjelice, u medijalnoj liniji žarišna lezija veličine 8 x 9 cm, dijelom ispunjena gustim tekućim sadržajem, s aerolikvidnim nivoom kao i sitnim mjehurićima zraka, a koja je po svojim karakteristikama odgovarala apscenoj šupljini. Bio je prisutan i kompresivni fenomen opisane tvorbe na područje terminalnog ileuma s opstrukcijom u prolasku crijevnog sadržaja aboralnije (sl. 2). S obzirom na kliničku sliku bolesnika, te prethodno opisani nalaz MSCT-a abdomena indicirali smo hitni kirurški zahvat. U trbušnu šupljinu smo pristupili donjom medijanom laparotomijom proširenom oko pupka. Pri otvaranju peritoneuma iz trbušne šupljine je navirao serozni sadržaj, a tanko crijevo je bilo dilatirano. U maloj zdjelici smo zatekli apscenu kolekciju. U opisani apsceni bio je inkorporiran gangrenozno promijenjen Meckelov divertikul s perforacijom na bazi na koju se cijedio crijevni sadržaj. Sadržaj iz male zdjelice smo aspirirali, uzeli bris iz područja opisanog intraabdominalnog apscesa, a potom smo obilno isprali trbušnu šupljinu. Također smo odstranili opisani Meckelov divertikul resekcijom navedenog dijela ileuma u dužini od oko 8 cm s divertikulom te kreirali terminoterminalnu anastomozu. Ponovno smo obilno isprali trbušnu šupljinu i postavili dva abdominalna drena - jedan u Douglasov prostor, a drugi u područje učinjene anastomoze tankog crijeva. Postoperacijski je dobivao meropenem i metronidazol. Postupno smo uspostavili peroralnu ishranu. Crijevna pasaža je na stimulaciju supozitorijima uspostavljena drugog postoperativnog dana. Abdominalni dren iz područja terminoterminalne anastomoze ileuma smo izvadili četvrtog postoperacijskog dana, a abdominalni dren iz Douglasovog prostora šestog postoperacijskog dana. Rane su zacijelele *per primam intentionem*. U kontrolnim laboratorijskim nalazima vidljiva je normalizacija vrijednosti upalnih parametara prema referentnom intervalu. Nalaz kontrolnog ultrazvuka abdomena bio je bez ikakvog patološkog supstrata. Patohistološki kod odstranjenog crvuljka histološki su na serozni nađene nakupine neutrofila i gnojnih tjelešaca koji su u manjem broju prožimali i mišićni sloj te je potvrđena dijagnoza akutnog apendicitisa. Nakon drugog kirurškog zahvata na patohistološku obradu je primljen dio tankog crijeva s divertikulom veličine 6x4 cm. Histološki su nađeni komadići masnog tkiva te dijelovi stijenke divertikula koji su većim dijelom nekrotični i prožeti upalnim infiltratom mononukleara i neutrofila kao i krvarenjem. Resekcijski rubovi tankog crijeva bili su uredni. Patohistološki nalaz ne proturiječi uputoj dijagnozi perforiranog Meckelovog divertikulitisa. Bolesnika smo afebrilnog, dobrog općeg i lokalnog statusa otpustili na kućnu njegu trinaesti dan nakon druge operacije. Tijekom praćenja sljedećih šest mjeseci nije imao nikakvih abdominalnih tegoba.

RASPRAVA

Meckelov divertikul je najčešća anomalija omfalomezenteričnog kanala, a nastaje kao posljedica inkompletne obliteracije proksimalnog dijela omfalomezenteričnog kanala. U 10% slučajeva ima fibrozni tračak koji ga povezuje s pupkom. Dužina Meckelovog divertikula obično iznosi 1-10 cm. Nalazi se na antimezenterijskoj strani tankog crijeva i to najčešće na 60-80 cm od ileocekalne valvule. To je pravi divertikul jer sadrži sve slojeve stijenke crijeva. Može sadržavati i ektopično tkivo gušterače i želuca (6). Ektopično tkivo želuca se javlja u 60-85%, a ektopično pankreasno tkivo u 5-16% slučajeva (7). Želučano tkivo zbog svoje acidne sekrecije izaziva ulceracije, a smatra se da i pankreasno tkivo zbog alkalne sekrecije također može izazvati ulceracije (1). Rijetko se ektopično javljaju tkiva debelog crijeva, duodenuma, endometrija i jetre (8). Meckelov divertikul je irigiran od omfalomezenterične arterije koja je ogranak ilealne grane gornje mezenterijalne arterije (7). Smatra se da je incidencija Meckelovog divertikula 0,14-4,5% (9). Dass i sur. navode četiri puta veću učestalost u muškaraca (10). Meckelov divertikul je uglavnom asimptomatski i otkriva se slučajno pri laparotomiji. Park i sur. navode postojanje simptomatskog Meckelovog divertikula u 16% slučajeva (1). Kod novorođenčadi je simptomatski u 85% slučajeva, u dobi od jednog mjeseca do druge godine u 77% slučajeva, a kod djece starije od četiri godine u manje od 15% slučajeva (2). Najčešće komplikacije Meckelovog divertikula su krvarenje, intestinalna opstrukcija, divertikulitis, perforacija, a rjeđe se javljaju i neoplazme. Elsayes je sa suradnicima u jednoj studiji na 830 bolesnika utvrdio opstrukciju crijeva u 35%, hemoragiju u 32% i divertikulitis u 22% slučajeva (6). Krvarenje koje se manifestira kao rektoragija je uglavnom posljedica prisustva želučane sluznice i njezine acidne sekrecije što uzrokuje nastanak peptične ulceracije ilealne sluznice (10). To je najčešća komplikacija Meckelovog divertikulitisa do druge godine života (7). Intestinalne opstrukcije nastaju zbog kongenitalnih fibroznih tračaka, adhezija koje su posljedica upalnih promjena divertikula ili je sam divertikul vodilja za nastanak invaginacije. Od intestinalnih opstrukcija javljaju se invaginacije, volvulus i unutarnje inkarceracije, a znatno češće su u starije populacije (10). Divertikulitis se također češće javlja u starijih osoba, a bol je uglavnom lokalizirana u periumbilikalnoj regiji (11). Perforacija nastaje kao posljedica peptičke ulceracije, upale ili ozljede stranim tijelom (7). Vrlo rijetka komplikacija je inkarceracija Meckelovog divertikula u ingvinalnoj herniji (tzv. Littreova hernija) (2). Vrlo rijetko se javljaju tumori Meckelovog divertikula. Od benignih se tumora



Sl. 1. Nativni RTG abdomena koji pokazuje dilatirane vijuge tankog crijeva s aerolikvidnim nivoima



Sl. 2. CT abdomena koji prikazuje apscesnu šupljinu male zdjelice 8x9 cm

javljaju leiomiomi i fibromi, a od malignih adenokarcinomi, sarkomi i karcinoidi. (12,13). Anamneza, fizikalni status i rutinski laboratorijski nalazi nisu od velike pomoći u dijagnostici Meckelovog divertikula. Asimptomatski Meckelov divertikul se često otkrije incidentno tijekom laparotomije. Kod simptomatskog Meckelovog divertikula od koristi su nam nativna rentgenska snimka abdomena, pasaža crijeva s barijem, ultrazvuk i CT abdomena te scintigrafija s Tc 99m pertehnetatom i angiografija gornje mezenterijske arterije (14,15). Diferencijalno-dijagnostički u obzir najčešće dolaze apendicitis, akutni mezenterijski limfadenitis, arteriovenske malformacije, intestinalne opstrukcije druge etiologije, peptički ulkus, ulcerozni kolitis, krvareći maligni tumori, Crohnova bolest i nekrotizirajući enterokolitis (7). Terapija simptomatskog Meckelovog divertikula se svodi na klinastu eksciziju divertikula odnosno parcijalnu resekciju ileuma. Postoje brojne kontroverze pri tretiranju asimptomatskog Meckelovog divertikula incidentno otkrivenog kod laparotomije. Park i sur. predlažu resekciju u muškaraca, bolesnika mlađih od 50 godina, kod Meckelovog divertikula većeg od 2 cm i kod prisustva ektopičnog tkiva (1). Stone i sur. ne preporučuju uklanjanje asimptomatskog Meckelovog divertikula kod žena (16). Soltero i Bill navode da je vjerojatnost nastanka komplikacija tijekom života 4,2%, dok je morbiditet kod incidentalne resekcije Meckelovog divertikula 9%. Stoga oni ne preporučuju resekciju incidentno otkrivenog Meckelovog divertikula (17). Autor ovog članka bio je operater na drugoj operaciji prikazanog bolesnika. Prema operacijskom nalazu s prve operacije koju je učinila druga kirurška ekipa vidljivo je da, pošto je intraoperacijski pronađen upaljen crvuljak, nije rađena dodatna eksploracija terminalnog ileuma. Stoga nije moguće sa sigurnošću utvrditi jesu li tijekom prvog kirurškog zahvata već bili prisutni znakovi upale Meckelovog divertikula.

ZAKLJUČAK

Meckelov divertikul je najčešća kongenitalna anomalija gastrointestinalnog sustava. Najčešće je asimptomatski i otkriva se slučajno kod laparotomije. Kod razvika komplikacija indicirano je kirurško liječenje. Kod svake laparotomije potrebna je detaljna eksploracija koja uključuje i pregled terminalnog ileuma radi otkrivanja mogućeg Meckelovog divertikula.

LITERATURA

1. Park JJ, Wolff BG, Tollefson MK, Walsh EE, Larson DR. Meckel diverticulum: The Mayo Clinic Experience with 1476 patients (1950-2002). *Ann Surg* 2005; 241: 529-33.
2. John J, Pal K, Singh VP. Perforated Meckel's Diverticulum Causing Giant Pseudocyst and Secondary Appendicitis. *Indian Pediatrics* 2006; 43: 988-90.
3. Herman M, Gryspeerdt S, Kerckhove D, Matthijs I, Lefere P. Small bowel obstruction due to persistent omphalomesenteric duct. *JBR-BTR* 2005; 88: 175-7.
4. Ratan SK, Rattan KN, Kalra R, Maheshwari J, Parihar D, Ratan J. Omphalomesenteric duct cyst as a content of omphalocele. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 500-2.
5. Gangopadhyaya AN, Upadhyaya VD, Sharma SP, Kumar V. Spontaneous regression of patent omphalo-mesenteric duct. *Indian J Gastroenterol* 2007; 26: 140-1.
6. Elsayes KM, Menias CO, Harvin HJ, Francis IR. Imaging manifestations of Meckel's diverticulum. *AJR* 2007; 189: 81-8.
7. Martin JP, Connor PD, Charles K. Meckel's diverticulum. *Am Fam Physician* 2000; 61: 1037-42.
8. Zanni A, Eaton S, Rees CM, Pierro A. Incidentally detected Meckel diverticulum: to resect or not to resect? *Ann Surg* 2008; 247: 276-81.

9. Madhyasta S, Prabhu VI, Saralaya V, Prakash. Meckels diverticulum. A case report. *Int J Morphol* 2007; 25: 519-22.
10. Rao PL, Radhakrishna K. Meckels diverticulum in children. *J Postgrad Med* 1992; 38: 19-20.
11. Sagar J, Kumar V, Shah DK. Meckel's diverticulum: a systematic review. *J R Soc Med* 2006; 99: 501-5.
12. Chandramohan K, Agarwal M, Gurjar G i sur. Gastrointestinal stromal tumour in Meckel's diverticulum. *World J Surg Oncol* 2007; 5: 50-.
13. Macaigne G, Boivin JF, Belladche A, Auriault MI, Deplus R. Retrospective diagnosis of stromal tumour in a haemorrhagic Meckel's diverticulum before a peritoneal recidive with metastasis appeared 8 years after the first resection. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31: 1032-5.
14. Higaki S, Saito Y, Akazawa A, Okamoto T i sur. Bleeding Meckel's diverticulum in an adult. *Hepatogastro-enterology* 2001; 48: 1628-30.
15. Sauyu I, Suhocki PV, Ludwig KA, Shetzline MA. Gastrointestinal bleeding in adult patients with Meckel's diverticulum: the role of technetium 99m pertechnetate scan. *South Med J* 2002; 95: 1338-41.
16. Stone PA, Hofeldt MJ, Campbell JE, Vedula G, Deluca JA, Flaherty SK. Meckel diverticulum: ten year experience in adults. *South Med J* 2004; 97: 1038-41.
17. Soltero MJ, Bill AH. The natural history of Meckel's diverticulum and its relation to incidental removal. A study of 202 cases of diseased Meckel's diverticulum found in King County, Washington, over a fifteen year period. *Am J Surg* 1976; 132: 168-73.

S U M M A R Y

MECKEL'S DIVERTICULITIS IN THE EARLY POSTOPERATIVE COURSE AFTER APPENDECTOMY

J. BUBNJAR

Service for Surgery, Zabok General Hospital, Zabok, Croatia

Meckel's diverticulum is the most frequent anomaly of the small intestine that results from the failure of the vitelline duct to obliterate during the gestation. It occurs on the antimesenteric border of the ileum, usually 60-80 cm proximally to the ileocecal valve. Meckel's diverticulum is true diverticulum because it has all the three layers of the terminal ileum. The heterotopic mucosa is most commonly gastric or pancreatic. Most patients are asymptomatic. Meckel's diverticulum is most frequently diagnosed as an incidental finding during laparotomy. The most frequent complications of Meckel's diverticulum are intestinal obstruction, rectal bleeding, diverticulitis and perforation due to peptic ulcer. Surgical resection is the treatment of choice for symptomatic Meckel's diverticulum.

Key words: Meckel's diverticulum, diverticulitis, intestinal obstruction

acta medica croatica

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

Acta Med. Croatica • Vol. 67 No. 1 • pp 1-72, Zagreb, March 2013.

Table of Contents

Leading Article

- 3 **Diagnostic approach and treatment of immune thrombocytopenia in adults**
S. Ostojić Kolonić, M. Bogeljić Patekar, V. Milunović

Original Papers

- 13 **Quality of life in patients with heart failure**
S. Kurtalić, N. Kurtalić, F. Baraković, N. Mosorović, J. Bošnjak
- 19 **“Early patient contact” – the Split model**
I. Pavličević
- 25 **Socioeconomic status and risky health behaviors in Croatian adult population**
L. Pilić, A. Džakula

Review

- 37 **Geometry of the hip joint: methodology and guidelines**
D. Gašpar, T. Crnković

Clinical Observations

- 47 **Prognostic value of ophthalmic artery color Doppler sonography for progression to glaucoma in vitiligo patients**
D. Duplančić, V. Rogošić, N. Puizina-Ivić, L. Vanjaka Rogošić, B. Lukšić, V. Kovačić, K. Poljak, K. Novak-Lauš
- 53 **Necrotizing fasciitis of the neck**
M. Kovačić, I. Kovačić, B. Đelalija
- 61 **Mast cell leukemia – case report**
A. Vasilj, S. Kojić Katović, I. Maričević, E. Žokvić, P. Gaćina
- 65 **Meckel’s diverticulitis in the early postoperative course after appendectomy**
J. Bubnjar
- 69 **Obituary Professor Ante Dražančić**
*S. Orešković
J. Lipozenčić*
- 72 **Notes to Contributors**

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
Acta Med. Croatica • Vol. 67 Br. 1 • Str. 1-72, Zagreb, ožujak 2013.

Sadržaj

Uvodnik

- 3 **Dijagnostički pristup i liječenje imune trombocitopenije u odrasloj dobi**
S. Ostojić Kolonić, M. Bogeljić Patekar, V. Milunović

Izvorni radovi

- 13 **Kvaliteta života pacijenata sa srčanom insuficijencijom**
S. Kurtalić, N. Kurtalić, F. Baraković, N. Mosorović, J. Bošnjak
- 19 **“Rani kontakt s pacijentom” – splitski model**
I. Pavličević
- 25 **Socioekonomski status i rizična zdravstvena ponašanja hrvatske odrasle populacije**
L. Pilić, A. Džakula

Pregled

- 37 **Geometrija zgloba kuka: metodologija i smjernice**
D. Gašpar, T. Crnković

Klinička zapažanja

- 47 **Prognostička vrijednost ultrazvučnog nalaza arterije oftalmike u bolesnika s vitilgom za nastanak glaukoma**
D. Duplančić, V. Rogošić, N. Puizina-Ivić, L. Vanjaka Rogošić, B. Lukšić, V. Kovačić, K. Poljak, K. Novak-Lauš
- 53 **Nekrotični fascitis vrata**
M. Kovačić, I. Kovačić, B. Delalija
- 61 **Mastocitna leukemija – prikaz bolesnice**
A. Vasilj, S. Kojić Katović, I. Maričević, E. Žokvić, P. Gačina
- 65 **Pojava Meckelovog divertikulitisa u ranom postoperacijskom tijeku nakon apendektomije**
J. Bubnjar
- 69 **In memoriam prof. dr. sc. Anti Dražančiću**
*S. Orešković
J. Lipozenčić*

- 71 **Upute autorima**