



Acta

Medica



Croatica

Vol. 67 2013.  
Broj 3  
Zagreb

UDC 61 • AMCREF 67 (3)  
205-260 (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

*Urednik – 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

## ODNOS PREMA ČOVJEKU - VAŽAN FAKTOR U LIJEČENJU BOLESTI I BOLESNIKA

NIJAZ HADŽIĆ

Veliki napredak cjelokupne medicine počeo je u dvadesetom stoljeću, kada je medicinska praksa dobila svoj današnji bioznanstveni karakter. U ranijoj povijesti medicine dominirao je empirizam, što znači da su kliničke dijagnoze bile neprecizne zbog slabog poznavanja etiologije i patogeneze bolesti. Zbog toga je i terapija često bila neučinkovita, a ponekad čak i potencijalno opasna (česte venepunkcije i drugi slični postupci). Tek krajem devetnaestog stoljeća počinje brži razvoj medicinske znanosti, uz primjenu saznanja iz biologije, kemije i fizike, što je dovelo do bržeg razvoja fiziologije, patologije, farmakologije i drugih medicinskih disciplina. Taj napredak je posljednjih 50-60 godina postao vrlo impresivan, čemu je najviše pridonio razvoj bazičnih medicinskih znanosti, kao i saznanja proistekla iz primijenjenih kliničkih studija. Prema tome, bazična i klinička istraživanja su međusobno povezana i djeluju u oba pravca, čiji je cilj bolje poznavanje uzroka i mehanizma bolesti i učinkovitije liječenje. Primjera ove sinergije u medicini ima mnogo, ali ću spomenuti samo nekoliko fundamentalnih znanstvenih dostignuća, koja su kasnije, nakon primjenjenih kliničkih istraživanja, dovela do prave revolucije u liječenju nekih masovnih i potencijalno smrtonosnih bolesti.

Robert Koch je 1882. godine (1) identificirao uzročnika tuberkuloze od koje je obolijevao i umirao veliki broj ljudi. Tek mnogo kasnije (1944. godine) Wacksman je otkrio Streptomycin (2), a 1952. u terapiju tuberkuloze uveden je izoniazid (Eutizon), što je dovelo do mnogo uspješnijeg liječenja ove masovne bolesti. Fleming je 1928. godine otkrio penicilin (3), ali je trebalo više od 10 godina da taj antibiotik uđe u medicinsku praksu, što se desilo za vrijeme II. svjetskog rata. Tada počinje nova era uspješnijeg liječenja mnogih opasnih zaraznih bolesti uzrokovanih bakterijama i sve brojnijim novim i učinkovitijim antibioticima. Nešto kasnije došlo je do napretka u načinu prevencije nekih masovnih bolesti vakcinacijom rizičnih skupina, tako da su neke od njih gotovo iskorijenjene, ili je došlo do smanjenja njihove incidencije i mortaliteta.

Banting i Best otkrili su 1921. godine inzulin (4,5), što je bitno unaprijedilo liječenje dijabetesa, koje je do

tada bilo vrlo manjkavo i dovelo do bržeg razvoja brojnih komplikacija šećerne bolesti.

Upravo se navršilo 200 godina od početka istraživanja o uzroku nastanka i liječenju malignih bolesti. Uvođenje interleukina-2 1985. godine bio je prvi jasan dokaz da imunološka manipulacija može uzrokovati trajnu remisiju metastatskog karcinoma bubrega, što je bio veliki napredak koji je postignut u posljednjih 25 godina (6). Petogodišnje relativno preživljavanje od malignih tumora, koje je u kasnim šezdesetim godinama prošlog stoljeća bilo 38 %, danas iznosi 68 %, s perspektivom da do 2015. godine poraste na 80 % (7, 8).

Bazičnim istraživanjima uspjelo je 2000. godine sekvencioniranje ljudskog genoma, što je imalo veliki pozitivni utjecaj na cjelokupnu medicinu. To daje realnu nadu da će u dogledno vrijeme biti moguće preveniranje i uspješnije ciljano liječenje malignih tumora, pretvarajući ih postepeno u kurativne kronične bolesti (9).

Transplantacija ljudskih organa jedno je od najvećih medicinskih dostignuća u čitavoj dosadašnjoj povijesti medicinske struke. Prvu transplantaciju bubrega obavio je 1954. godine Murray, kada počinje era transplantacije solidnih organa. Starzl je 1963. godine u Denveru SAD, učinio prvu transplantaciju jetre, a Barnard je 1967. godine uspješno transplantirao ljudsko srce (10). Danas, kada je moguća transplantacija većeg broja organa (rožnica, bubreg, jetra, srce, pluća, pankreas, tanko crijevo, koštana srž, koža), neke donedavno neizlječive bolesti postale su izlječive. Thomas Starzl, pionir transplantacije jetre, gotovo dvadeset godina poslije prve transplantacije jetre (1963.-1982.), kada je to postalo standardni postupak u bolesnika s terminalnim zatajenjem jetre, rekao je: *"historija medicine dokazuje da nešto što je do jučer izgledalo nezamislivo, danas jedva dostižno, sutra često postaje rutina."* (11). Hrvatska po broju donora i transplantacije organa, u odnosu na broj stanovnika, zauzima vrlo visoko mjesto u Europi i u svijetu.

AIDS, bolest koju neki nazivaju kugom dvadesetog stoljeća, donedavno nije bilo moguće uspješno liječiti, odnijela je milijune ljudskih života, osobito u slabo razvijenim zemljama Afrike i Azije. No, u posljednje vrijeme postignut je značajan napredak u prevenciji i liječenju ove bolesti. Ranom primjenom anti-retroviralne terapije može se poboljšati liječenje oboljelih i smanjiti rizik prijenosa bolesti na partnera. To budi nadu da će cilj kontrole HIV pandemije, koji se donedavno činio vrlo dalekim, možda ipak biti dostižan u doglednoj budućnosti (12).

Ovakav iznimni razvoj medicine u novije vrijeme manifestirao se znatno većim znanjem i kompetencijom svih liječnika, kako liječnika obiteljske medicine, tako i specijalista pojedinih užih medicinskih disciplina, što je doprinijelo učinkovitijem liječenju i prevenciji mnogih bolesti.

No, jedan važan faktor u liječenju bolesti i bolesnika, nije dovoljno naglašen, a moglo bi se reći da je donekle i zanemaren. Odnos liječnik-pacijent veoma je osjetljiv i složen proces, o kojem treba misliti, kojega treba njegovati i razvijati, vodeći računa o činjenici da je pacijent cjelovita ličnost i da bolest, na neki način, bolesnog čovjeka dovodi u neravnopravan položaj prema drugim zdravim ljudima, stvarajući kod njega osjećaj manje vrijednosti, a moglo bi se reći čak i neke vrste poniženja. Pacijenta treba pažljivo slušati, jer on često iznosi podatke o svojoj bolesti koje će dobar liječnik znati pravilno protumačiti i nakon detaljnog fizikalnog pregleda postaviti kliničku dijagnozu, koju će onda racionalnim odabirom dodatnih dijagnostičkih pretraga potvrditi i propisati adekvatnu terapiju. Prema pacijentu liječnik treba pokazati suosjećajnost, razumijevanje i poštivanje njega kao osobe koja pati i očekuje pomoć od svog doktora. Osim svog stručnog znanja koje je presudno za uspješno liječenje, liječnik mora bolesniku pružiti nadu i vjeru u ozdravljenje, što će znatno povećati šansu za uspjeh terapije. Čak ni najtežim bolesnicima, za koje postoji objektivna procjena za loš ishod bolesti, ne smijemo oduzeti nadu u poboljšanje, ma kako to bilo malo vjerojatno. To se posebno odnosi na bolesnike oboljele od malignih bolesti, kojima treba reći istinu o njihovoj bolesti, ali na prikladan način, individualno prilagođen svakom pojedincu. To nije lako ni jednostavno, ali je moguće, pogotovo danas kada je došlo do značajnog napretka u liječenju i ishodu malignih bolesti. Liječnik svojim ponašanjem ne smije bolesnika dovesti u još nepovoljniji položaj od onog u koji ga je dovela njegova bolest, jer je on ionako u određenoj položaju, duboko zabrinut za svoju sudbinu i zato osjetljiviji za neprimjeren odnos svog liječnika, makar to i nije namjerno učinjeno. Briga za bolesnog čovjeka trajni je interes liječnika, odnosno svrha i smisao medicine kao profesije.

Kako je primarna zadaća liječnika liječiti bolest i bolesnika, treba podsjetiti da liječnik ne liječi samo lijekom i kirurškim nožem, nego i pogledom i osmijehom i pokretom ruke i lijepom riječju, liječnik liječi čitavom svojom ličnošću. Njegova odgovornost prema bolesniku je primarna i nezamjenjiva. Znanje, humanizam i visoke moralne kvalitete, kao i spremnost da pomogne svakom, bez ikakve diskriminacije, poštujući njegova ljudska, vjerska, politička uvjerenja i socijalni status, neophodni su uvjeti da bi ispunio obvezu prema svom pacijentu. U tom zajedničkom poslu dragocjena je i nezamjenjiva uloga medicinskih sestara, jer one više vremena provode uz bolesnika, osobito kod onih koji borave u bolnicama, ali i kod ambulantnih pacijenata. Medicinske sestre mogu svojom pažnjom, razumijevanjem i suosjećajnošću, znatno olakšati tegobe koje svaka bolest sobom donosi. Ja sam kao liječnik proveo 33 godine svoje profesionalne karijere u Internoj klinici na Rebru, a poslije umirovljenja sam u toj istoj klinici boravio više puta kao pacijent. Na vlastitom primjeru osjetio sam što znači biti bolesnik i koliko je važan odnos liječnika i medicinske sestre prema bolesnom čovjeku. Tako sam, igrom slučaja, bio i s vanjske i unutarnje strane donje ograde bolničkog kreveta, što mi je samo potvrdilo ono što sam uvijek govorio svojim studentima i mlađim kolegama.

U čitavoj sam svojoj dugogodišnjoj profesionalnoj karijeri kao liječnik opće prakse, specijalist i nastavnik, uvijek poštivao spomenuta načela, pridržavajući se Hipokratove zakletve, koja je kroz duga stoljeća ponešto mijenjala oblik, ali je sačuvala osnovne misli iz vremena kada je nastala. Svojim studentima, kao dekan na njihovoj promociji (kao i moji prethodnici), govorio sam kako nema veće privilegije, odgovornosti i obaveze koja je data jednoj osobi, liječniku, od one da služi čovjeku i brine se za njegovo ukupno duševno i tjelesno zdravlje. Zato je, kao što sam u ovom tekstu već naglasio, potrebno prije svega stručno znanje, koje se mora tijekom čitavog aktivnog života stalno nadopunjavati novim saznanjima, iskustvo koje se postepeno stječe, tehnička vještina, ali i ljudsko razumijevanje i suosjećanje. U programu studija medicine postoji predmet "Medicinska etika", koji studentima pruža osnovna znanja iz tog područja, No, isto tako je bitno da se u nastavi svih kliničkih predmeta tome obraća posebna pozornost i da nastavnici to studentima zorno predočavaju, podsjećajući ih na njihove obveze na tom području kada postanu liječnici.

Vjerujem da se većina liječnika, u svom odnosu prema bolesnicima, pridržava navedenih principa, ali povremeno zbog nekih drugih, paramedicinskih obveza, nemaju dovoljno vremena da s njima razgovaraju, iako je to vrlo važan preduvjet za postavljanje ispravne dijagnoze bolesti. Zbog toga treba o tome opetovano govoriti i na to podsjećati.

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

1. Koch R. Medicinska enciklopedija. Zagreb: Leksikografski zavod, 1970, str. 321.
2. Wacksman AJ. Medicinska enciklopedija. Zagreb: Leksikografski zavod, 1970, str. 321.
3. Fleming A. Medicinska enciklopedija. Zagreb: Leksikografski zavod, 1970, str. 559.
4. Banting FG. Medicinska enciklopedija. Zagreb: Leksikografski zavod, 1970, str. 424.
5. Best CH. Medicinska enciklopedija. Zagreb: Leksikografski zavod, 1970, str. 436.
6. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul IM i sur. Observation of the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1985; 313: 1485-92.
7. Byers TE. Trends in cancer mortality. U: DeVita VTJr, Lawrence TS, Rosenberg SA, Delphino RA, Weinberg RA, eds. *DeVita, Hellman and Rosenberg's cancer & practice of oncology*. 9th. ed. Philadelphia: Wolters, Kluwer Health /Lippincott Williams & Wilkins, 2011, 261-8.
8. Byers TE, Barrera E, Fontham ET i sur. A midpoint assesment of the American Cancer Society challenge goal to halve the years 1990 and 2015. *Cancer* 2006; 107: 396-405.
9. DeVita VTJr, Rosenberg SA. Two Hundred Years of Cancer Research. *N Engl J Med* 2012; 366: 2207-14.
10. Medicinska enciklopedija. Zagreb: Leksikografski zavod, 1970, str. 273-281.
11. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH i sur. Evolution of liver transplantation. *Hepatology* 1982; 2: 614-36.
12. Havalir D, Beyrer C. The Begining of the End of AIDS. *N Engl J Med* 2102; 367: 685-87.

*Bilješka o autoru:* Dr. sc. Nijaz Hadžić, dr.med., internist-gastroenterolog, umirovljeni profesor Medicinskog fakulteta u Zagrebu, predstojnik Interne klinike KBC-a Zagreb 1980.-1991., dekan Medicinskog fakulteta u Zagrebu 1985.-1989.

## RED AND PROCESSED MEAT AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS

BRUNO ATALIĆ, JURICA TOTH, VLASTA ATALIĆ, DANIJELA RADANOVIĆ, MAJA MIŠKULIN  
and ANA LUČIN

*Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge, United Kingdom,*

*<sup>1</sup>Department of Emergency Medicine, Zagreb, <sup>2</sup>Institute of Public Health for Osijek-Baranja County, Osijek,*

*<sup>3</sup>Department of Internal Diseases, General Hospital Vukovar, and <sup>4</sup>Health Centre East, Zagreb, Croatia*

**Aims:** The British National Diet and Nutrition 2000/1 Survey data set records on 1,724 respondents (766 males and 958 females) were analyzed in order to assess the potential influences of red and processed meat intakes on cardiovascular risk factors. **Methods:** Linear regression of the associations of the red, processed, combination of red and processed, and total meat intakes with body mass index (BMI), systolic blood pressure and plasma total cholesterol as cardiovascular risk factors was conducted, paying due attention to the subject age and sex as potential confounders. **Results:** Linear analyses showed the total meat intake and combined red and processed meat intake to cause a 1.03 kg/m<sup>2</sup> rise in BMI each, while the red and processed meat intakes analyzed as separate categories caused 1.02 kg/m<sup>2</sup> rise each. The greatest effects were observed on the systolic blood pressure with a 1.7 mm Hg rise for the total and the red and processed meat intakes, 1.5 mm Hg rise for the red meat intake, and 1.02 mm Hg rise for the processed meat intake. There were no associations between different meat intakes and plasma total cholesterol. **Discussion and Conclusion:** Study results revealed the interquartile ranges of the mentioned meat type intakes to increase BMI by around 1 kg/m<sup>2</sup> and systolic blood pressure by around 1.5 mm Hg, while they had no influence on plasma total cholesterol.

**Key words:** cardiovascular diseases; cardiovascular risk factors; body mass index; systolic blood pressure; plasma total cholesterol

**Address for Correspondence:** Bruno Atalić, MD, MSc (Oxon), PhD, MPhil (Cantab)  
Hrvatskoga Proljeća 24  
10000 Zagreb, Croatia  
E-mail: bruno.atalic@cantab.net  
Tel: 00 385 99 6 734 736

Research was conducted during the first author's education at the Department of Public Health and Primary Care of the University of Cambridge.

### INTRODUCTION

The Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy (COMA) recommended in 1998 that high consumption of red and processed meat should be reduced due to the risk of colorectal cancer (1). Similarly, the 2005 US Dietary Guidelines for Americans recommend that the intake of red and processed meat be moderated due to their impact on plasma cholesterol (2). The latter recommendation is based on the 'diet-heart hypothesis' from the 1930s (3). It states that a diet rich in high saturated fats and cholesterol and poor in low polyunsaturated fats leads to high plasma cholesterol levels, which favor the development of atherosclerotic plaques, arterial narrowing and cardiovas-

cular diseases (CVDs). Its major opposition is the fact that total cholesterol is present in serum not only as low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, intermediate-density lipoprotein (IDL) cholesterol and very low-density lipoprotein (VLDL) cholesterol, which are positively correlated with the risk of CVDs, but also as high density lipoprotein (HDL) cholesterol, which is inversely related to the development of CVDs.

Ecological studies have discovered the association between low saturated fat intakes and low coronary death rates (CDRs) in less industrialized countries in comparison with high saturated fat intakes and high CDRs in highly industrialized countries (4-10). Migrant studies investigating CDRs in the populations of



Japanese living in Japan, Honolulu and San Francisco demonstrated the associations between their saturated fat intakes and their age adjusted incidence of CDRs (11,12). The Multiple Risk Factors Intervention Trial showed the relationship between the rise in serum cholesterol levels and rise in CDRs (13-18). Case-control studies have reported an increased risk of myocardial infarction (MI) in Italian women taking high levels of meat, butter and total fat and low levels of fish, vegetables and fruits (19) and in Greek women cooking on margarine (20). On the contrary, various cohort studies found men and women with higher total energy intakes to have lower CDRs, which they tended to explain by confounding with their higher levels of physical activity (21-25).

A meta-analysis conducted by Lewington *et al.*, based on 61 prospective observational studies from Western Europe and North America and including 900,000 adults without previous disease has shown that age, sex, and blood pressure could modify the associations of total LDL and HDL cholesterol levels with vascular mortality (26). A prospective cohort study by Clarke *et al.* that included 5,360 men, mean age 77, followed for seven years, showed that vascular mortality was positively associated with logarithmic C-reactive protein, fibrinogen and total/HDL cholesterol, and inversely with albumin (27). Another study revealed that heart disease mortality was positively associated only in men without CVDs and inversely in men with CVDs (28). Another prospective cohort study conducted by Clarke *et al.* in 18,863 men employed in civil service in London, England, examined at entry in 1967-1970 and followed for 38 years, showed an association of baseline smoking, blood pressure and serum cholesterol levels with 10- to 15-year shorter life expectancy from age 50 (29). Numerous epidemiological surveys of systolic blood pressure (SBP) levels in different populations linked diets containing little meat and fish to low mean blood pressures (30).

Sacks *et al.* and Sacks and Kass have proposed a relation between SBP levels and intake of food from animal sources (31,32). Steffen *et al.* observed that plant food intake was inversely related, dairy intake was not related, while red and processed meat intakes were positively related to elevated blood pressure (33). Miura *et al.* examined relations of food intakes to SBP changes in the Chicago Western Electric Study and found that men with a higher intake of red and white meat had a significantly greater increase in blood pressure, while higher intakes of vegetables, fruits and fish were related to less of an increase in SBP and diastolic blood pressure (DBP) over time (34). Appel *et al.* designed a clinical trial called Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) as a multicentre randomized feeding study and thus managed to demonstrate that cer-

tain dietary patterns independently of their sodium content could favorably affect blood pressure in adults with average SBP of less than 160 mm Hg and DBP of 80 to 95 mm Hg (35).

In their case-control study, Kontogianni *et al.* demonstrated the red meat intake to be strongly associated with 52% increased odds of acute coronary syndrome (ACS), while white meat intake seemed to be associated with only 18% likelihood of sustaining CVD events (36). Sinha *et al.* conducted a prospective cohort study called Diet and Health Study and showed that men and women in the highest *versus* lowest quintile of red and processed meat intakes had elevated risk of overall mortality and cause-specific mortality from cancer and CVDs (37). Micha *et al.* conducted a systematic review and meta-analysis of 17 prospective cohort and three case-control studies and showed that the intake of red meat was not associated with either chronic heart disease (CHD) or diabetes mellitus (DM), processed meat was associated with 42% higher risk of CHD and 19% higher risk of DM, and total meat intake showed intermediate associations, while neither meat type intake was associated with stroke (38).

The cited literature is mainly based on the assumption that the effect of meat on vascular risk is mediated only by the effect of saturated fats and dietary cholesterol on blood cholesterol levels. On this track, this paper will look at the associations between the intakes of different meat types (red, processed, red + processed, total) and CVD risk factors (BMI, SBP, and plasma total cholesterol (PTC)) according to the British National Diet and Nutrition Survey data set from 2000/1 (NDNS-DS) (39).

## PATIENTS AND METHODS

The NDNS public access data set on adults aged 19-64 carried out in 2000/01 is available on request from the United Kingdom National Statistics Public Enquiry Service (39). It is comprised of 312,631 individual food item records from a total of 12,068 person-days of recording by 1,724 respondents (766 males and 958 females), recorded through weighted intakes for seven days. Records were coded using 4,612 different food codes from the NDNS food database of 7,374 codes (39). The main NDNS-DS reports on food intakes were not based on full disaggregation of composite dishes and they were derived by Aston *et al.* (40). Primary food constituents were identified according to a set of 45 project-specific food categories. Composite dishes like 'beef, veal and dishes', 'lamb and dishes' or 'meat, meat dishes and meat products' were fully disaggregated into primary ingredients (40).

Statistical analysis, which included 766 male and 958 female respondents aged 19 to 64 was conducted by the PASW version 18. Due to their observed adverse influence in the development of CVDs, red (meat from mammals) and processed (meat products) meat intakes were chosen for analysis rather than white (poultry) meat intakes. In order to assess their possible additive or multiplicative effects, the already created red + processed meat intake variable was also included. Finally, in order to evaluate the effects of meat by itself, total meat intakes were chosen as well. Sex and age were chosen as confounding factors due to their known effects on both meat intake and CVDs morbidity and mortality rates. Considering cardiovascular risk factors, BMI was chosen because of both its relevance and robustness. SBP was chosen rather than DBP due to its greater importance in the development of CVDs. PTC was chosen rather than adverse LDL cholesterol or protective HDL cholesterol. On the one hand, LDL cholesterol could not have been chosen because it was not directly measured during data collection, but was only later calculated from PTC by using Friedewald's formula, which has obviously affected its robustness. On the other hand, HDL cholesterol was dismissed because it is currently perceived as a protective factor against CVDs, while the purpose of this paper was to assess adverse factors for the development of CVDs and in this respect, it was not so relevant.

In order to assess the normality of distribution of the seven-day mean total, red + processed, red and processed meat intakes, Smirnov-Kolmogorov tests were performed and histograms of distributions produced. Only, after logarithm (ln) transformation of the cases that remained after dropping the mentioned zero values cases, it was possible to obtain normal distributions. Linear regression was performed in order to assess the potential impact of the red, processed, red + processed and total meat intakes on BMI (weight in kg/height in m<sup>2</sup>), SBP (mean of two systolic measurements in mm Hg) and PTC (plasma total cholesterol in mm/L) as cardiovascular risk factors, while paying attention to subject age and sex as potential confounders. The mentioned potential confounders were analyzed both independently and in combination and a new age by sex variable was created in order to assess their possible additive or multiplicative effects, while in order to reduce confounding by body size and energy turnover, the energy adjusted meat intakes were used, expressed as g/MJ (grams/mega joule) of total energy recorded over seven days of dietary recording; in order to respond to their lack of normal distribution, their interquartile ranges (IQRs) were used in calculations instead of their standard deviations (SDs). Results were described as significant if their p values were less than 0.05 and as highly significant if their p values were less

than 0.01; all p values reported in this paper were obtained by two-tailed tests. Bearing in mind the general robustness of linear regression, it was decided to use the total, red + processed meat, red and processed meat intakes as recorded in the NDNS-DS in all cases, and ln transformations of the mentioned variables after dropping the cases with zero values in linear regression. Linear regression models were built for the mentioned cardiovascular risk factors as a dependent variable and each of the mentioned meat type intakes combined with sex, age and age by sex as independent variables. The preferred model was the one that had the greatest adjusted R<sup>2</sup> value for the least number of the confounding variables (sex, age, and age by sex). Descriptive statistical analysis showed that BMI had abnormal distribution, so it was ln transformed into ln-BMI, while SBP and PTC had normal distributions. As mentioned above, the total, red + processed meat, red and processed meat intakes, and ln transformations of the mentioned variables after dropping the cases with zero values were used in linear regression.

## RESULTS

Distributions and correlations of the intakes of different meat types are shown in Tables 1 and 2. After linear regression, the preferred models for lnBMI and PTC with particular meat type intakes were those that also included subject age, while for SBP they included both age and sex of respondent. Histograms and scatter plots of the preferred models were produced and showed normality of distribution and independence of residuals. Nonstandardized coefficients (B) for constant, meat type intakes and age and sex were extracted together with their p values. They were used to calculate the effects of IQRs of the meat type intakes on the CVD risk factors analyzed according to the formulas:

$$\ln\text{BMI} = B_0 + B_1 \times \text{age of respondent} + B_2 \times \text{IQR meat type intakes}$$

$$\text{SBP} = B_0 + B_1 \times \text{sex of respondent} + B_2 \times \text{age of respondent} + B_3 \times \text{IQR meat type intakes}$$

$$\text{PTC} = B_0 + B_1 \times \text{age of respondent} + B_2 \times \text{IQR meat type intakes}$$

Results are shown in Table 3.



Table 1

Interquartile range (IQR) of different meat type intakes

	All consumers (N=1724) (g/MJ)	ln excluding zero consumers (ln g/MJ)
Total meat	8.23	0.61 (n=1640)
Red plus processed meat	7.12	0.82 (n=1582)
White meat	5.08	0.93 (n=1339)
Red meat	5.28	0.94 (n=1390)
Processed meat	4.31	0.93 (n=1338)

Table 2

Bivariate Pearson's correlation coefficients (r) between different meat type intakes

	All consumers r (p)	Excluding zero consumers r (p)
Red meat and processed meat	0.114 (<0.001)	0.121 (<0.001)
Red meat and white meat	-0.018 (0.467)	-0.061 (0.015)
Processed meat and white meat	-0.19 (0.428)	-0.010 (687)
Red + processed meat and white meat	-0.24 (0.314)	-0.082 (0.001)

Table 3

Effect sizes for increase in each meat variable by its interquartile range (IQR)

Type of meat	IQR	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	SBP (mm Hg)	PTC (mmol/L)*
	All cases (ln without zero cases)	All cases (ln without zero cases)	All cases (ln without zero cases)	All cases (ln without zero cases)
Total	8.23 (0.61)	1.033 (1.029)	1.679 (1.409)	-0.00876 (0.01952)
Red and Processed	7.12 (0.82)	1.029 (1.026)	1.744 (1.460)	-0.00712 (-0.00164)
Red	5.28 (0.94)	1.021 (1.024)	1.536 (1.320)	0.04224 (0.07144)
Processed	4.31 (0.93)	1.022 (1.011)	1.022 (0.365)	-0.06465 (-0.11625)

\*While all the estimates for body mass index (BMI) and standard blood pressure (SBP) were based on the statistically significant regression coefficients ( $p < 0.05$ ), no regression coefficients used in the plasma total cholesterol (PTC) estimates were statistically significant ( $p > 0.05$ ).

## DISCUSSION

Considering BMI, it should be noted that the effects of different meat type intakes were almost the same for their IQRs with all cases included and for their IQRs after ln transformation of the remaining cases after excluding zero meat intake cases. The mentioned effects were greatest for total meat intake with 1.03 rise in kg/m<sup>2</sup> of the BMI and 1.03 rise in kg/m<sup>2</sup> for the ln transformed values. They were closely followed by the combined red and processed meat intakes with 1.03 and 1.03 rise in kg/m<sup>2</sup> of the BMI, respectively, but one should bear in mind that the combined red and processed meat intakes were entirely included in the total meat intakes, of which they formed the greatest part, which explains the observed similarity in their effects. The red and processed meat intakes analyzed as separated categories had almost the same effects of around 1.02 or 1.02 and around 1.02 or 1.01 rises in kg/m<sup>2</sup> of the BMI, respectively, which could be interpreted as their influence just *per se*, regardless of the methods of their preparation and preservation. By looking at all meat intake effects together, there was no adding or multiplication of the effects between the red and processed meat intakes. As sex of respondents exerted no significant effect and subject age was included in the preferred model in order to address its poten-

tial confounding, the observed rise in BMI values by approximately 1 kg/m<sup>2</sup> *per* IQR of meat intakes could be ascribed to the effects of the mentioned meat intakes. Although the mentioned effects were not striking by their values, they all were statistically highly significant. The only nonsignificant result ( $p = 0.125$ ) was the one for the ln processed meat intake effects, which was also the only result that was slightly lower (1.01) than the others.

Meat intakes had greatest effects on SBP, with approximately 1.5 mm Hg rise *per* IQR of different meat type intakes. They were slightly bigger for IQRs of the combined red and processed meat intakes with around 1.7 and 1.5 mm Hg than for IQRs of the total meat intakes with around 1.7 and 1.4 mm Hg, respectively. One possible explanation for this discrepancy that a part had bigger effect than the whole could be the potential protective effect of white meat intakes, which were not analyzed separately, but were forming a part of the total meat intakes together with the other two meat types. One cannot continue without commenting that the IQRs of the red meat intakes had bigger effects of around 1.5 and 1.3 mm Hg than the IQRs of the processed meat intakes of around 1.02 and 0.37 mm Hg, respectively. It could be interpreted as a good evidence of the adverse effects of meat intakes on SBP

just themselves as such and regardless of the contents of salt present in them. On this track, it should be noted that both age and sex of the respondents as potential confounders were included in the preferred models for SBP, which could be used as yet another evidence for the above statement. In this respect, it should be repeated that all the observed effects were statistically highly significant. The only nonsignificant result ( $p=0.548$ ) was again the one for the ln processed meat intakes, which was now strikingly smaller (0.37) than the other results.

The observed influence of the red meat intake on SBP is in accordance with the cross-sectional epidemiological study conducted by Tzoulaki *et al.*, which included 4680 adults aged 40-59 from 17 population samples from Japan, China, the United Kingdom, and the United States participating in the international collaborative study on macro-/micronutrients and blood pressure (INTERMAP). Their multiple linear regression analyses showed that 102.6 g/24 h (2 SD) higher red meat intake was associated with 1.25 mm Hg higher SBP (41). On this track, one should mention a prospective study conducted by Pan *et al.* on 37 698 men from the Health Professionals Follow-up Study (1986-2008) and 83 644 women from the Nurses' Health Study (1980-2008), which proved that red meat consumption was associated with an increased risk of total, CVDs, and cancer mortality, while substitution of other healthy protein sources for red meat was associated with a lower mortality risk (42). A possible explanation for the mentioned connection was suggested by a cross-sectional study conducted by Azadbakht *et al.*, which included 482 Tehrani female teachers aged 40-60 (43). Their statistical analyses showed that the increased red meat consumption was cross-sectionally associated with a greater risk of metabolic syndrome and inflammation.

Although dyslipidemias are recognized as a risk factor for CVD development and the guidelines for their prevention and treatment propose reduction of red and processed meat intakes (44-46), our linear regression models revealed no association between the mentioned meat intakes and PTC level rise. Half of them even had negative signs, thus suggesting a possible protective influence of the mentioned meat intakes against PTC level rise. However, it should be highlighted that none of the results was statistically significant, except for the one for the ln processed meat intakes ( $p=0.027$ ), which in this case was much bigger (-0.12) than the other results, and thus different as usual.

One should also take into account the robustness of the cardiovascular risk factors evaluated. BMI was most robust due to its calculation from weight and height, which were easily obtained from the study partici-

pants. SBP was intermediate due to its frailty towards regression dilution bias, which was addressed by performing two measurements on a single occasion and calculating their mean value. PTC was the least robust factor due to its estimation from the casual blood sample, which relied on the study participants' willingness to follow dietary instructions. Just described relevant differences in the robustness of the cardiovascular risk factors analyzed could also be used as a possible explanation for the differences in the size and significance of the effects of different meat type intakes on the mentioned cardiovascular risk factors.

It should be stated that the above results are in accordance with earlier studies. The results showing the meat intakes to increase SBP are in accordance with a prospective study conducted by Sacks *et al.*, which established a relation between the increased SBP levels and the intakes of food from animal sources (32); then, the CARDIA study conducted by Steffen *et al.*, which proved that the risk of increased SBP was positively associated with the red and processed meat intakes (33); and finally The Chicago Western Electric Study conducted by Miura *et al.*, which showed that men with higher intakes of red and white meat had a significantly greater SBP increase in comparison with those with higher intakes of vegetables, fruits and fish (34). The finding that the red meat intakes have greater effects on SBP rise than the processed meat intakes, despite their opposite salt contents, is supported by the DASH trial constructed by Appel, which proved that meat intakes increased SBP independently of their salt contents (35). The results showing that the combined red and processed meat intakes increased SBP more than the total meat intakes, of which they formed a greater part, were interpreted through the possible protective effect of the white meat intakes as its smaller component, and are in accordance with the case-control study conducted by Kontogianni *et al.*, where the increased red meat intakes showed a strong positive association with CVD risk, whereas white meat intakes showed less prominent results (36). The findings of the adverse effects of the red and processed meat intakes on BMI and SBP are in accordance with the prospective cohort Diet and Health Study conducted by Sinha *et al.*, which revealed the connection between the CVD risk and the red and processed meat intakes (37).

Although a meta-analysis of the relevant cohort and case-control studies conducted by Micha *et al.* (38) managed to find an association between the processed meat intakes and CHD risk, it failed to find it for the red meat intakes and CHD risk, and in this respect our study made a step further by revealing the connection between both meat types mentioned and the increase in BMI and SBP. The findings that the IQRs of different meat type intakes increased BMI by around 1 kg/

m<sup>2</sup> and SBP by around 1.5 mm Hg, although low, cannot be perceived as trivial effects at the population level. Thus, linear regression proved the existence of the mentioned effects on the individual level as well.

## ACKNOWLEDGMENTS

First author would like to thank Professor John Powles, Doctor Louis Aston and Doctor Rajna Golubić from the Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge, for their guidance and help.

## REFERENCES

1. Willet W. Foods and nutrients. Oxford: Oxford University Press, 1998.
2. Sacks FM, Campos H. Dietary therapy in hypertension. *N Engl J Med* 2010; 362: 2102-12.
3. Gordon MS. Ecological physiology. *Science* 1988; 242: 16.
4. McGill HC Jr. Introduction to the geographic pathology of atherosclerosis. *Lab Invest* 1968; 18: 465-7.
5. McGill HC Jr, Strong JP. The geographic pathology of atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1968; 149: 923-7.
6. Keys A. Alpha lipoprotein (HDL) cholesterol in the serum and the risk of coronary heart disease and death. *Lancet* 1980; 2: 603-6.
7. Keys A. W. O. Atwater memorial lecture: overweight, obesity, coronary heart disease and mortality. *Nutr Rev* 1980; 38: 297-307.
8. Keys A. Wine, garlic, and CHD in seven countries. *Lancet* 1980; 1: 145-6.
9. Keys A. Coronary heart disease, serum cholesterol, and the diet. *Acta Med Scand* 1980; 207: 153-60.
10. Tillotson JL, Kato H, Nichaman MZ *et al.* Epidemiology of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii, and California: methodology for comparison of diet. *Am J Clin Nutr* 1973; 26: 177-84.
11. Robertson TL, Kato H, Rhoads GG *et al.* Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California. Incidence of myocardial infarction and death from coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1977; 39: 239-43.
12. Robertson TL, Kato H, Gordon T *et al.* Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California. Coronary heart disease risk factors in Japan and Hawaii. *Am J Cardiol* 1977; 39: 244-9.
13. Benfari RC, Sherwin R. The multiple risk factor intervention trial after 4 years: a summing-up. *Prev Med* 1981; 1: 544-6.
14. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA* 1982; 248: 1465-77.
15. Michel D. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Fortschr Med* 1983; 101: 3-4.
16. The Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA* 1983; 249: 1435-7.
17. Mishkel MA. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Can Med Assoc J* 1983; 128: 1140-1.
18. Grimm RH Jr. The Multiple Risk Factor Intervention Trial in the U.S. A summary of results at four years in special intervention and usual care men. *Prev Med* 1983; 12: 185-90.
19. Gramenzi A, Gentile A, Fasoli M, Negri E, Parazzini F, La Vecchia C. Association between certain foods and risk of acute myocardial infarction in women. *BMJ* 1990; 300: 771-3.
20. Tzonou A, Kalandidi A, Trichopoulou A *et al.* Diet and coronary heart disease: a case-control study in Athens, Greece. *Epidemiology* 1993; 4: 511-6.
21. Elwood PC, Yarnell JW, Pickering J, Fehily AM, O'Brien JR. Exercise, fibrinogen, and other risk factors for ischemic heart disease. Caerphilly Prospective Heart Disease Study. *Br Heart J* 1993; 69: 183-7.
22. Fraser GE, Strahan TM, Sabaté J, Beeson WL, Kissinger D. Effects of traditional coronary risk factors on rates of incident coronary events in a low-risk population. The Adventist Health Study. *Circulation* 1993; 86: 406-13.
23. Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Factors predictive of long-term coronary heart disease mortality among 10,059 male Israeli civil servants and municipal employees. A 23-year mortality follow-up in the Israeli Ischemic Heart Disease Study. *Cardiology* 1993; 82: 100-21.
24. Goldbourt U. Coronary heart disease prevention, nutrition, physical exercise and genetics: rationale for aiming at the identification of subgroups at differing genetic risks. *World Rev Nutr Diet* 1993; 72: 23-37.
25. Lapidus L, Bengtsson C. Socioeconomic factors and physical activity in relation to cardiovascular disease and death. A 12-year follow up of participants in a population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Heart J* 1986; 55: 295-301.
26. Lewington S, Whitlock G, Clarke R *et al.* Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths – Prospective Studies Collaboration. *Lancet* 2007; 370: 1829-39.
27. Clarke R, Emberson JR, Parish S *et al.* Cholesterol fractions and apolipoproteins as risk factors for heart disease mortality in older men. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1373-8.
28. Clarke R, Emberson JR, Breeze E *et al.* Biomarkers of inflammation predict both vascular and non-vascular mortality in older men. *Eur Heart J* 2008; 29: 800-9.
29. Clarke R, Emberson J, Fletcher A, Breeze E, Marmot M, Shipley MJ. Life expectancy in relation to cardiovascular risk factors: 38-year follow-up of 19,000 men in the Whitehall study. *BMJ* 2009; 339: 3513.
30. Kimuw T, Ota M. Epidemiologic study of hypertension: comparative results of hypertensive surveys in two areas in northern Japan. *Am J Clin Nutr* 1965; 17: 381-90.
31. Sacks FM, Rosner B, Kass EH. Blood pressure in vegetarians. *Am J Epidemiol* 1974; 100: 390-8.

32. Sacks FM, Kass EH. Low blood pressure in vegetarians: effects of specific foods and nutrients. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 795-800.
33. Steffen LM, Kroenke CH, Yu X *et al.* Associations of plant food, dairy product, and meat intakes with 15-y incidence of elevated blood pressure in young black and white adults: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1169-77.
34. Miura K, Greenland P, Stamler J, Liu K, Daviglius ML, Nakagawa H. Relation of vegetable, fruit, and meat intake to 7-year blood pressure change in middle-aged men: the Chicago western electric study. *Am J Epidemiol* 2005; 159: 572-80.
35. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E *et al.* A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117-24.
36. Kontogianni MD, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Stefanadis C. Relationship between meat intake and the development of acute coronary syndromes: the CARDIO2000 case-control study. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 171-7.
37. Sinha R, Cross AJ, Graubard BI, Leitzmann MF, Schatzkin A. Meat intake and mortality: a prospective study of over half a million people. *Arch Intern Med* 2009; 169: 562-71.
38. Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus – a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2010; 121: 2271-83.
39. Hoare J, Henderson L, Bates CJ *et al.* The national diet and nutrition survey: adults aged 19 to 64 years – Appendix G – Food types, main and subsidiary food groups. Norwich: Her Majesty's Stationery Office, 2004. Available at: <http://food.gov.uk/multimedia/pdfs/ndnsprintedreport.pdf>; Accessed on: September 11, 2013.
40. Aston LM, Smith J, Powles JW. Impact of a reduced red and processed meat dietary pattern on disease risks and greenhouse gas emissions in the UK: a modeling study. *BMJ* 2012; 2: 1-9.
41. Tzoulaki I, Brown IJ, Chan Q *et al.* Relation of iron and red meat intake to blood pressure: cross sectional epidemiological study. *BMJ* 2008; 337: 258.
42. Pan A, Sun Q, Bernstein AM *et al.* Red meat consumption and mortality: results from 2 prospective cohort studies. *Arch Intern Med* 2012; 172: 555-63.
43. Azadbakht L, Esmailzadeh A. Red meat intake is associated with metabolic syndrome and the plasma C-reactive protein concentration in women. *J Nutr* 2009; 139: 335-9.
44. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P *et al.* Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32: 1345-61.
45. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769-818.
46. Perk J, De Backer G, Gohlke H *et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-701.

## S A Ž E T A K

# CRVENO I OBRAĐENO MESO KAO ČIMBENICI RIZIKA SRČANO-KRVOŽILNIH BOLESTI

B. ATALIĆ, J. TOTH<sup>1</sup>, V. ATALIĆ<sup>2</sup>, D. RADANOVIĆ<sup>3</sup>, M. MIŠKULIN i A. LUČIN<sup>4</sup>

*Zavod za javno zdravstvo i primarnu zaštitu, Sveučilište u Cambridgeu, Cambridge, Velika Britanija,*

*<sup>1</sup>Zavod za hitnu medicinu, Zagreb, <sup>2</sup>Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije, Osijek,*

*<sup>3</sup>Odjel za internu medicinu, Opća bolnica Vukovar i <sup>4</sup>Dom zdravlja Zagreb Istok, Zagreb, Hrvatska*

**Cilj:** Utvrđivanje mogućih utjecaja konzumacije crvenoga i prerađenoga mesa na srčano-krvožilne rizične čimbenike na temelju podataka sadržanih u *British National Diet and Nutrition 2000/1 Survey* podatkovnome setu za 1724 ispitanika (766 muškaraca i 958 žena). **Metode:** Provedena je statistička linearna regresija povezanosti između konzumacije crvenoga, prerađenoga, kombinacije crvenoga i prerađenoga, te ukupnoga mesa s jedne strane i indeksa tjelesne mase (BMI), sistoličkoga krvnog tlaka (SBP), te ukupnoga plazmatskog kolesterola (PTC) kao srčano-krvožilnih rizičnih čimbenika s druge strane, uz obraćanje pozornosti na dob i spol ispitanika kao moguće utjecajne čimbenike. **Rezultati:** Linearna analiza je pokazala da konzumacija ukupnoga mesa, te kombinacije crvenoga i prerađenoga mesa uzrokuju porast BMI za oko 1,03 kg/m<sup>2</sup>, dok odvojena konzumacija crvenoga i prerađenoga mesa uzrokuje porast za oko 1,02 kg/m<sup>2</sup>. Najveći utjecaj je opažen kod porasta SBP koji je iznosio 1,7 mm Hg kod konzumacije ukupnoga mesa i kombinacije crvenoga i prerađenoga mesa, 1,5 mm Hg kod konzumacije crvenoga mesa, te 1,02 mm Hg kod konzumacije prerađenoga mesa. Između konzumacije različitih vrsta mesa i razine PTC nije utvrđena nikakva povezanost. **Rasprava i zaključak:** Dobiveni rezultati pokazuju da interkvartilni rasponi (IQR) konzumacije navedenih vrsta mesa povisuju BMI za oko 1 kg/m<sup>2</sup>, a SBP za oko 1,5 mm Hg, dok na PTC nemaju nikakav utjecaj.

**Ključne riječi:** srčano-krvožilne bolesti; srčano-krvožilni rizični čimbenici; indeks tjelesne mase; sistolički krvni tlak; ukupni plazmatski kolesterol



## PROCJENA RIZIKA ZA SINDROM APNEJE U SPAVANJU I PREKOMJERNE DNEVNE POSPANOSTI U BOLESNIKA OBOLJELIH OD KRONIČNE OPSTRUKTIVNE PLUĆNE BOLESTI

LANA MARIČIĆ, ROBERTA VIŠEVIĆ, ANDRIJANA VČEVA<sup>1</sup>, ALEKSANDAR VČEV i SLAVICA LABOR

*Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za unutarnje bolesti i <sup>1</sup>Klinika za ORL i kirurgiju glave i vrata, Osijek, Hrvatska*

Kronični i povremeni poremećaji spavanja problem su milijuna ljudi u cijelom svijetu. Loša kvaliteta spavanja oboljelih od KOPB-a nastaje kao posljedica smanjene saturacije kisikom, hiperkapnije, korištenja pomoćne respiratorne muskulature. Cilj ovog istraživanja je ispitati rizik za sindrom apneje u oboljelih od KOPB-a, te utvrditi povezanost s kardiovaskularnim komorbiditetom oboljelih. Istraživanje je uključilo 47 ispitanika oboljelih od KOPB-a koji su pregledani na Odjelu za pulmologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Osijek. Ispitanici su odgovarali na hrvatske verzije STOP upitnika i Epworthove ljestvice pospanosti. Prema STOP upitniku rizik za sindrom apneje u spavanju ima 35 (74,5 %) ispitanika. Rizični bolesnici su imali učestaliju pojavu komorbiditeta kao što su arterijska hipertenzija, šećerna bolest tipa II i gastroezofagealna refluksna bolest. Prekomjerna dnevna pospanost bila je izražena u 14,9 % oboljelih od KOPB-a, a prosječna dnevna pospanost iznosila je 4,76 boda. Za procjenu rizika od sindroma apneje u spavanju oboljelih od KOPB-a, STOP upitnik kao metoda probira ima svoje značenje, osobito kod oboljelih s kardiovaskularnim komorbiditetom, kako bi se izdvojili oni kojima je potrebno učiniti polisomnografiju.

**Ključne riječi:** KOPB, sindrom apneje u spavanju, STOP upitnik, Epworthova ljestvica pospanosti, hrvatske verzije upitnika

**Adresa za dopisivanje:** Lana Maričić, dr. med.  
Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Osijek  
J. Huttlera 4  
31000 Osijek, Hrvatska  
E-pošta: lana.maricic@gmail.com

Kronični i povremeni poremećaji spavanja problem su milijuna ljudi u cijelom svijetu. Posljedice deprivacije sna ometaju odgovarajuću socijalnu i radnu sposobnost pacijenta. Procjenjuje se da se poremećaj dnevne pospanosti na većem broju stanovnika kreće između 10 % i 30 % (1). U odraslih osoba hipersomnija, odnosno prekomjerna dnevna pospanost može imati različite uzroke, a istodobno dovesti do niza zdravstvenih posljedica koje imaju za posljedicu neodgovarajuće funkcioniranje pojedinca u svakodnevnom životu. Trajanje sna, prekomjerno spavanje za više od 10 sati ili nedostatan spavanje, manje od 4 sata povezano je s povećanom stopom mortaliteta (2,3). Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) multisistemska je bolest, vodeći uzrok mortaliteta i morbiditeta u svijetu. Predviđa se da će do 2020. biti na trećem mjestu po uzroku smrti u svijetu. Karakterizira je ireverzibilna opstrukcija dišnih puteva što je posljedica štetnog djelovanja različitih čestica i plinova. Loša kvaliteta spavanja oboljelih od KOPB-a nastaje kao posljedica smanjene sa-

turacije kisikom, hiperkapnije, korištenja pomoćne respiratorne muskulature (4). U oboljelih od KOPB-a postoje abnormalne promjene u noćnoj ventilaciji, te izmjeni plinova. Prema nekim istraživanjima oboljeli su sa značajnim dnevnim hipoksemijama ( $pO_2 < 7,33$  kPa) i hiperkapnijama često noću imaju značajan pad saturacije kisikom, manje od 60 % tijekom REM faze spavanja (5). Ranija su istraživanja dokazala da 53 % oboljelih od KOPB-a s otežanim disanjem i kašljem ima poteškoće u započinjanju i održavanju sna (6). Veliki broj dosadašnjih istraživanja potvrdio je da KOPB, kao i opstruktivna apneja u spavanju (OSA - *Obstructive Sleep Apnea*) dovodi do poremećaja kvalitete i arhitekture sna. Istodobno postoji dio oboljelih koji imaju razvijena oba navedena entiteta što rezultira sindromom preklapanja. Navedeni je sindrom prvi puta prije više od 20 godina koristio David Flenley, koji pritom pod navedenim nazivom sjedinjuje istodobnu prisutnost OSA i kronične bolesti pluća uključujući i idiopatsku plućnu fibrozu i cističnu fibrozu. U prak-

si se navedeni pojam koristi kod oboljelih s prisutnošću KOPB-a i OSA. Kombinacija faktora kao što su hipoventilacija, ventilacijsko-perfuzijska neusklađenost, disocijacija krivulje oksihemoglobina, sniženi funkcionalni rezidualni kapacitet, slabost skeletne muskulature dovode u oboljelih od KOPB-a do značajne noćne hipoksemije i hiperkapnije. Neke su dosadašnje studije potvrdile značajno veću incidenciju pojave OSA u oboljelih od KOPB-a u odnosu na zdravu kontrolu (7), dok druge nisu pronašle značajnu razliku u pojavi OSA u odnosu na te dvije skupine ispitanika (8). Postojanje sindroma preklapanja je nekoliko puta veći rizik za razvoj plućne hipertenzije, u odnosu na oboljele od KOPB-a bez pridruženog komorbiditeta (7), a istraživanja pokazuju da oboljeli od KOPB-a blagog stupnja nemaju značajniji poremećaj spavanja u odnosu na opću populaciju (9). Dosadašnja istraživanja, koristeći različite metode odnosno upitnike potvrdile su visoku prevalenciju poremećaja sna u oboljelih od KOPB-a. Kada se ispitivalo prekomjernu dnevnu pospanost u istoj populaciji, kao jedan od vodećih simptoma OSA, na temelju Epworthove ljestvice pospanosti, nije uočena značajna razlika u odnosu na opću populaciju (10). Mali je broj istraživanja koja su prilikom proučavanja poremećaja spavanja oboljelih od KOPB-a koristili STOP upitnik radi procjene rizika od apneje. Prisutnost hipoksije i hiperkapnije, uz kroničnu upalu u oboljelih od KOPB-a, opstruktivne apneje u spavanju, te u sindromu preklapanja značajan su rizični faktor razvoja kardiovaskularnih bolesti, vodećih komorbiditeta kod oboljelih od KOPB-a. Cilj ovog istraživanja je ispitati rizik za sindrom apneje u oboljelih od KOPB-a

na temelju STOP upitnika, procijeniti dnevnu pospanost pomoću Epworthova upitnika, te utvrditi povezanost s pridruženim kardiovaskularnim komorbiditetom oboljelih.

## PACIJENTI I METODE

Istraživanje je uključilo 47 ispitanika (35 muškaraca, 12 žena). Medijan dobi je 71 godina, raspon od 51 do 83. Ispitanici su oboljeli od KOPB-a te su pregledani na Odjelu za pulmologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Osijek tijekom 2011. Karakteristike ispitanika, oboljelih od KOPB-a prikazane su u tablici 1. Ispitanici su odgovarali na pitanja hrvatske verzije STOP upitnika (od engl. *Snoring, Tired, Observed, Pressure*) kojim se ispituje rizik za sindrom apneje i Epworthove ljestvice pospanosti (ESS) kojom se ispituje prekomjerna dnevna pospanost (11,12). Od ispitanika su uzeti i podaci koji se odnose na trenutni pušački status, bronhodilatacijsku terapiju koju primjenjuju u kućnim uvjetima, kao i pridruženom kardiovaskularnom komorbiditetu koji se odnosi na koronarnu bolest (preboljeni infarkt miokarda, anginu pektoris), cerebrovaskularni incident, šećernu bolest, te astmu, GERB i anksio-depresivni poremećaj kao i podaci o primjeni lijekova vezani za navedene komorbiditete. Prema STOP upitniku (sl. 1) svrstavaju se u dvije skupine: "niskorizičnu" i "visokorizičnu". U "rizičnu skupinu" pripadaju bolesnici koji su imali dva ili više od dva pozitivna, "DA" odgovora na pitanja 1 do 4 u STOP upitniku (11-13). U niskorizič-

Tablica 1.

### Opće karakteristike ispitanika

Karakteristike ispitanika	Svi uključeni ispitanici N=47	STOP- visok rizik N=12	STOP-nizak rizik N=35	ESS≤11 N=40	ESS≥11 N=7
Dob	71(51-83)				
Muški spol	35(74,5)	10(23)	25(71)	30(75)	5(71)
Indeks tjelesne mase, kg/m <sup>2</sup>	26,93				
Opseg vrata, cm	41,8				
Bivši pušači, %	40(85,1)	8(67)	22(91)	33(82,5)	7(100)
Aktualni pušači, %	11(23,4)	4(33)	7(20)	7(17,5)	4(57)
Komorbiditet:					
Arterijska hipertenzija N, %	28(60)	4(33)	24(69)	26(65)	2(29)
Šećerna bolest N, %	10(21)	0	10(29)	8(20)	2(29)
Astma N, %	2(4)	0	2(6)	2(5)	0
Depresija N, %	7(15)	1(8)	6(17)	5(12,5)	2(29)
GERB N, %	14(30)	0	14(40)	12(30)	2(29)
Koronarna bolest N, %	7(15)	1(8)	6(17)	7(17,5)	0
Cerebrovaskularna bolest N, %	5(11)	2(17)	3(9)	4(10)	1(14)
Aritmije N, %	4(9)	1(8)	3(9)	2(5)	2(29)
STOP-S1 N, %	23(49)	3(25)	20(57)	18(45)	5(71)
STOP-T2 N, %	27(57)	3(25)	24(69)	22(55)	5(71)
STOP-O3 N, %	4(8,5)	0	4(11)	1(2,5)	3(43)

nu skupinu pripadaju ispitanici s jednim ili nijednim pozitivnim odgovorom. Svim ispitanicima mjerena je tjelesna visina i težina te je na temelju tih podataka izračunat indeks tjelesne mase (BMI, od engl. *Body Mass Index*). Mjeren je i opseg vrata (OV), te su ispitanici prema toj varijabli podijeljeni u dvije skupine: oni s opsegom vrata manjim od 41,9 cm, a drugu skupinu su činili oni s opsegom vrata jednakim ili većim od 41,9 cm (14). Prema Epworthovoj ljestvici pospanosti potrebu za spavanjem bolesnici su rangirali od 0 do 3 pri čemu 0 označava da ispitanik ne osjeća potrebu za spavanjem ili drijemanjem, a 3 da ima neodoljivu potrebu za spavanjem i to u različitim situacijama (sl. 2). Kao granicu prekomjerne pospanosti prema ESS koja bi mogla biti značajna uzeli smo 11 bodova (15,16). U 28 ispitanika učinjene su plinske analize arterijske krvi, dok ostalim ispitanicima nisu učinjene, jer nadležni ordinarijus nije procijenio da je to s obzirom na trenutno stanje pacijenta potrebno. Prema BMI ispitanici su podijeljeni u 2 razreda: oni s BMI  $\leq 24,9$  kg/m<sup>2</sup> i oni s BMI  $> 24,9$  kg/m<sup>2</sup>. S obzirom na opseg vrata podijeljeni su na one s opsegom vrata manjim od 41,9 cm i

one s opsegom vrata većim od 41,9 cm. Za obradu podataka je korišten statistički program SPSS. Statistička analiza je učinjena na programskom sustavu *SPSS 19 for Windows*. P je dvosmjernan, razina značajnosti je 0,05. Numeričke vrijednosti između pojedinih skupina ispitivane su t-testom, frekvencije među skupinama uspoređivane su  $\chi^2$ -testom. Statistička značajnost ovisi o veličini uzorka, za statistički neznačajne rezultate izračunali smo veličinu efekta pomoću Hedges g (17).

## REZULTATI

Prema STOP upitniku rizik za sindrom apneje u spavanju ima 35 ispitanika (74,5 %). Muškarci i žene se očekivano razlikuju po tjelesnoj težini, visini i opsegu vrata, ali bez razlika u rezultatima plinskih analiza krvi (t-testom je ispitano postoje li razlike u navedenim parametrima prema spolu). Srednja vrijednost BMI svih ispitanika je 26,93 kg/m<sup>2</sup> (18,5 kg/m<sup>2</sup> – 42,4 kg/m<sup>2</sup>), a srednja vrijednost opsega vrata svih ispitanika je 41,8

**STOP upitnik**

Ime: \_\_\_\_\_ Prezime: \_\_\_\_\_

Spol.      M              Ž

Visina: \_\_\_\_\_ (cm)      Težina: \_\_\_\_\_ (kg)

Dob: \_\_\_\_\_ (godine)

Veličina ovrtnika košulje: S, M, L, XL, XXL, ili \_\_\_\_\_ (cm)

Opseg vrata \_\_\_\_\_ (cm)

Broj telefona ili mobitela: \_\_\_\_\_

1. Hrikanje:  
Hričete li glasno (glasnije nego što pričate ili dovoljno glasno da Vas se može čuti iza zatvorenih vrata)?  
DA              NE

2. Umor:  
Osjećate li se često umorni, zamarate li se ili ste pospani tijekom dana?  
DA              NE

3. Zamijećenost:  
Je li netko zamijetio da ste prestali disati tijekom spavanja?  
DA              NE

Zdravstveni poremećaji i bolesti:

4. Imate li ili se liječite od povišenog arterijskog tlaka (hipertenzije)?  
DA              NE

5. Imate li ili se liječite od šećerne bolesti (diabetes mellitus)?  
DA              NE

6. Imate li ili se liječite od depresije?  
DA              NE

7. Imate li ili se liječite od astme?  
DA              NE

8. Imate li ili se liječite od gastroezofagealnog refluksa (GERB) (u narodu: često imati žgaravicu)?  
DA              NE

Sl. 1. STOP upitnik

Koliko često Vam se događa da osjetite potrebu za spavanjem u niže navedenim situacijama? U ovim se primjerima radi o uobičajenim dnevnim aktivnostima. Čak i ako se u skoro vrijeme niste našli u nekoj od niže navedenih situacija, pokušajte zamisliti kako biste se osjećali. Uporabite predložene brojeve kojima ćete najbolje ocijeniti kako se u datom trenutku osjećate.

0 = neću osjećati potrebu za spavanjem (drijemanjem, kujanjenjem)  
1 = imat ću laganu potrebu za spavanjem (drijemanjem, kujanjenjem)  
2 = imat ću veliku potrebu za spavanjem (drijemanjem, kujanjenjem)  
3 = imat ću neodoljivu potrebu za spavanjem (drijemanjem, kujanjenjem)

Prihika:

Sjedite i čitate	0	1	2	3
Gledate TV	0	1	2	3
Sjedite na sastanku (predstavi ili sl. na kojemu aktivno ne sudjelujete)	0	1	2	3
Vozite se u automobilu kao putnik sat vremena neprekidne vožnje	0	1	2	3
Ležite i odmarate se u dnevnom boravku kad Vam prihika dopuste	0	1	2	3
Sjedite i razgovarate s nekim	0	1	2	3
Sjedite nakon obroka bez da ste popili alkoholno piće	0	1	2	3
Naizate se u automobilu zadržavljajući i stojite u gužvi nekoliko minuta	0	1	2	3

Zbroj \_\_\_\_\_

Sl. 2. Epworthova ljestvica pospanosti

Tablica 2.

## Karakteristike ispitanika ovisno o riziku prema STOP upitniku

Karakteristike ispitanika	STOP- nizak rizik N=12		STOP-visok rizik N=35		t value	p value	Hedges'g
	M	SD	M	SD			
Težina/kg	71,8	16,8	76,9	16,6	0,908	0,369	0,30
Visina/cm	166,8	7,7	168,0	10	0,448	0,657	1,87
BMI*	25,8	5,7	27,3	5,2	0,826	0,413	0,39
Opseg vrata/cm	41	4,6	42	5,1	0,391	0,689	0,2
	N=7		N=21				
sO <sub>2</sub> <sup>†</sup> /%	94,7	1,8	86	11,4	1,921	0,689	0,8
pO <sub>2</sub> <sup>‡</sup> /kPa	9,6	1,2	7,5	1,9	2,614	0,065	1,9
pCO <sub>2</sub> <sup>§</sup> /kPa	5,4	0,6	6,7	0,6	2,089	0,049	1,1

\*BMI (Body Mass Index), <sup>†</sup>sO<sub>2</sub> (saturacija kisika), <sup>‡</sup>(parcijalni tlak kisika), <sup>§</sup>(parcijalni tlak ugljičnog dioksida)

cm (34-56 cm). Studentovim t-testom ispitivana je razlika u tjelesnoj visini, težini, indeksu tjelesne mase, saturaciji kisika, parcijalnom tlaku kisika i ugljičnog dioksida između skupina rizičnih i nerizičnih bolesnika prema STOP upitniku (tablica 2), te bolesnika s prekomjernom dnevnom pospanosti koji po Epworthovoj ljestvici imaju više od 11 bodova. T testom nisu dobivene statistički značajne razlike u saturaciji kisikom, parcijalnim tlakovima O<sub>2</sub> i CO<sub>2</sub> između skupina nerizičnih i rizičnih bolesnika prema STOP upitniku.

Postojanje razlika u pojavi hipertenzije, šećerne bolesti, kardiovaskularnih bolesti, GERB-a, depresije, cerebrovaskularne bolesti i aritmije te u pušačkim navikama u skupini rizičnih i nerizičnih pacijenata prema STOP upitniku ispitivali smo  $\chi^2$ -testom. Utvrđene su značajne razlike u pušačkim navikama  $\chi^2$  (df =2) p=0,04, dakle značajno veći broj rizičnih bolesnika nisu aktivni pušači u odnosu na nerizične bolesnike. Očekivano veći broj rizičnih bolesnika ima arterijsku hipertenziju ( $\chi^2$ (df =1) p=0,032), šećernu bolest tipa 2 ( $\chi^2$  (df=1) p=0,037), jer su to i tradicionalni rizični čimbenici za kardiovaskularne bolesti te GERB ( $\chi^2$ (df=1) p=0,009) koji nije tradicionalni rizični čimbenik za kardiovasku-

larne bolesti. U ostalim ispitivanim parametrima nema razlika. Hrcanje je bilo prisutno u 23 (49 %) bolesnika, prekomjerni umor osjećalo ih je 27 (57 %), a prestanak disanja tijekom spavanja zamijetila je druga osoba u 4 slučaja (8,5 % bolesnika). Prekomjerna dnevna pospanost bila je izražena u 7 (14,9 %) ispitanika, a prosječna dnevna pospanost iznosila je 4,76 boda (SD=4,36). U skupini "visokorizičnih" prema STOP upitniku prosječna dnevna pospanost prema ESS iznosila je 6,24 bodova (SD=4,21), a skupini "niskorizičnih" 3,72 boda (SD=4,00).  $\chi^2$  testom smo ispitali povezanost između skupine pretilih (BMI  $\geq$ 24,9 kg/m<sup>2</sup>) i skupine s većim opsegom vrata (OV  $\geq$ 41,9 cm) u odnosu na prekomjernu dnevnu pospanost (ESS >11) i nismo dobili statističku značajnost, tj. u skupinama bolesnika s povećanom dnevnom pospanosti nema statistički značajnih razlika u odnosu na BMI i OV (tablica 3). T-testom smo ispitali povezanost između vrijednosti saturacije kisikom i parcijalnih tlakova O<sub>2</sub> i CO<sub>2</sub> u odnosu na na povećanu dnevnu pospanost (ESS >11) i nismo dobili statističku značajnost, tj. u skupinama bolesnika s povećanom dnevnom pospanosti nema statistički značajnih razlika u odnosu na pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> i sO<sub>2</sub>.

Tablica 3.

## Karakteristike pacijenata sa ESS&gt;11 i ESS&lt;11

Karakteristike	ESS $\leq$ 11 N=40		ESS $\geq$ 11 N=7		t	p	Hedges'g
	M	SD	M	SD			
Težina/kg	75,7	16,1	74,7	20,2	0,151	0,881	0,05
Visina/cm	168	8,4	166,8	14,6	0,312	0,756	0,21
BMI*	26,9	5,02	26,8	7,6	0,007	0,979	0,00
Opseg vrata/cm	41,6	4,5	43	6,9	0,739	0,464	0,45
	N=22		N=6				
sO <sub>2</sub> <sup>†</sup> /%	87,9	11,5	89,7	6,3	0,029	0,997	0,18
pO <sub>2</sub> <sup>‡</sup> /kPa	8,07	2,17	8,05	1,63	0,19	0,906	0,00
pCO <sub>2</sub> <sup>§</sup> /kPa	6,4	1,53	6,3	1,8	0,364	0,719	0,00

\*BMI (Body Mass Index), <sup>†</sup>sO<sub>2</sub> (saturacija kisika), <sup>‡</sup>(parcijalni tlak kisika), <sup>§</sup>(parcijalni tlak ugljičnog dioksida)

## RASPRAVA

Oboljeli od KOPB-a imali su visoku učestalost rizika za sindrom apneje u spavanju, neovisno o tjelesnoj visini, težini, parcijalnom tlaku kisika i ugljičnog dioksida. Rizični bolesnici su imali učestaliju pojavu komorbiditeta kao što su arterijska hipertenzija, šećerna bolest tipa II i GERB, koji su pojedinačni rizični čimbenici za razvoj OSA, što je u skladu s ranije objavljenim istraživanjima (18). U dosadašnjim istraživanjima učestalost OSA u odrasloj muškoj populaciji iznosi 3-7 %, a u odrasloj ženskoj populaciji 2-5 %. Prisutnost sindroma preklapanja iznosi 0,5 %. STOP upitnik, uz Berlinski i CSHQ upitnik (*Cleveland Sleep Habits Questionnaire*) pokazali su se učinkovitim za probir pacijenta u primarnoj zdravstvenoj zaštiti s rizikom za poremećaj spavanja (15,19,20). Prema dosadašnjim epidemiološkim rezultatima učestalost OSA među oboljelima od KOPB-a nije veća u odnosu na opću populaciju (8). Kao objašnjenje naših rezultata, koji ukazuju u prilog visokom riziku za sindrom apneje u spavanju, proizlazi iz činjenice da je u ispitanika istodobno prisutna učestala pojava kardiovaskularnog komorbiditeta koji je neovisni rizični faktora za razvoj OSA. Navedeni rezultati imaju svoju patofiziološku osnovu, kako u oboljelih od KOPB-a, tako i u onih sa OSA. Hipoksija, oksidativni stres i kronična upala čine osnovu razvoja kardiovaskularnog komorbiditeta. Mali broj aktualnih pušača u skupini visokorizičnih prema STOP upitniku može se objasniti činjenicom da je većina oboljelih zbog težine svoje osnovne bolesti prestala pušiti. Naši rezultati pokazuju da nema statističke značajne razlike u BMI između skupine "visokorizičnih" i "niskorizičnih", a takvi su podaci u skladu s dosadašnjim spoznajama da se napredovanjem KOPB-a tjelesna težina smanjuje, a viši BMI je pozitivni prognostički faktor za preživljavanje, što je suprotno odnosu za rizik apneje u spavanju i BMI u općoj populaciji (22). Prekomjerna dnevna pospanost u našem istraživanju bila je izražena u 14,9 % oboljelih od KOPB-a, što je u skladu s ranijim istraživanjem i koje ukazuje u prilog niskoj stopi ESS u oboljelih od KOPB-a (10). Istraživanje je potvrdilo lošu kvalitetu sna, bez poremećaja dnevne pospanosti. Takvi rezultati ukazuju u prilog da oboljeli od KOPB-a nemaju značajniji poremećaj dnevne pospanosti u odnosu na opću populaciju. U ranijim se istraživanjima došlo do zaključka da oboljeli sa sindromom preklapanja imaju veći ukupni rezultat ESS u odnosu na oboljele od KOPB-a bez OSA. Istodobno su potvrdili da težina bronhoopstrukcije ne utječe na kvalitetu sna (9). Navedeni podaci su u skladu s našim dobivenim rezultatima koji idu u prilog da je prosječna dnevna pospanost u skupini "visokorizičnih" prema STOP upitniku veća u odnosu na "niskorizičnu" skupinu. Iz toga proizlazi da kod procjene rizika od OSA kod oboljelih od KOPB-a nije nužno da se radi samo oboljelima s teškim oblikom bronhoopstrukcije nego je ona potreb-

na kod svih oboljelih, bez obzira na razinu bronhoopstrukcije, ali uz pridruženi komorbiditet te na osnovi kliničke slike i procjene samog liječnika uz pomoć odgovarajućih upitnika.

## ZAKLJUČAK

Testiranje prisutnosti OSA u oboljelih od KOPB-a nije nužno potrebno u svih oboljelih, ali kod procjene rizičnih primjena STOP upitnika kao metode probira zasigurno ima svoje značenje. Za konačno postavljanje dijagnoze nužno je učiniti polisomnografiju - jedinu objektivnu metodu za konačnu potvrdu dijagnoze. Zbog visokog rizika za sindrom apneje u spavanju u oboljelih od KOPB-a s obzirom na visok stupanj pridruženog kardiovaskularnog komorbiditeta potrebno je učiniti polisomnografiju u rizičnih bolesnika radi pravodobnog otkrivanja i liječenja sindroma apneje, te time sprječavanja svih štetnih posljedica, s naglaskom na smanjenje smrtnosti navedene populacije.

## LITERATURA

1. Fronhofen H, Popp R, Willmann V, Heuer HC, Firat A. Feasibility of the Epworth sleepiness scale in a sample of geriatric in-hospital patients. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60: 45-9.
2. Schmitt FA, Phillips BA, Cook YR, Berry DT, Weckstein DR. Self report on sleep symptoms in older adults: correlates of daytime sleepiness and health. *Sleep* 1996; 19: 59-64.
3. Montserrat JM, Ferber M, Hernandez L i sur. Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 608-13.
4. Ezzie ME, Parsons JP, Mastronarde JG. Sleep and Obstructive Lung Diseases. *Sleep Med Clin* 2008; 3: 505-15.
5. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R i sur. Sleep-related O2 desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. *Eur Respir J* 1997; 10: 1730-5.
6. Klink ME, Dodge R, Quan SF. The relation of sleep complaints to respiratory symptoms in a general population. *Chest* 1994; 105: 151-4.
7. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J i sur. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 82-6.
8. Bednarek M, Plywaczewski R, Jonczak L, Zielinski J. There is No Relationship between Chronic obstructive pulmonary disease and Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Population Study. *Respiration* 2005; 72: 142-9.
9. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL i sur. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 7-14.



10. Scharf SM, Maimon N, Tuval ST, Bernhard-Scharf BJ, Reuveni H, Tarasiuk A. Sleep quality predicts quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 22: 1-12.
11. Pecotić R, Pavlinac I, Valić M, Ivković N, Đogas Z. The evaluation of the Croatia version of the Epworth Sleepiness Scale and STOP questionnaire and screening tools for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2012; 16: 793-802.
12. Zibar L, Krištić A, Krnjeta D, Đogaš Z. Rizik za sindrom apneje u spavanju i prekomjerna dnevna pospanost u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi Acta Med Croatica 2011; 65: 30-5.
13. Chung F, Yegneswaren B, Liao P i sur. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2008; 108: 812-21.
14. Reite M, Ruddy J, Nagel K. Poremećaji s prekomjernom pospanošću. U: Matešić K, ur. *Evaluacija i liječenje poremećaja spavanja*. Zagreb: Naklada Slap, 2003, 113-52.
15. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-5.
16. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 1993; 103: 30-6.
17. Ellis, P.D. 2009, "Effect size equations," Dostupno na URL adresi: [http://www.polyu.edu.hk/mm/sizeeffectsize-faqs/effect\\_size\\_equations2.html](http://www.polyu.edu.hk/mm/sizeeffectsize-faqs/effect_size_equations2.html). Datum pristupa informaciji 7. rujana 2009.
18. McNicholas WT. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea Overlaps in Pathophysiology, Systemic Inflammation and Cardiovascular Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 692-700.
19. Senthilvel E, Auckley D, Dasarathy J. Evaluation of sleep disorders in the primary care setting: history taking compared to questionnaires. *J Clin Sleep Med* 2011; 7: 41-8.
20. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM i sur. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999; 131: 485-91.
21. Sava F, Maltais F, Poirier P. 2011; (11 stranica). Dostupno na URL adresi: <http://www.intechopen.com/books/bronchitis/the-impact-of-obesity-and-metabolic-syndrome-in-copd>. Datum pristupa informaciji 23. kolovoza 2011.

## SUMMARY

### RISK ASSESSMENT FOR SLEEP APNEA SYNDROME AND EXCESSIVE DAYTIME SLEEPINESS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

L. MARIČIĆ, R. VIŠEVIĆ, A. VČEVA<sup>1</sup>, A. VČEV and S. LABOR

*Osijek University Hospital Center, Clinical Department of Internal Medicine and*

<sup>1</sup>*Clinical Department of ENT, Head and Neck Surgery, Osijek, Croatia*

**Aim:** The objective of this study was to examine the risk of sleep apnea syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and to determine correlation with the associated cardiovascular comorbidity in these patients. Chronic and occasional sleep disturbances represent a problem for millions of people worldwide. COPD is a multisystem disease and the leading cause of mortality and morbidity in the world. It is estimated that it will be the third cause of death in the world by 2020. Poor quality of sleep in patients with COPD occurs as a result of reduced oxygen saturation, hypercapnia, and the use of auxiliary respiratory muscles. **Methods:** The study included 47 patients with COPD, examined at the Department of Pulmonology, Clinical Department of Internal Medicine, Osijek University Hospital Center in 2011. The respondents answered questions from the Croatian version of the Snoring, Tired, Observed, Pressure (STOP) questionnaire, which examines the risk of sleep apnea syndrome, and the Epworth Sleepiness Scale, which examines excessive daytime sleepiness. The respondents also provided data related to the current smoking status, bronchodilation therapy they apply at home, the associated cardiovascular comorbidity related to coronary heart disease (previous myocardial infarction, angina pectoris), cerebrovascular incident, diabetes, asthma, gastroesophageal reflux disease (GERD) and anxiety-depressive disorder. **Results:** According to the STOP questionnaire, the risk of sleep apnea syndrome was recorded in 35 (74.5%) respondents. Patients at risk had a higher frequency of comorbidities such as hypertension, diabetes mellitus type 2 and GERD. Excessive daytime sleepiness was recorded in 14.9% of patients with COPD and the mean daytime sleepiness scored 4.76 points. In patients at a high risk according to the STOP questionnaire, the mean daytime sleepiness was 6.24 points versus 3.72 points in the group at a low risk. Snoring was present in 23 (49%), excessive tiredness in 27 (57%), and cessation of breathing during sleep in every other person in 4 cases (8.5% of patients). The t-test showed no significant differences in oxygen saturation, partial O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> pressures between the groups of non-risk and high-risk patients according to the STOP questionnaire. **Conclusion:** For assessing the risk of sleep apnea syndrome in patients with COPD, the STOP questionnaire as a screening method has a significant role. Because of the high risk of sleep apnea syndrome in patients with COPD and considering the high level of associated cardiovascular comorbidity, it is necessary to perform polysomnography in patients at risk for timely detection and treatment of the syndrome, thus preventing its harmful consequences, with special reference to reduction of mortality in this population.

**Key words:** COPD, OSA, STOP questionnaire, Epworth Sleepiness Scale

## SMJERNICE ZA INTERVENCIJSKE I INVAZIVNE POSTUPKE U BOLESNIKA S MEHANIČKOM KRIŽOBOLJOM

DAMIR KOVAČ<sup>1</sup>, KREŠIMIR ROTIM<sup>1</sup>, BORIS BOŽIĆ<sup>1</sup>, TOMISLAV SAJKO<sup>1</sup>, ZVONIMIR KEJLA<sup>2</sup>, DARKO PEROVIĆ<sup>3</sup>, DRAŽEN KVESIĆ<sup>4</sup>, KARLO HOURA<sup>3</sup>, IVAN ŠKORO<sup>1</sup>, ŽELJKO IVANEC<sup>5</sup>, MARTA BORIĆ<sup>1</sup>, NIKOLINA SESAR<sup>1</sup> i ANTE SUBAŠIĆ<sup>1</sup>, u ime Hrvatskog vertebralnog društva.

*Klinika za neurokirurgiju i <sup>1</sup>Klinika za traumatologiju, Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Zagreb, <sup>2</sup>Specijalna bolnica "Sv. Katarina", Zabok, <sup>3</sup>Poliklinika "Lumbago", i <sup>4</sup>Zavod za anesteziologiju, reanimaciju i intenzivno liječenje, Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Zagreb, Hrvatska*

Križbolja kao posljedica primarno mehaničkih poremećaja najčešći je tip križbolje, a obično se javlja u osoba mlađe i srednje životne dobi odnosno radno sposobne populacije. Zbog toga se smatra da je križbolja jedan od najvećih javnozdravstvenih problema. Liječenje bolnog sindroma kralješnice ovisi o brojnim čimbenicima, a općenito uključuje konzervativne i invazivne metode. Relativna indikacija za intervencijske i kirurške postupke je i dugotrajna križbolja, koja svojim simptomima, a ponajprije bolovima značajno onemogućava bolesnika u obavljanju aktivnosti svakodnevnoga života. Invazivno/kirurško liječenje primjenjuje se nakon najmanje 3 mjeseca konzervativnog liječenja, ako ono nije uspješno. Invazivni i kirurški postupci obuhvaćaju široki spektar intervencija od interventnih i poluinvazivnih postupaka, minimalno invazivnih operacija sve do opsežnih, invazivnih operacija koje uključuju instrumentaciju. Odabir intervencije temelji se na kliničkoj slici, trajanju i jačini bolova i drugih tegoba te na nalazima dijagnostičke obrade. Unatoč preporukama temeljenih na rezultatima kliničkih studija, individualizirani pristup svakom bolesniku i dalje ostaje glavni preduvjet uspješnog liječenja.

*Ključne riječi:* hernija, intervertebralni disk, križbolja, kirurgija, liječenje, smjernice

*Adresa za dopisivanje:* Doc. dr. sc. Damir Kovač, dr. med.  
Klinika za neurokirurgiju  
KBC "Sestre milosrdnice"  
Vinogradska 29  
10000 Zagreb, Hrvatska  
Tel: 01-3787523; mob: 098-229-190  
E-pošta: damir.kovac@kbcsm.hr

### UVOD

Križbolja, koja uključuje bolove u području lumbosakralne kralješnice bez propagacije ili s propagacijom u donje ekstremitete ograničavajući je čimbenik za normalno funkcioniranje pojedinca, ali ima posljedica i za njegovu okolinu i društvo u cjelini. Križbolja kao posljedica primarno mehaničkih poremećaja najčešći je tip križbolje, a obično se javlja u osoba mlađe i srednje životne dobi odnosno radno sposobne populacije. Zbog toga se smatra da je križbolja jedan od najvećih javnozdravstvenih problema, uopće (1). Liječenje bolnog sindroma kralješnice ovisi o brojnim čimbenicima, a općenito uključuje konzervativne i invazivne metode. O dijagnostici i konzervativnom liječenju križbolje skupina autora je u ime Hrvatskog vertebralnog društva objavila pregled i smjernice, pa je ovaj

rad komplementaran s tim radom i u njemu je provedena identična metodologija s time da su u konačnici ko-autori neurokirurzi, traumatolozi-vertebrolozi i anesteziolog (2). Dakle, u ovom radu iznosimo smjernice za intervencijsko i invazivno/kirurško liječenje bolesnika s mehaničkom križboljom, odnosno onim oblicima križbolje koji za izvor bolova imaju ponajprije mehaničke promjene. Ti oblici liječenja rezervirani su za manji postotak bolesnika s križboljom, ali su u odabranim slučajevima uspješan oblik liječenja, koji za posljedicu imaju ne samo smanjenje bolova već i vraćanje bolesnika svakodnevnim aktivnostima, što je i krajnji cilj svih intervencija. Načelno se invazivno liječenje preporuča u bolesnika u kojih se konzervativnim metodama ne može postići zadovoljavajući rezultat. Primjeri "crvenih zastava" koje zahtijevaju promptnu obradu i najčešće kirurški zahvat su: tumo-

ri, infekcije, prijelomi kralješaka s težim neurološkim deficitom, kao i teži neurološki deficit drugog (mehaničkog) uzroka (3). Relativna indikacija za intervencijske i kirurške postupke je i dugotrajna križobolja, koja svojim simptomima, a ponajprije bolovima značajno onemogućava bolesnika u obavljanju aktivnosti svakodnevnoga života. U potonjem slučaju vremensko razdoblje nije točno definirano, ali smatra se da bi prije takvog invazivnog/kirurškog liječenja trebalo pokušati najmanje 3 mjeseca konzervativnog.

Invazivni i kirurški postupci obuhvaćaju široki spektar intervencija od interventnih i poluinvazivnih postupaka, minimalno invazivnih operacija sve do opsežnih, invazivnih operacija koje uključuju instrumentaciju. Odabir intervencije temelji se na kliničkoj slici, trajanju i jačini bolova i drugih tegoba te na nalazima dijagnostičke obrade (4).

#### INTERVENTNE (POLUINVAZIVNE) METODE

U interventne i poluinvazivne postupke ubrajamo brojne metode čija je najčešće svrha trenutno smanjenje ili eliminacija boli perkutanom pristupom. Izvode se pod kontrolom rentgena (RTG) i uz lokalni anestetik. Osim navedenog, jedna od najvećih prednosti tih metoda je i što se mogu provoditi ambulantno. Značenje toga je i brzo osposobljavanje, pogotovo radno sposobne populacije uz minimalne popratne učinke. Glavni nedostatak očituje se u privremenom učinku i često potrebi višestrukog ponavljanja, a jedan od razloga je i da ponekad nije lako pronaći uzrok bolova.

Najčešće korišteni intervencijski postupak je epiduralna aplikacija protuupalnih lijekova poput glukokortikoida kojom bi se postigla tzv. blokada živca (5,6). Upravo upala živca koja nastaje kao posljedica iritacije korjenova zbog hernijacije intervertebralnog diska ili foraminalne stenozе glavni je poznati uzrok simptomatske radikulopatije. Pristup epiduralnom prostoru uz pomoć igle (18-20 Gague) može biti interlaminarni ili transforaminalni. Iako nema značajnih razlika između tih dvaju pristupa, dosadašnje studije su pokazale kako transforaminalni pristup ipak dovodi do nešto boljih rezultata u dugoročnom smanjivanju bolova (7-9).

Osim epiduralne aplikacije primjenjuje se i intraartikularno injiciranje glukokortikoida i anestetika u područje fasetnog zgloba. Smatra se kako je 5-15% bolnih sindroma uzrokovano upravo tzv. fasetnim sindromom (3). Kao uzrok bolova navodi se ponavljano oštećenje odnosno kumulativna trauma koja dovodi do upale i rastezanja zglobne kapsule. Inicijalno se injekcija u fasetne zglobove može koristiti kao dijagnostička

metoda, a kada se potvrdi izvorište boli primjenjuje se terapijska "blokada" fasetnih zglobova (10).

Radiofrekventna ablacija živca je metoda kojom se zagrijavanjem na 70-80°C i trajanja između 60 i 90 sekundi živac praktički sprži. Prije zahvata potrebno je precizno postaviti iglu što se provjerava senzornim i motornim testom kako igla ne bi bila u blizini medijalne grane ili motornog spinalnog živca (11,12). Blokada medijalne grane spinalnog živca koji inervira zglob i okolno područje je alternativno injiciji glukokortikoida i/ili anestetika u zglob. Navedenom metodom postižu se trajniji rezultati, te se smanjuje ukupni broj zahvata. Postupak se provodi postavljanjem igle do baze poprečnog nastavka ciljanog kralješka (12,13).

Kroz povijest je bilo raznih pokušaja liječenja bolnog sindroma donjeg dijela leđa injiciranjem različitih kemijskih tvari u područje intervertebralnog diska kako bi se postigli brži, pošteniji, a učinkoviti rezultati. Takvi postupci liječenja nazivaju se kemonukleoliza. Mnoge od tih metoda su napuštene zbog nuspojava koje su izazivale, a među kojima su se kao najrizičnije isticala pojava epilepsije i alergijskih reakcija (14). Neke od tih metoda bile su apliciranje kimopapaina, aprotinina, kolagenaza i humanih proteinaza. Metode se temelje na teoriji kako se injiciranjem hondrolitičkih sredstava koji smanjuju tlak ekspanzije intervertebralnog diska može utjecati na volumen i pomicanje tkiva diska (4). I danas se brojne studije bave mogućnostima ponovne primjene navedenih sredstava, koja se, međutim, za sada ne može preporučiti.

Hernija intervertebralnog diska jedan je od glavnih poznatih uzroka mehaničke križobolje. Na kompresiju živca primjena konzervativnih metoda ponekad ne dovodi do zadovoljavajućih rezultata u smislu smanjenja bolnog sindroma. Tako su se uz kirurške postupno razvijale poluinvazivne intervencijske metode kao što su intradiskalna elektrotermalna terapija i nukleoplastika čiji je zajednički cilj termički onesposobiti živce koji se nalaze u stražnjem dijelu anulusa fibrozusa, a za koje se smatra da su najodgovorniji za diskogenu bol (15,16).

Intradiskalna elektrotermalna terapija (IDET) je postupak kojim se u lokalnoj anesteziji uvodi specijalni sistem katetera u stražnji dio diskalnog prostora koji se potom zagrijava na oko 75°C čime se postiže kontrakcija kolagenih vlakana u stražnjem dijelu fibroznog prstena. Idealna pozicija katetera je na mjestu spoja anulusa fibrozusa i nukleusa pulpozusa. Intradiskalna temperatura koja se postiže zagrijavanjem neophodna je i za sprječavanje oslobađanja kemijskih medijatora koji uzrokuju bol. Dosadašnji rezultati su pokazali kako poboljšanje nakon primijenjene metode nastupa u oko 50 % slučajeva, dok se kompletni oporavak postiže u 22 % slučajeva (17,18).

Nukleoplastika je metoda kojom se uz pomoć specijalnog instrumenta (*Spine Wand*) omogućava odstranjenje diskalnog tkiva. Korištenjem tehnike koblacije, na relativno niskim temperaturama (40-70°C), odstranjuje se tkivo nukleusa pulpozusa uz očuvanje integriteta okolnog zdravog tkiva (4).

U poluinvazivne interventne postupke liječenja hernije intervertebralnog diska ubrajamo i skupinu perkutanih lumbalnih diskektomija poput parcijalne nukleotomije, automatske perkutane lumbalne diskektomije (APDL), automatske perkutane lumbalne endoskopske diskektomije (APELD) i perkutane laserske dekompresije diska (PLDD). Zahvati se temelje na odstranjenju parcijalne mase nukleusa pulpozusa te na smanjenju intradiskalnog tlaka kao važnog čimbenika u nastanku hernije diska. Uspješnost tih metoda kreće se oko 50-80% pod uvjetom da su ispravno indicirane (4,14).

Automatska perkutana lumbalna diskektomija (APLD) se izvodi upotrebom različitih vrsta električnih rezača diska kojim se odstranjuju centralni dijelovi nukleusa pulpozusa čime se postiže dekompresija diskalnog prostora. Automatska perkutana lumbalna endoskopska diskektomija (APELD) temelji se na istom principu kao i APLD uz korištenje i endoskopa kojim se može eksplorirati područje interesa te utvrditi točno mjesto perforacije intervertebralnog diska. Perkutana laserska dekompresija diska (PLDD) je zahvat tijekom kojeg se upotrebljava energija laserske zrake diodnog, ND:Yag ili CO2 lasera. Dekompresijski učinak se postiže centralnom vaporizacijom nukleusa pulpozusa te denaturacijom proteina zbog porasta temperature (19-22).

Elektrostimulacija leđne moždine putem implantiranih aparata novija je metoda liječenja bolova u slučaju hernije intervertebralnog diska, a uspješnost metode je bolja kod boli koja je posredovana ili podržavana od strane simpatičkih vlakana. Preporuča se prethodno napraviti dijagnostičku provokacijsku diskografiju, a metoda se najčešće koristi u slučaju neuspjeha kirurških zahvata (23). Još je u fazi ispitivanja, a uz pretpostavku odgovarajuće edukacije glavni ograničavajući čimbenik je cijena postupka te samog elektrostimulatora.

Sveukupno, rezultati intervencijskih postupaka s izuzetkom lokalnih infiltracija putem injekcija uglavnom su u fazi preliminarnih studija. Prema dosadašnjim rezultatima mogu se preporučiti samo sljedeći postupci: transforaminalna primjena epiduralne infiltracije u bolesnika s hernijom intervertebralnog diska do stupnja (a ne obuhvaćajući) ekstruzije, radiofrekventna terapija komunikantnih grana u bolesnika s diskogenom boli, radiofrekventna terapija kod izvorišta boli u fasetnom zglobu, te stimulacija leđne moždine kod radiokularne boli, ali samo u specijaliziranim centrima (24).

## KIRURŠKO LIJEČENJE

Nakon neuspješnog liječenja konzervativnim te poluinvazivnim odnosno interventnim metodama (ili ako nisu indicirane) postavlja se indikacija za operaciju, pri čemu je važan odgovarajući odabir metode. Kao invazivne/kirurške metode liječenja hernije intervertebralnog diska najvažniji su postupci laminektomije, hemilaminektomije, interarkuarne interlaminektomije, interlaminektomije, flavektomije, mikrodiskektomije (15,23).

Laminektomija je najstarija metoda liječenja koja se temelji na uklanjanju trnastog i poprečnih nastavaka stražnjeg dijela luka kralješaka uz direktan pristup na duralnu vreću i korijenove. Nedostaci ove metode su veće mogućnosti postoperativnih priraslica te postlaminektomijski sindrom koji je ponajviše vezan uz instabilitet.

Hemilaminektomijom se odstranjuje jedna strana dorzalnog plosnatog nastavka luka kralješka. Prednost je što se može pristupiti na dva diska iste strane, ali zbog narušavanja biomehaničkih odnosa kralješnice ta se metoda, kao i laminektomija, danas koristi kod centralne i lateralne stenoze spinalnog kanala.

Interarkuarne interlaminektomija je postupak kojim se pristupa obostrano na spinalne živce, ali, također, zbog odstranjenja interspinoznog ligamenta, uzrokuje instabilitet.

Flavektomija je kirurški postupak kojom se odstranjuje žuti ligament, čime se stvara predispozicija za proširenje zahvata u interlaminektomiju, te konačno mikrodiskektomiju. Interlaminektomija je danas najčešće korišten pristup u liječenju degenerativnih bolesti kralješnice. U slučaju hernije intervertebralnog diska ta se metoda nadopunjuje mikrodiskektomijom kod koje se u mikrokirurškom tehnikom odstranjuju degenerirane mase intervertebralnog diska. Danas je mikrodiskektomija "zlatni standard" u liječenju navedene patologije kralješnice. Uspješnost ove metode kreće se između 76 % i 100 % (4,24,27,28).

## MINIMALNO INVAZIVNE KIRURŠKE METODE

Osim navedenih, klasičnih metoda kirurškog liječenja degenerativnih bolesti kralješnice, unatrag 30-ak godina razvijaju se i tzv. minimalno invazivne metode. Najčešće korištene metode u liječenju hernije intervertebralnog diska su interlaminektomija i mikrodiskektomija uz korištenje sustava tubularnih retraktora te selektivna endoskopska diskektomija. Prednost tih



metoda očituje se u mogućnosti izvođenja u spinalnoj anesteziji, manjoj traumi tkiva i manjem stvaranju postoperacijskih priraslica, skraćenom vremenu hospitalizacije, smanjenoj potrebi postoperacijske rehabilitacije i, konačno, bržem povratku bolesnika na posao, odnosno svakodnevnim aktivnostima. Za izvođenje tih metoda potrebno je detaljno poznavanje anatomije kralješnice, precizno planiranje operacije, ali i veća upotreba RTG uređaja što se nameće kao glavni nedostatak (30-34).

Sustav tubularnih retraktora koristi transmuskularni pristup kojim se izbjegava resekcija hvatišta paravertebralne muskulature čime se pridonosi očuvanju stabilnosti kralješnice. Ovaj pristup kombinira pouzdanost konvencionalnih metoda mikrokirurgije s prednostima minimalno invazivne tehnike (35-37).

Kod selektivne endoskopske diskektomije koriste se posebno dizajnirani endoskopi čije su prednosti odlično osvjtljenje i vizualizacija problema te mogućnost rada na željenoj dubini uz ciljano uklanjanje uzroka boli. Pristup je također transmuskularni, a može biti interlaminarni i transforaminalni (38,39).

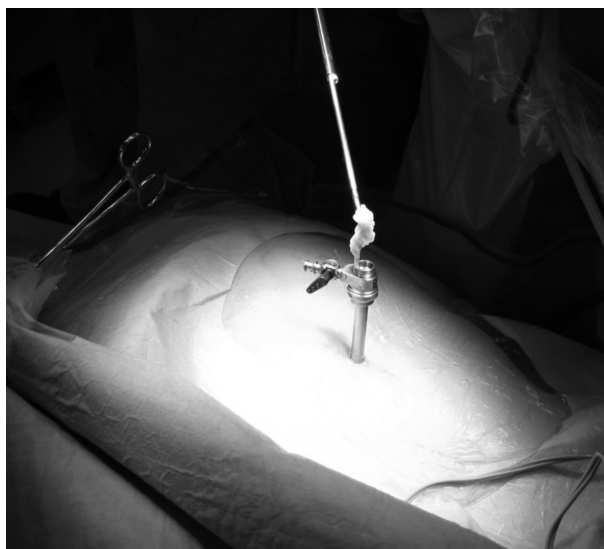
## STABILIZACIJSKE METODE

Kirurški zahvati na kralješnici, kao što je već spomenuto, mogu dovesti do instabiliteta i gubitka dinamike lumbalnog dijela kralješnice što rezultira egzacerbacijom bolnog sindroma. Osim zahvata, same degenerativne promjene kralješnice stvaraju preduvjete za nastanak instabiliteta (14). U navedenim slučajevima poseže se za stabilizacijskim postupcima liječenja. Uspješnost tih metoda kreće se između 70 % i 90 % u ranoj fazi, a dugoročno između 30 % i 50 % (4). Metode stabilizacije uključuju rekonstrukcije prednjeg ili stražnjeg segmenta kralješnice uz nefuzijske ili fuzijske postupke koji se mogu izvesti u makro- ili mikrotehnici. Osim klasične metode pedikularne fiksacije, kao najstabilnijeg oblika dorzalnog fiksatora, naglasak se stavlja i na očuvanje stabilnosti prednje kolumne kralješnice. U svrhu postizanja bolje primarne stabilnosti spondilodeze, fuzije te smanjenja broja pseudoartroza počelo se primjenom implantata koji zamjenjuju trupove kralješaka, a ispunjeni su alogenom kosti ili aloplastičnim materijalima u kombinaciji s primjenom ventralnog fiksatora (40,41). Trend minimalno invazivne kirurgije kralješnice proširen je i na stabilizacijske metode koje sve više nalaze svoju primjenu u svakodnevnoj praksi te se postupno razvijaju (42).

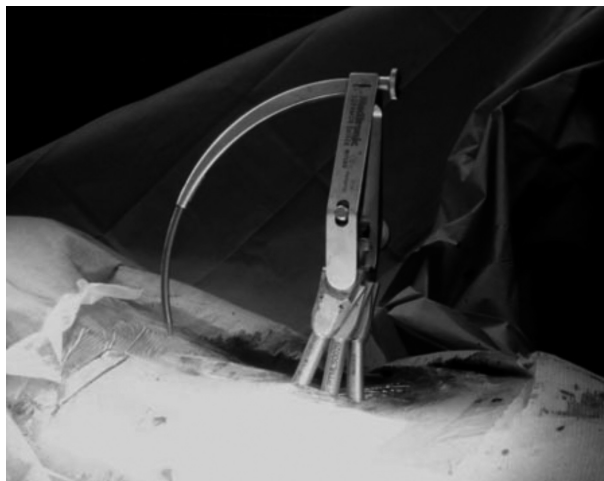
Kako bi se pokušalo riješiti problem degenerativnog instabiliteta susjednih segmenata kralješnice zbog fuzije, u kliničkoj su primjeni svoje mjesto našli i dina-



Sl. 1. Sustav tubularnih retraktora

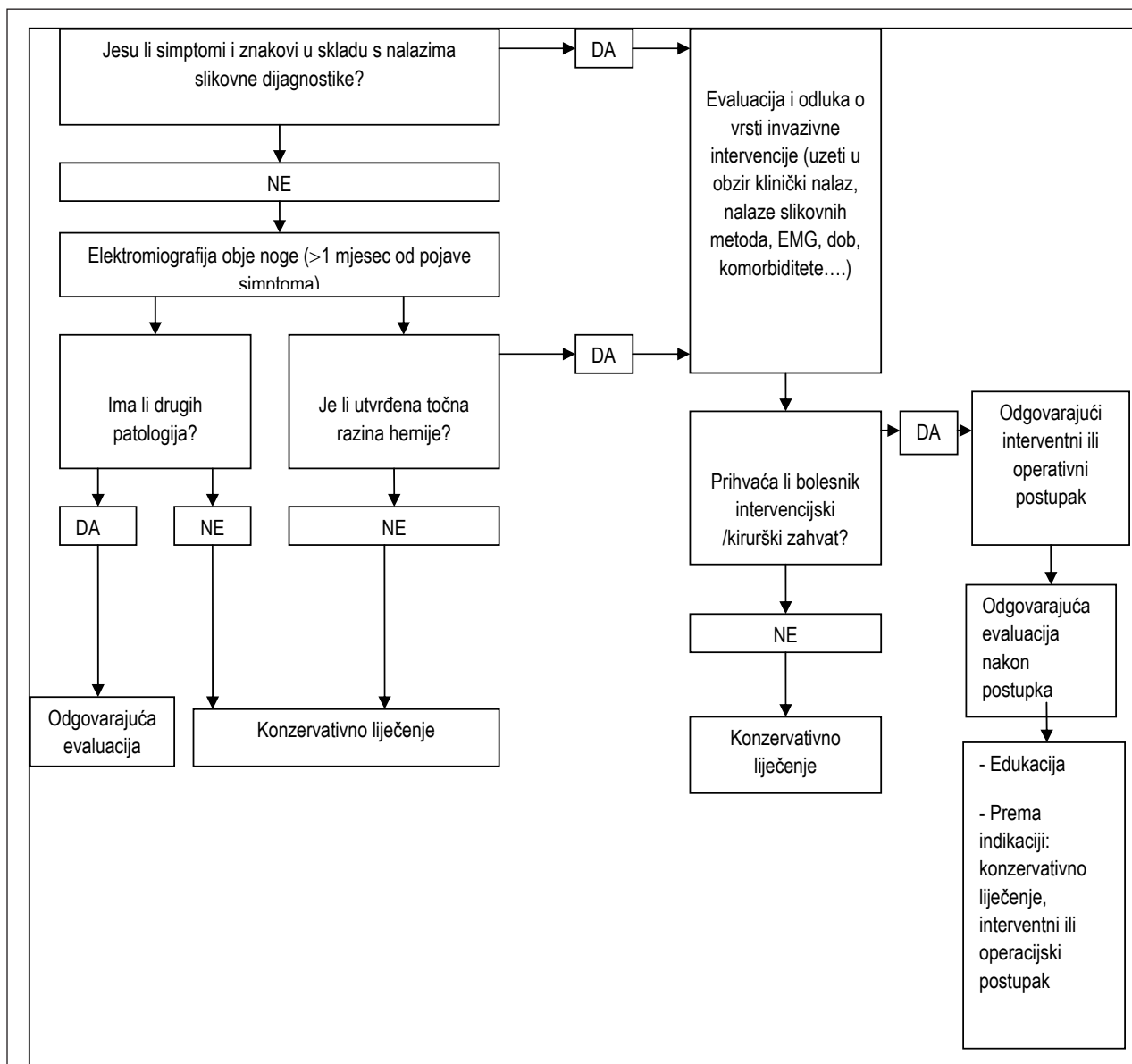


Sl. 2. Selektivna endoskopska diskektomija



Sl. 3. Minimalno invazivna metoda stabilizacije kralješnice





Sl. 4. Postupnik za dijagnostiku i liječenje bolesnika s mehaničkom križoboljom.

mički pedikularni fiksatori te umjetni lumbalni disko-  
 vi. Postoji više tipova i metoda implantacije umjetnog  
 diska te su se tijekom zadnjih nekoliko desetljeća po-  
 javile različite proteze s različitim kliničkim ishodi-  
 ma. Tako su u primjeni različite disk proteze (*Link SB*  
*Charite disk*, *SB Charite* proteza III generacije, *Pro-*  
*disc*, *nucleus pulposus* proteza-PDN) te proteze sa svr-  
 hom postizanja anuloplastike i smanjenja mogućnosti  
 nastanka recidiva hernijacije intervertebralnog diska.  
 Uspješnost te pitanje svrhovitosti navedenih implanta-  
 ta i dalje je tema brojnih kliničkih studija odnosno do  
 sada nije utvrđena (4,43).

Sumarni prikaz postupnika za bolesnike s križoboljom  
 je prikazan na slici 1.

## NOVE TEHNOLOGIJE

Razvoj biotehnologije našao je svoju primjenu i u rje-  
 šavanju degenerativnih bolesti kralješnice. Brojne teo-  
 rije su postale osnova istraživanja, a neke su s manje ili  
 više uspjeha primijenjene i u manjim kliničkim poku-  
 sima (44). Tako su uspješno *in vitro* uzgojene stanice  
 intervertebralnog diska gdje su se autologni hondroci-  
 ti pokazali kao veliki potencijal za nadomjestak odstra-  
 njenog, degeneriranog dijela diska. Mnogo se očekuje  
 i od genetskog inženjeringa, međutim, za sada takva  
 tehnologija zahtijeva još brojna istraživanja prije nego  
 što će se naći u široj kliničkoj primjeni.

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

1. Hoy D, March L, Brooks P i sur. Measuring the global burden of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24: 155-65.
2. Grazio S, Ćurković B, Vlák T i sur. u ime Hrvatskog vertebralnog društva. Dijagnostika i konzervativno liječenje križobolje: pregled i smjernice Hrvatskog vertebralnog društva. *Acta Med Croatica* 2012; 66: 259-93.
3. Perović D. Križbolja uzrokovana traumom, osteoporotskim frakturama ili tumorima. U: Grazio S, Buljan D, ur. Križbolja. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2009, 131-54.
4. Rotim K, Kovač D. Kirurško liječenje hernije lumbalnog intervertebralnog diska. U: Grazio S, Buljan D, ur. Križbolja. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2009, 429-50.
5. Abram SE. Treatment of Lumbosacral radiculopathy with epidural steroids. *Anesthesiology* 1999; 91: 1937-41.
6. Gavrančić A, Šimić H, Vukas D i sur. Epiduralne steroidne injekcije. *Medicina fluminensis* 2012; 48: 302-7.
7. Vad V, Bhat A, Lutz G, Cammisa F. Transforaminal epidural steroid injections in lumbosacral radiculopathy. *Spine* 2002; 27: 11-6.
8. Radoš I, Šakić K, Fingler M, Kapural L. Efficacy of interlaminar vs transforaminal epidural steroid injection for the treatment of chronic unilateral radicular pain. *Pain Med* 2011; 12: 1316-21.
9. Gharibo CG, Variotta GP, Rhame EE, Lin EC, Bendo JA, Perloff MD. Interlaminar vs transforaminal epidural steroids for the treatment of subacute lumbar radicular pain. *Pain Physician* 2011; 14: 499-511.
10. Manchikanti L, Pampati B, Fellows B, Bakhit CE. The diagnostic validity and therapeutic value of lumbar facet joint nerve blocks with or without adjuvant agents. *Curr Rev Pain* 2000; 4: 337-44.
11. Schellhas KP. Facet nerve blockade and radio-frequency neurotomy. *Neuroimaging Clin North Am* 2000; 10: 493-502.
12. Šimić H, Gavrančić A, Vukas D i sur. Intraartikularne blokade zglobnih nastavaka kralježnice. *Medicina Fluminensis* 2012; 48: 308-12.
13. Waldman SD. Lumbar facet block: medial branch technique. U: *Atlas of Interventional Pain Management*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, 300-3.
14. Kovač D, Rotim K, Kovač V i sur. Novosti i perspektive u invazivnom liječenju u vertebralnoj. *Lijec Vjesn* 2011; 133: 125-32.
15. Bogduk N. The innervations of the lumbar spine. *Spine* 1983; 8: 286-93.
16. O'Neill CW, Kurganski ME, Derby R, Ryan DP. Disc stimulation and patterns of referred pain. *Spine* 2002; 27: 2776-81.
17. Gerszten PC, Welch WC, McGrath PM, Willis SL. A prospective Outcomes Study of Patients Undergoing Intradiscal Electrothermal Therapy (IDET) for Chronic Low Back Pain. *Pain Physician* 2002; 5: 360-4.
18. Kapural L. Intervertebral Disc Cooled Bipolar Radio-frequency (Intradiscal Biacuplasty) for the Treatment of Lumbar Discogenic Pain: a 12 Month Follow-up of the Pilot Study. *Pain Med* 2008; 9: 464.
19. Thongtrangan I, Le H, Park J, Kim DH. Minimally invasive spinal surgery: a historical perspective. *Neurosurg Focus* 2004; 16: Article 13.
20. Choy DS, Case RB, Fielding W i sur. Percutaneous laser nucleolysis of lumbar disks. *N Engl J Med* 1987; 317: 771-2.
21. Choy DS, Hellinger J, Hellinger S, Tassi GP, Lee SH. 23rd Anniversary of Percutaneous Laser Disc Decompression (PLDD). *Photomed Laser Surg* 2009; 27: 535-8.
22. Ren L, Guo H, Zhang T, Han Z, Zhang L, Zeng Y. Efficacy evaluation of percutaneous laser disc decompression in the treatment of lumbar disc herniation. *Photomed Laser Surg* 2013; 31: 174-8.
23. Vallejo R, Manuel Zevallos L, Lowe J, Benyamin R. Is spinal cord stimulation an effective treatment option for discogenic pain? *Pain Pract* 2012; 12: 194-201
24. Van Zundert J, Harrick C, Patijn J i sur. Evidence-based interventional pain medicine according clinical diagnosis. *Pain Pract* 2011; 11: 423-9.
25. Schizas C, Kulik G, Kosmopoulos V. Disc degeneration: Current surgical options. *Eur Cell Mater* 2010; 20: 306-15.
26. Asch HL, Lewis PJ, Moreland DB i sur. Prospective multiple outcomes study of outpatient lumbar microdiscectomy: should 75-80% success rates be the norm? *J Neurosurg* 2002; 96: 34-44.
27. Sihvonen T, Herno A, Paljarvi L, Airaksinen O, Partanen J, Tapaninaho A. Local denervation atrophy of paraspinal muscles in postoperative failed back syndrome. *Spine* 1993; 18: 575-81.
28. Brock M, Kunkel P, Papavero L. Lumbar microdiscectomy: subperiosteal versus transmuscular approach and influence on the early postoperative analgesic consumption. *Eur Spine J* 2008; 17: 518-22.
29. Rotim K, Borić M, Sajko T. Minimalno invazivna kirurgija u liječenju hernije intervertebralnog diska slabinske kralježnice. *Medicina Fluminensis* 2011; 47: 191-5.
30. Oppenheimer JH, DeCastro I, McDonnell D. Minimally invasive spine technology and minimally invasive spine surgery: a historical review. *Neurosurg Focus* 2009; 27: E9.
31. McAfee P, Phillips FM, Andersson G i sur. Minimally Invasive Spine Surgery. *Spine* 2010; 35: S271-3.
32. Kim CW. Scientific Basis of Minimally Invasive Spine Surgery. *Spine* 2010; 35: S281-6.
33. Ryang YM, Oertel MF, Mayfrank L, Gilsbach JM, Rohde V. Standard open microdiscectomy versus minimal access trocar microdiscectomy: results of a prospective randomized study. *Neurosurgery* 2008; 61: 174-82.
34. Arts MP, Peul WC, Brand R, Koes BW, Thomeer RT. Cost-effectiveness of microendoscopic discectomy versus conventional open discectomy in the treatment of lumbar disc herniation: a prospective randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2006; 7: 42.
35. Palmer S. Use of a tubular retractor system in microscopically lumbar discectomy: 1 year prospective results in 135 patients. *Neurosurg Focus* 2002; 13: Article 5.

36. Moliterno JA, Knopman J, Parikh K i sur. Results and risk factors for recurrence following single-level tubular lumbar microdiscectomy. *J Neurosurg Spine* 2010; 12: 680-6.
37. Peltier E, Blondel B, Dufour H, Fuentes S. Minimally invasive transmuscular approach for the treatment of lumbar herniated disc: far lateral lumbar disc herniation: a clinical study. Applications for cervical and thoracic disc herniation. *J Neurosurg Sci* 2013; 57: 123-7.
38. Ruetten S, Komp M, Merk H, Godolias G. Full-Endoscopic Interlaminar and Transforaminal Lumbar Discectomy Versus Conventional Microsurgical Technique. *Spine* 2008; 33 :931-9.
39. Jhala A, Mistry M. Endoscopic lumbar discectomy: Experiences of first 100 cases. *Indian J Orthop* 2010; 44: 184-90.
40. Siepe CJ, Tepass A, Hitzl W i sur. Dynamics of improvement following total lumbar disc replacement: is the outcome predictable? *Spine* 2009; 34: 2579-86.
41. Wilson-MacDonald J, Boeree. Controversial topics in surgery: degenerative disc disease: disc replacement. *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89: 6-11.
42. Bronsard N, Boli T, Challali M i sur. Comparison between percutaneous and traditional fixation of lumbar spine fracture: intraoperative radiation exposure levels and outcomes. *Orthop Traumatol Surg Res* 2013; 99: 162-8.
43. Mayer HM, Korge A. Microsurgical decompression of degenerative lumbar spinal stenosis. *Eur Spine J* 2009; 18: 1989-90.
44. Ganey T, Libera J, Moos V i sur. Disc chondrocyte transplantation in a canine model: a treatment for degenerated or damaged intervertebral disc. *Spine* 2003; 28: 2609-20.

## S U M M A R Y

### GUIDELINES FOR INTERVENTIONAL AND INVASIVE TREATMENT IN PATIENTS WITH MECHANICAL BACK PAIN

D. KOVAČ, K. ROTIM, B. BOŽIĆ, T. SAJKO, Z. KEJLA<sup>1</sup>, D. PEROVIĆ<sup>2</sup>, D. KVESIĆ<sup>3</sup>, K. HOURA<sup>2</sup>,  
I. ŠKORO, Ž. IVANEC<sup>4</sup>, M. BORIĆ, N. SESAR, A. SUBAŠIĆ, ON BEHALF OF THE  
CROATIAN VERTEBROLOGICAL SOCIETY

*Sestre milosrdnice University Hospital Center, Clinical Department of Neurosurgery,  
<sup>1</sup>Clinical Department of Traumatology, Zagreb, <sup>2</sup>Sveta Katarina Special Hospital, Zabok,  
<sup>3</sup>Lumbago Polyclinic, Zagreb, and <sup>4</sup>Sestre milosrdnice University Hospital Center,  
Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Treatment, Zagreb, Croatia*

Back pain caused primarily by mechanical disorders is the most common type of back pain and it is usually found in young and middle-aged population, i.e. active population. This is why back pain is one of the most important public health problems. Treatment of pain syndrome affecting spine depends on a variety of factors and generally includes conservative and invasive methods. Relative indication for interventional and surgical procedures is long lasting back pain, the symptoms of which, predominantly pain, cause significant problems for the patient on performing everyday activities. Invasive/surgical treatment is applied after minimally 3 months of unsuccessful conservative treatment. Invasive and surgical procedures comprise a wide spectrum of interventions, from interventional and semi-interventional procedures, minimally invasive procedures to extensive, invasive operations that include instrumentation. The choice of intervention is based on clinical findings, duration and severity of pain and other symptoms, as well as on diagnostic reports. Despite recommendations based on the results of clinical studies, individual approach to each patient is the main principle of successful treatment.

**Key words:** back pain, guidelines, herniation, intervertebral disk, surgery, treatment

# STVARANJE REGISTRA EUROPSKIH REGISTARA U ZDRAVSTVU – SERVISNO ORIJENTIRANI PRISTUP

VANJA PAJIĆ, IVAN PRISTAŠ i MATIC MEGLIČ

*Škola narodnog zdravlja “Andrija Štampar”, Zagreb, Hrvatska*

Zdravstveni registri u zemljama Europske unije proizvode velike količine podataka koji nisu međusobno razmjenjivi i koji zbog nedostatka interoperabilnosti ne mogu naći pravi put do korisnika tih podataka – istraživača, stručnjaka i pacijenata. Uz sve navedeno, na podatke iz zdravstvenih registara nerijetko se gleda kao na izolirane otoke informacija što čini pristupanje tim podacima zahtjevnim zadatkom. Predloženo rješenje ovih problema leži u servisnom pristupu zdravstvenim registrima i podacima koji su u njima pohranjeni. Podaci tako izlaze iz okvira registara unutar kojih se prikupljaju i pretvaraju se u unaprijed definirane pakete usluga prema zahtjevima krajnjih korisnika, čija interakcija je omogućena konceptom metaregistra kao kataloga usluga. Jedan takav model servisno orijentiranog metaregistra kao katalog usluga u ovom je članku razmatran kao stvarna mogućnost i potreba. Svrha metaregistra je prikupljanje podataka od pružatelja podataka s jedne strane te dostavljanja unaprijed definirane usluge korisniku usluga. Interoperabilnost postignuta ovim pristupom prelazi tradicionalne probleme razmjene podataka jer barata uslugama namijenjenim krajnjim korisnicima, a ne samim podacima. Na razini Europske unije jedan je takav metaregistar trenutno u fazi izrade, radnog naziva PARENT (Patient Registry Initiative) “Registar svih registara”. Ovaj metaregistar nastojat će ujediniti sve značajne europske registre pacijenata u jednom servisno-orijentiranom modelu.

**Ključne riječi:** servisno orijentirana arhitektura, registri u zdravstvu, upravljanje poslovnim procesima u zdravstvenom sustavu, inoperabilnost zdravstvenih registara, standardi, prekogranična suradnja

**Adresa za dopisivanje:** Vanja Pajić  
Cvijete Zuzorić 7,  
10000 Zagreb, Hrvatska

## UVOD

Ukupnost europskih zdravstvenih registara sačinjena je od velikog broja nepovezanih informacijskih otoka. Dizajn, razvoj i održavanje zdravstvenih registara uglavnom ovisi o različitim informatičkim rješenjima za upravljanje podacima što rezultira skupim i nefleksibilnim mozaikom registara na europskoj razini. Svaki pojedini zdravstveni registar ima određenu svrhu te vlastiti set podataka koji zajedno čine skup usluga kojima se služe izolirane skupine korisnika – istraživača, profesionalaca i pacijenata, svaki u vlastito vrijeme i prema specifičnim zahtjevima. Nadalje, registrima se rukovode različite zakonodavne prakse i financirani su od strane različitih institucija diljem Europe. Pritom svaka europska zemlja uobičajeno ima svoju jedinstvenu (poviješću, tehnologijom ili metodologijom uvjetovanu) praksu upravljanja registrom. Iako je praksa upravljanja različita, skup usluga koje zdravstveni registri pružaju svojim korisnicima zajednički je svim registrima, a temelji se na pravodobnom pružanju ispravne informacije ciljanom korisniku. Kao rezultat međusobne nepovezanosti i nedostatka interoperabilnosti,

zdravstveni registri pružaju samo dio željenih usluga omogućenih velikom količinom uskladištenih podataka. Registri tako postaju – i ostaju – izolirani informacijski otoci podataka, dobrih praksi i znanja. Ako bi, pak, registri mogli međusobno komunicirati – dijeleći znanje, metode i informatička rješenja s drugim registrima – utjecaj na kvalitetu upravljanja zdravstvenom skrbi u Europi bio bi značajno uvećan.

Jedan od načina rješavanja navedenih problema na europskoj razini jest korištenje poslovnih pravila interoperabilnosti i oruđa korištenih u upravljanju poslovnim procesima te njihova primjena na zdravstvenim registrima radi racionalnijeg upravljanja podacima, procesima i uslugama postojećih i budućih registara. Jedan takav način je predložen projektom PARENT i planom izrade europskog Registra zdravstvenih registara (*Registry of registries - RoR*), financiranom od strane Europske komisije (EC) i Europskog ministarstva zdravlja (DG SANCO) (1, 2). O samom projektu više se piše u članku objavljenom u Hrvatskom časopisu za javno zdravstvo iz 2012. godine (2).

## ZDRAVSTVENI REGISTRI

Općenito govoreći, zdravstveni registar je naziv koji se pridaje onim registrima koji služe u zdravstvene svrhe, a najčešće sadrže pojedinca (pacijenta) kao temeljnu jedinicu praćenja bolesti, stanja, rizika vezanog uz zdravlje ili izloženosti štetnom utjecaju supstancija ili okolnosti koje imaju negativan utjecaj na zdravlje te se često nazivaju i registrima pacijenata (3). Zdravstveni registar uobičajeno uključuje sve osobe s istom karakteristikom (primjerice bolešću) u svoju ciljanu populaciju (3). Naziv zdravstveni registar (engl. *patient registry* i *patient register*) koristi se za one registre, tj. informacijske sustave kojima je cilj prikupljanje zdravstvenih podataka – uglavnom podataka o pacijentu. Zdravstveni se registri koriste za niz svrha u javnom zdravstvu i medicini, a uglavnom uključuju sustave (elektronske ili papirnate) za prikupljanje, pohranu i analizu podataka o osobama unutar zdravstvenog sustava, koji dijele neku zajedničku karakteristiku poput bolesti, zdravstvenog stanja, primljene terapije ili izloženosti određenim faktorima zdravstvenih rizika (4). Zdravstveni registar je sustav bilježenja i praćenja zdravstvenih podataka koji omogućuje davanje informacije nakon primjerice hospitalizacije te služi za longitudinalno praćenje pacijenta te zbog toga daje uvid u stanje pacijenta nakon uspostavljanja dijagnoze i izvršenja terapije (5).

Zdravstveni je registar sustav upravljanja podacima koji se služi prikupljanju zdravstvenih podataka za procjenu ishoda neke populacije karakterizirane određenom bolešću, stanjem ili rizikom, a koji služi unaprijed određenoj znanstvenoj, kliničkoj ili upravnoj svrsi (4). Dodatno treba pojasniti kako se naziv "zdravstveni registar" često koristi istodobno za informatička ili papirnata rješenja i sustave za prikupljanje i pohranu podataka iz zdravstvenog sustava kao i sam zdravstveni zapis koji je na taj način stvoren (4).

Tri su osnovna područja na koja možemo podijeliti razloge nastanka zdravstvenih registara – oni koji služe za praćenje a) medicinskog proizvoda poput lijeka, bio-materijala ili medicinskog pomagala, b) bolesti ili zdravstvenog stanja, c) kvalitete zdravstvene usluge ili njihovih kombinacija (4). Ipak, kvaliteta i konzistentnost podataka često nije zadovoljavajuća što vodi do nemogućnosti usporedbe podataka. Čak i u slučajevima gdje su podaci usporedivi, cijena takvog poduhvata nerijetko nadmašuje korist (4). Na europskoj je razini pokrenuto nekoliko inicijativa koje omogućavaju sekundarnu upotrebu podataka za određena klinička područja (kao primjerice EUBIROD projekt za dijabetes (6) i EuroCourse za rak (7)). Kao jedinstveni cilj medicinske informatike ostaje napraviti jedinstveni popis svih registara na razini Europske unije te opisati njihove poslovne modele kako bi se razlučio skup

usluga koje zdravstveni registri pružaju ili su u mogućnosti pružiti.

## ZDRAVSTVENI REGISTRI U EUROPSKOM I GLOBALNOM OKRUŽENJU

U svijetu trenutno postoji niz nacionalnih registara, kao i međunarodnih, regionalnih i prekograničnih zdravstvenih metaregistara. Mnogi od njih su projekti raznih međunarodnih i međudržavnih tijela. Na europskoj je razini utemeljeno nekoliko zdravstvenih metaregistara koji se bave prikupljanjem metapodataka iz registara određenih kliničkih područja. Projektne aktivnosti ovih metaregistara kao i njihovi proizvodi često se preklapaju dovodeći do nepotrebnog (i skupo) multipliciranja i redundancije metapodataka. Također postoji problem nedostatne interoperabilnosti u odnosu na tehničke norme korištene pri izradi modela metapodataka, tj. metapodatkovnih shema; nesuglasje pravne osnove prekogranične izgradnje metaregistara, razmjene i zajamčene privatnosti podataka; višestrukih inicijativa koje pokrivaju isto područje te nejasnih kriterija davanja poticaja vlasnicima metaregistara te same financijske potpore metaregistrima. Pojavljuje se potreba za jedinstvenim i sustavno normiranim metaregistrovom na europskoj (moguće i svjetskoj) razini. Europski zdravstveni metaregistar mogao bi služiti svim stanovnicima Europske unije neovisno o specifičnim nacionalnim, kulturnim ili političkim faktorima. Kao primjer uspješne prakse zdravstvenog metaregistra ističemo metaregistre iz područja poput raka (EUROCourse) (7), dijabetesa (EUBIROD) (6), artroplastije, (EAR-EFORT) (8), rijetkih bolesti (EPIRARE) (9) i (IRDiRC), (10) multiple skleroze (EURMS) (11), *orphan* lijekova (EBE *Europabio Joint Task Force (JTF) on Rare Diseases and Orphan Medicinal Products*) (12) i RD-CONNECT (13). Uspješnost ovih registara osigurana je dugoročnim planiranjem i utjecanjem na ciljanu populaciju pacijenata i vlasnika registara s vremenom proizvedeći političke odluke i programe prevencije. Svi zahtjevi za podacima usmjereni od ciljanih populacija korisnika mogu se gledati kao usluge koje registar kao informacijski sustav (bilo papirnati ili elektronički) pruža korisniku. Sve usluge registara mogu biti katalogizirane u oblike metaregistra.

## METAREGISTRI I SEKUNDARNA UPORABA PODATAKA

Registri mogu sadržavati podatke o drugim registrima, podacima koji se unutar njih nalaze pa ih u tom slučaju nazivamo metaregistrima. Metaregistri nam služe kao "telefonski imenici" registara dajući uvid u njihove



vu podatkovnu strukturu, omogućujući usporedivost između registara i to na podatkovnoj, metodološkoj i upravljačkoj razini. Tek iz ove višedimenzionalne usporedivosti može proizaći odgovarajuća razina interoperabilnosti.

## INTEROPERABILNOST

Interoperabilnost je definirana kao mogućnost dvaju ili više sustava za međusobnom razmjenom podataka te mogućnošću korištenja tih podataka nakon razmjene (14). Interoperabilnost je preduvjet povezivanja odvojenih sustava poput zdravstvenih registara koji počivaju na različitim tehnološkim platformama te tvore zasebne informacijske sustave (15). Interoperabilnost je ključna riječ za uspostavu metaregistra. Dvije se vrste interoperabilnosti najčešće spominju u tehničkoj literaturi – a) sintaktička i b) semantička.

### a) Sintaktička interoperabilnost

Sintaktička interoperabilnost je sposobnost jednog informacijskog sustava za razmjenom podataka s drugim informacijskim sustavima te se uglavnom odnosi na podatkovne sheme. Jedna od najpoznatijih normi zdravstvenih informacijskih sustava je primjena XML normi za razmjenu podataka, korištena u međunarodno priznatoj HL7 normi za integraciju međusobno heterogenih informacijskih platformi (16). Sintaktička interoperabilnost je preduvjet za uspješnu primjenu semantičke interoperabilnosti (17).

### b) Semantička interoperabilnost

Semantička interoperabilnost je sposobnost informacijskog sustava da samostalno prepozna i ispravno protumači podatke razmijenjene s drugim sustavom ili sustavima, bez potrebe za uplitanjem ljudskog korisnika. Cilj semantičke interoperabilnosti je točan i pravodoban “prijevod” podataka iz jednog informacijskog sustava u drugi (17). Kako bi postigli interoperabilnost, oba informacijska sustava moraju dijeliti jedinstveni referentni model (primjerice ontologiju) razmjene podataka pa je tako za semantičku interoperabilnost potrebno ustanoviti pravila i norme definiranja podataka unutar različitih sustava (18).

## METAPODACI I METAPODATKOVNE NORME

Pojam metapodatka se odnosi na strukturiranu informaciju koja opisuje, objašnjava, smješta određenu vr-

stu podatka unutar odgovarajućeg podatkovnog modela, na taj način olakšavajući njegovo upravljanje, pretraživanje, korištenje i smisleni povrat (19).

Metapodatkovne norme su posebni uvjeti ustanovljeni od odgovornih ili zainteresiranih (uglavnom međunarodnih) tijela koji služe za uspostavljanje sintaktičke i semantičke interoperabilnosti, tj. uspostava kriterija koji omogućuju međusobnu komunikaciju različitih informacijskih sustava (20).

Skupovi metapodatkovnih elemenata koji definiraju pravila interoperabilnosti za iste elemente nazivaju se metapodatkovnim shemama. Tako je Međunarodna organizacija za normizaciju (*International Organization for Standardization* - ISO) objavila norme za metapodatkovne registre (MDR) pod nazivom ISO/IEC 11179 (21), norme za notaciju formata korištenih za vrijednosti podatkovnih elemenata ISO 14957 (22), norme za interoperabilnost metamodela podataka ISO 19763 (23), norme ISO 20943 koja propisuje konzistentnost metaregistara (24), norme ISO 20944 za interoperabilnost metaregistara (25), norme ISO 24706 za metapodatke i funkcionalne specifikacije tehničkih podataka registara (26) te norme ISO 15000 (27) koje propisuju uporabu ebXML-a (*Electronic Business using eXtensible Markup Language*) kao preduvjeta sintaktičke interoperabilnosti.

## METAREGISTAR: REGISTAR KAO SET USLUGA

Metaregistar kao referentna točka brojnih registara u mogućnosti je pružiti niz usluga ciljanim korisnicima poput profesionalaca, istraživača i pacijenata – na njihov pravodobni zahtjev te prema njihovim ovlastima u sustavu. Ovako ustanovljeno skladište metapodataka pruža kontekstualne podatke o izvoru, svrsi, značenju, upravnim principima, tehničkim svojstvima i informacijskim platformama podataka (28) objedinjujući ih u obliku usluga koje se korisniku pružaju na registrirani zahtjev. Usluzi orijentiran registar ne koristi primarne podatke već popisuje opisne informacije o podacima te se može koristiti kao katalog registarskih usluga – baza podataka o registrima s pripadajućim skupinama podataka i načinima njihovog korištenja u različite svrhe. Iako se podaci registra mogu mijenjati, kao i legislativne i tehnološke podloge registara, set usluga ostaje manje-više konstantan što omogućuje olakšano upravljanje i fleksibilnost u primjeni iz jednog područja u drugo (29).

Metaregistri definiraju jedinstvenu taksonomiju sekundarnih registarskih podataka te niz djeljivih komponenata i podatkovnih resursa kako bi stvorili modularni repozitorij usluga. Usluge registara (ali ne i

individualni podaci) su potom javno objavljeni te stoje na usluzi široj skupini zainteresiranih korisnika – liječnicima i pacijentima za upit o registru koji se bavi nekom određenom bolešću, stručnjacima koji istražuju pojedinu bolest, farmaceutskim tvrtkama za postmarketinško istraživanje, farmakovigilanciju i stavljanje lijekova na pozitivne liste (eng. *reimbursement*), zdravstvenim ustanovama za procjenu zdravstvene tehnologije (eng. *Health Technology Assessment* - HTA) te samim vlasnicima registara za uspoređivanje i *benchmarking*. Sustav je na taj način lako proširiv novim uslugama, omogućeno je njegovo recikliranje i ponovno korištenje s drugim skupinama podataka te je neovisan o legislativi i tehnološkoj osnovici te predstavlja jedinstven model poslovnog upravljanja registrima.

## METAREGISTAR I SERVISNO ORIJENTIRANA ARHITEKTURA

Servisno orijentirani metaregistri omogućuju kontrolirani pristup traženim podacima za različite skupine korisnika. Metaregistar tako postaje svojevrsni katalog usluga omogućenih posredovanim podacima iz drugih registara. Servisno orijentirani pristup omogućuje registarsku interoperabilnost uzimajući podatke ne kao izolirane otoke informacija već kao kompleksni skup međuovisnih usluga koje se oblikuju ovisno o zahtjevima korisnika. Korisnik uslugama metaregistra pristupa putem standardiziranog web sučelja, ovisno o ovlastima omogućenih postavkama sustava.

Servisni model jest onaj metaregistra kao popisa usluga koji spaja ranije spomenuti pristup metaregistra kao na webu zasnovane platforme i principa korištenih u upravljanju poslovnim procesima (eng. *business process management* - BPM) i informacijskoj arhitekturi usmjerenoj usluzi čija je dodana vrijednost u preciznom definiranju ne samo metapodatkovne sheme već i procedura, entiteta i poslovnih procesa metaregistrarske prakse. Poslovni procesi su važni za servisnu arhitekturu stoga što omogućuju jasno praćenje svih točaka u nizu od podatka do usluge, tj. od pružatelja informacija do korisnika informacija. Ovaj model se također može koristiti za identifikaciju postojećih i razvijanje novih općih metaregistrarskih metodologija, skupova pravila (eng. *ruleset*) (pravila koja određuju kako će informacijski sustav prepoznati, učitati, integrirati određeni element iz podatkovnog modela) i informatičkih oruđa s ciljem korištenja najuspješnijih komponenti dizajna (bilo da se radi o interoperabilnosti, lakoći korištenja ili nešto drugo) i upravnih praksi metaregistra u novim scenarijima ili čak drugim metaregistrima, ovisno o zahtjevima korisnika. Servisni model omogućuje jasno definiranje i promicanje

zajedničkih tehničkih komponenti poput sintaktičke i semantičke interoperabilnosti, metodologije kreiranja metaregistra, načina upravljanja, zaštite privatnosti, modela financiranja na jedinstven i transparentan način. Svrha servisnog pristupa osmišljavanju registra svih registara jest stvaranje dogovorenih poslovnih pravila upravljanja metaregistrima, jedinstvenih normi, metodologija i procesa kako bi se osiguralo konzistentnost metapodataka uz zajamčenu sintaktičku i semantičku interoperabilnost sekundarnih podataka (metapodataka) koristeći predefiniiran sustav *skupa pravila* - jednostavnije rečeno – stvaranje jedinstvene baze znanja i praktičnih informatičkih oruđa dostupnih putem web sučelja svim korisnicima metaregistra na europskoj razini, bilo da se radi o pacijentima, liječnicima, istraživačima ili pravnim osobama.

Dodana vrijednost ovog pristupa jest u integraciji postojećih poslovnih pravila registara i pohranjenih podataka u jedinstveni servisni metaregistar (registar zdravstvenih registara) koji bi služio kao centralno mjesto svih zdravstvenih podatkovnih servisa. Registar zdravstvenih registara bio bi jedinstveni repozitorij metapodatkovnih shema, poslovnih procesa i usluga namijenjenih korisnicima. Jedna od bitnih zadaća servisnog metaregistra jest organizacija i primjena *pravila* koji služe upravljanju metapodacima koristeći se informatičkim sustavima koji izvršavaju jedno ili više poslovnih pravila poput pravnih zahtjeva u kontroliranom produkcijskom okruženju (eng. *business rules engine*). Ovako definirana poslovna pravila omogućuju transparentno i sustavno provođenje i testiranje poslovnih procesa i osiguravaju racionalno donošenje odluka zasebno od samih informacijskih sustava. Servisni metaregistar omogućuje stvaranje zajedničkih normi interoperabilnosti metapodataka na razini usluge, ujedno definira i model za pronalaženje, dizajn i razvoj poslovnih pravila koji upravljaju uslugama. Skup definiranih normi i najboljih praksi za razvoj poslovnih pravila treba biti stvoren kako bi stvorio dinamično okruženje za razvoj i upravljanje metapodacima. Integracijska sposobnost zasnovana na metapodatkovnim normama služi za povezivanje individualnih registara putem konceptualnog sloja unutar mrežnim servisom posredovane informacijske arhitekture (eng. *service-layer*). Web sučelje servisnog metaregistra trebalo bi omogućiti korisnicima pretraživanje i modifikaciju poslovnih pravila zajedno s ostalim metapodacima, prema individualnim zahtjevima. Informacijska platforma ovog metaregistra bi također trebala podržati korištenje prirodnih jezika za jednostavnije formuliranje kompleksnih poslovnih pravila. Integralni metaregistrarski informacijski sustav trebao bi omogućiti vrednovanje, izvještavanje i nadzor nad svim poslovnim pravilima i normama u stvarnom vremenu. Središnji repozitorij poslovnih pravila osiguravao bi sigurno skladištenje svih poslovnih pravila, uz njihovo

vo povijesno praćenje te bi trebao osigurati podršku za brzo upravljanje promjenama spremanjem različitih verzija pravila i samih metapodataka. Servisni metaregistar bi dakle trebao predstavljati okruženje za stvaranje poslovnih pravila upravljanja uslugama koje bi omogućilo korisnicima prevođenje poslovnih zahtjeva u normirana poslovna pravila i generiranje novih zahtjeva.

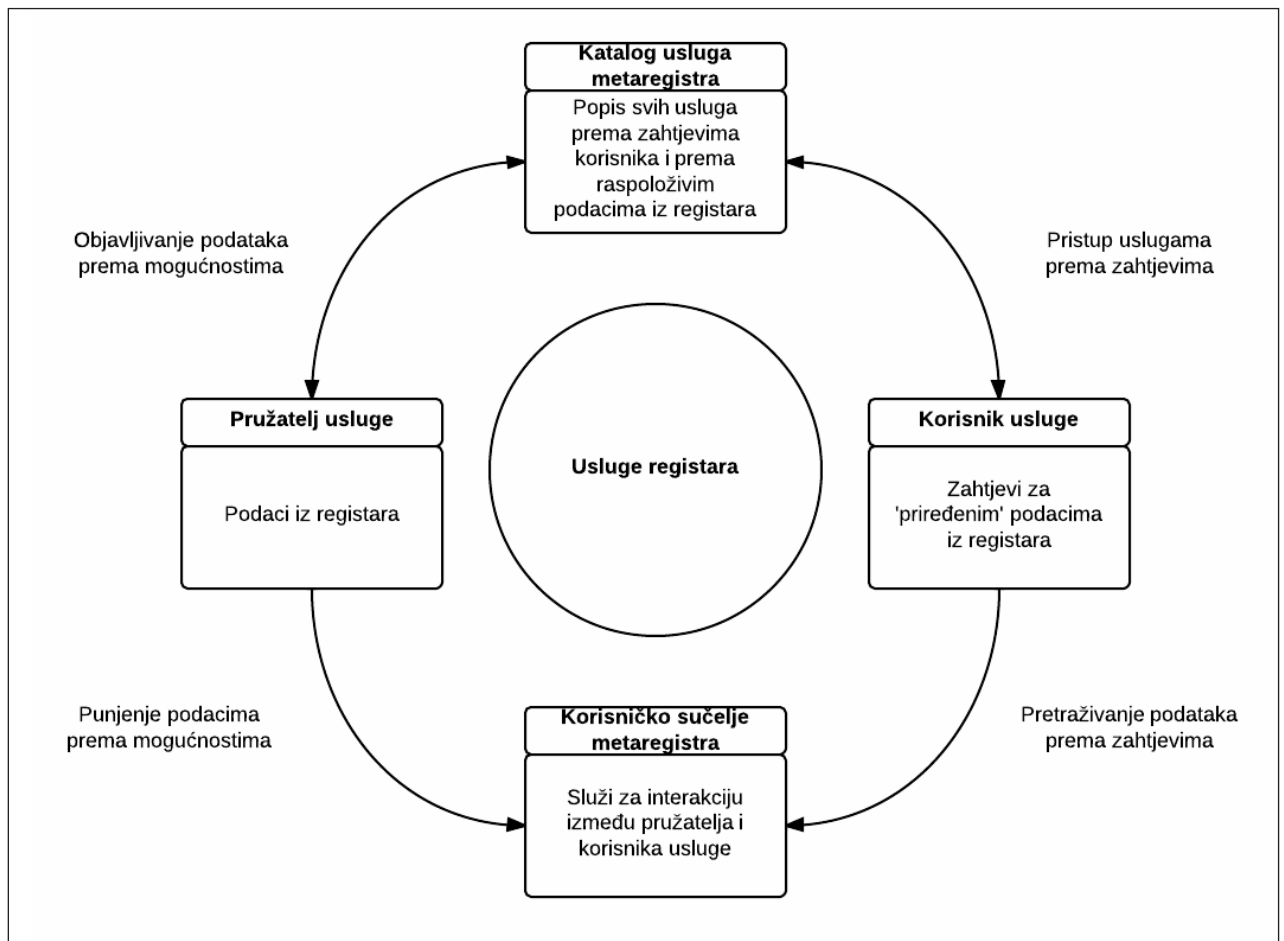
Primjenom metoda upravljanja poslovnim procesima i informacijske arhitekture usmjerene usluzi, servisni metaregistar čini:

a) *model upravljanja poslovnim procesima* kojim su definirani indikatori ključnog učinka (engl. *key performance indicators* - KPI) kojima možemo evaluirati uspješnost modela. Model upravljanja poslovnim procesima uključuje i a1) *sustav za upravljanje dokumentima* i “bazu znanja” i a2) *repozitorij tehničkih, pravnih, financijskih dokumenata* koji opisuju ili upravljaju pojedinim aspektima poslovnih procesa.

b) *poslovni model upravljanja metapodacima* koji predstavlja izvore metapodataka, kriterije njihovog odabira

i načine prikupljanja, skladištenja itd. Poslovni model registra svih registara jest operativna shema poslovnih procesa koji su osnova usluge koju metaregistar pruža svojim korisnicima te služi za usklađivanje zahtjeva i potreba korisnika za zahtjevima i potrebama samog informacijskog sustava. Poslovni model upravljanja metapodacima sastoji se od tri modela – sintaktičkog, semantičkog i ontološkog koji uvjetuju standarde interoperabilnosti između metapodataka. Oni pak zajedno tvore organizacijski model metapodataka koji sadrži opis strukture metapodataka u metaregistru. Metaregistar svih europskim zdravstvenih registara tako zamišljen je baza s metapodacima svih pridruženih registara koji zajedno tvore i definiraju popis usluga prema krajnjem korisniku koji stvara zahtjev prema podacima u registrima.

Na model upravljanja poslovnim procesima spojen je repozitorij metodologija, preporuka i vodiča za uspješno uspostavljanje i vođenje registara te razmjene podataka između njih. Osim navedenog, servisni metaregistar je svojevrsni repozitorij primjera najbolje prakse, koji putem pravila regulira stanje usluge, tj. regulira zahtjeve korisnika i mogućnost sustava da odgovara na njih.



Sl. 1. Shematizirana arhitektura servisnog metaregistra (str. 12)

## UPRAVLJANJE REGISTROM ZDRAVSTVENIH REGISTARA

Europski registar zdravstvenih registara (PARENT RoR) je zamišljen kao web sučeljem posredovan repozitorij metapodataka o europskim registrima, europski servisni metaregistar zdravstvenih registara. Baza podataka metaregistra bila bi dostupna *online* svim zainteresiranim korisnicima (pacijentima, liječnicima, istraživačima itd.). PARENT web platforma bi omogućavala registraciju i prijavu registara u jedan zajednički “telefonski imenik” registara te naknadno uređivanje metapodataka ovisno o korisničkim ovlastima. Registar PARENT će također biti korišten za stvaranje novih normi uporabe metapodataka, uspoređivanja, vrednovanja i unaprjeđivanja registarskih praksi (*benchmarking*) te pružiti bazu znanja o postojećim registarskim praksama u zdravstvu. U platformu će biti uključen i skup informatičkih alata za upravljanje poslovnim procesima i metapodacima te sučelje za stvaranje novih poslovnih pravila. Registar PARENT nije samo popis postojećih registara već i skup metodologija i informacijskih arhitektura, poslovnih pravila i zakonskih preporuka koje čine jedan sustav znanja o metaregistrima. Kao sustav, on je modularan, skalabilan, fleksibilan, dinamičan i transparentan. Servisni pristup osigurava holistički i racionalni pristup upravljanju metapodacima te osigurava održivost metaregistrarskog sustava. Štoviše, primjena poslovnih pravila i upravljanja poslovnim procesima omogućuje vezu s različitim dionicima i propagira norme koje osiguravaju interoperabilnost.

PARENT metaregistar punit će se metapodacima iz nekoliko izvora: a) ranije navedeni postojeći europski metaregistri u zdravstvu, b) zemlje partneri koji surađuju s projektom PARENT, c) individualni nacionalni registri.

Koraci za uspješnu implementaciju europskog registra svih zdravstvenih registara odnose se na provođenje nekoliko ključnih postupaka: a) definiranje zahtjeva i potreba unutar zajednice postojećih metaregistara i njihovo usklađivanje sa zahtjevima i potrebama registra PARENT; b) definiranje poslovnog modela u skladu s najboljim praksama i postojećim ili novim metodologijama; c) definiranje sintaktičkih i semantičkih modela metapodatkovne interoperabilnosti – stvaranje metaregistrarskih ontologija i pripadajućeg informacijskog modela koji će podržati skup zahtjeva i potreba definiranih u prethodnom koraku; d) punjenje baze registra metapodacima. Svaki korak procesa podrazumijeva i definiranje poslovnih pravila koja će usklađivati i definirati sve buduće zahtjeve i potrebe za uslugama, usklađivanje s normama interoperabilnosti te prikupljanje metapodataka iz različitih izvora.

Metaregistar ne može biti potpuno operativan bez poslovnog okruženja u kojem se konstantno definiraju pravila za kreiranje usluga prema zahtjevima korisnika. Katalog servisa koja nastaje ovim pristupom metaregistrima, pruža dodanu vrijednost pacijentima, liječnicima, istraživačima i ostalim zainteresiranim stranama.

Metaregistar PARENT je zamišljen kao krovni metaregistar zdravstvenih registara na europskoj razini kako bi se stvorio i promicao skup jasnih pravila i odrednica za modeliranje i upravljanje metapodacima. Demonstrirali smo potrebu za integralnim poslovnim rješenjem u okviru modela servisno orijentirane arhitekture kako bismo stvorili jedinstven okvir za stvaranje budućih usluga i najboljih praksi za racionalno upravljanje i korištenje metapodataka u zdravstvu i šire.

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

1. Commission E. PARENT (PATient REGistries iNiTiative): PARENT Joint Action; 2012 [cited 2012 01/12]. Available from: <http://www.patientregistries.eu/>.
2. Stevanović R, Pristaš I, Meglič M. PARENT (cross-border Patient Registries Initiative). Hrvatski časopis za javno zdravstvo. 2012; 8: 31.
3. Olsen J BO, Sørensen HT. What is a population-based registry? . Scand J Public Health 1999; 27: 78.
4. Gliklich RE, Dreyer NA. Registries for evaluating patient outcomes : a user's guide. AHRQ publication. Rockville, MD: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Healthcare Research and Quality, 2007, 1-2.
5. M S. Registri bolesnika. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
6. European Commission DCfRaToD. EUropean Best Information through Regional Outcomes in Diabetes (EUBIROD) 2008. Available from: <http://www.eubirod.eu/>.
7. Commission E. Europe Against Cancer: Optimisation of the Use of Registries for Scientific Excellence in Research (EUROCOURSE) 2008. Available from: <http://www.eurocourse.org/>.
8. (EFORT) EFoNAoOaT. European Arthroplasty Register (EAR) 2012. Available from: <http://www.ear.efort.org/>.
9. Commission E. European Platform for Rare Diseases Registries (EPIRARE) 2012. Available from: <http://www.epirare.eu/>.
10. Commission E. International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC) 2011 [cited 2013 10/01]. Maximising scarce resources and coordinating research efforts are key elements for success in the rare diseases field. Worldwide sharing of information, data and samples to boost research is currently hampered by the absence of an exhaustive rare disease classification, standard terms of reference and common ontologies, as well as harmonised regulatory requirements.]. Available from: [http://ec.europa.eu/research/health/medical-research/rare-diseases/irdirc\\_en.html](http://ec.europa.eu/research/health/medical-research/rare-diseases/irdirc_en.html).



11. Commission E. The European Register for Multiple Sclerosis (EUReMS) 2011. Available from: <http://www.emsp.org/projects/eurems>.
12. Commission E. EBE Europabio Joint Task Force (JTF) on Rare Diseases and Orphan Medicinal Products - Registry Working Group 2012 [cited 2013 10/01/2013]. Available from: [www.europabio.org/](http://www.europabio.org/).
13. Commission E. RD CONNECT - An integrated platform connecting databases, registries, biobanks and clinical bioinformatics for rare disease research 2012 [cited 2013 11/01/2013]. Available from: <http://www.rd-connect.eu/>.
14. (IEEE) IoEaEE. IEEE Standard Computer Dictionary: A Compilation of IEEE Standard Computer Glossaries Institute of Electrical and Electronics Engineers; 1991.
15. O'Brien J MG. Introduction to Information Systems. 13th ed. Philadelphia: McGraw-Hill, Irwin Professional Publishing; 2005 12/12/2012.
16. Hsieh SH, Hsieh SL, Cheng PH, Lai F. E-health and healthcare enterprise information system leveraging service-oriented architecture. *Telemed J E Health* 2012; 18: 205-12. PubMed PMID: 22480301.
17. KH V. Syntactic and Semantic Interoperability: New Approaches to Knowledge and the Semantic Web. *The New Review of Information Networking* [Internet]. 2001; 7:[6-8 pp.]. Available from: [http://www.sumscorp.com/img/file/2001\\_Syntactic\\_and\\_Semantic\\_Interoperability.pdf](http://www.sumscorp.com/img/file/2001_Syntactic_and_Semantic_Interoperability.pdf).
18. Jasper R UM. A framework for understanding and classifying ontology applications. *Proceedings of the IJCAI99 Workshop on Ontologies and Problem-Solving Methods (KRR5)*. 1999:11-2.
19. De Carvalho Moura A MCM, Barreto C. A survey on metadata for describing and retrieving Internet resources. *World Wide Web* 1998; 1: 221-40.
20. Commission(ISO/IEC) IOFSatIE. Information technology Metadata registries (MDR) Part 3: Registry metamodel and basic attributes. ISO/IEC 11179-3:2003(E). Geneva: International Organization for Standardization; 2011.
21. WG2 IOFSatIECIIJS. ISO/IEC 11179, Information Technology Metadata registries (MDR). 2009.
22. WG2 IOFSatIECIIJS. ISO/IEC 14957, Information Technology Notation of Format for Data Elements. 1999.
23. WG2 IOFSatIECIIJS. ISO/IEC 19763, Information Technology Metamodel Framework for Interoperability (MFI). 2011.
24. WG2 IOFSatIECIIJS. ISO/IEC 20943, Information Technology Procedures for Achieving Metadata Registry Content Consistency. 2003.
25. WG2 IOFSatIECIIJS. ISO/IEC 20944, Information technology Metadata Registry Interoperability and Bindings (MDRIB). 2007.
26. WG2 IOFSatIECIIJS. ISO/IEC 24706 Information Technology Metadata for technical standards and specifications documents. 2005.
27. WG2 IOFSatIECIIJS. ISO/TS 15000-5:2005 Electronic Business Extensible Markup Language (eXML) -- Part 5: eXML Core Components Technical Specification, Version 2.01(ebCCTS). 2005.
28. Moss LT, Atre S. Business intelligence roadmap : the complete project lifecycle for decision-support applications. Boston, MA: Addison-Wesley; 2003. xxxii, 543.
29. Marco D JM. Universal Metadata Models - Timely, practical, reliable: John Wiley & Sons; 2004.



## S U M M A R Y

### CREATING A EUROPEAN REGISTRY OF PATIENT REGISTRIES – A SERVICE ORIENTED APPROACH

V. PAJIĆ, I. PRISTAŠ and M. MEGLIĆ

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

Healthcare registries in European countries are producing a large amount of data that are difficult to share and which, for the lack of interoperability, do not meet the real needs of data users, i.e. various groups of researchers, professionals and patients. Also, data gathered from healthcare registries are usually considered as isolated islands of information, which makes the task of approaching these data an arduous one. The suggested solution to these problems lies in the service approach to health registries and the data contained within them. Applying the service approach to registries, the healthcare data can escape the narrow confines of health registries in which they reside by transforming them into packages of predefined services in accordance with the end-user needs, which introduces the concept of metadata registries as service catalogues. Such a model of a service-oriented metadata registry as a catalog of services is discussed here as a real possibility and a dire need. The purpose of such a metadata registry is the collection of relevant data from the service provider and delivery of a predefined and reusable set of services to the service consumer. Interoperability thus achieved transcends the traditional problems of data exchange because it comes to grips with the services intended for and defined by the end-user, and not relying solely on data as a final deliverable. At the European Union level, such a metadata registry is currently under development, with the working title PARENT (Patient Registry Initiative) 'Registry of registries'. The mission of this metadata registry is to combine all the relevant European patient registries into such a service-oriented model.

*Key words:* service-oriented architecture, patient registry interoperability, standards, registry cross-border benchmarking, business process management in healthcare

# LIJEČENJE GASTROINTESTINALNIH SIMPTOMA U PALIJATIVNOJ SKRBI

JASNA ČERKEZ HABEK

*Klinika za unutrašnje bolesti, Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb, Hrvatska*

U ovom preglednom radu naveden je pristup u palijativnoj skrbi s najčešćim gastrointestinalnim simptomima koje prate bolesnika s terminalnom malignom bolešću: mučnina, povraćanje, proljev, opstipacija, konstipacija, sindrom kaheksija-anoreksija. Uz etiopatogenetske mehanizme nastanka navedenih simptoma i holistički pristup bolesniku u terminalnom razdoblju života navedeni su terapijski postupnici u rješavanju gastrointestinalnih smetnji.

*Ključne riječi:* gastrointestinalni simptomi, liječenje, palijativna skrb

*Adresa za dopisivanje:* Prof. dr. sc. Jasna Čerkez Habek, dr. med.  
Klinika za unutrašnje bolesti Kliničke bolnice "Sveti Duh"  
Sveti Duh 64  
10000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: jasna.habek@gmail.com

## UVOD

Zadnjih desetljeća u svijetu, a u posljednje vrijeme i u nas, palijativna skrb bolesnika oboljelih od malignih bolesti u terminalnim fazama zahvaća sve struke koje se bave s onkološkim bolesnicima. Holistički pristup teškom bolesniku i obitelji zahtijeva dobar odnos i empatiju sa zdravstvenim osobljem (obiteljski liječnik, sestrištva skrb, specijalistička skrb u bolnicama), sa socijalnom službom i svećenstvom, što su sastavnice palijativne medicine. Simptomi raznih zahvaćenih organa i organskih sustava malignom bolešću onemogućavaju kvalitetu života i otežavaju ionako teško stanje teško bolesnog ili umirućeg bolesnika.

Bolesnici u terminalnoj fazi maligne bolesti među najčešćim simptomima od strane gastrointestinalnog sustava ističu mučninu, povraćanje i gadljivost prema hrani, a navedene smetnje nerijetko vode do anoreksije i kaheksije. S druge strane, praktički svi pacijenti kojima treba palijativna skrb, a ne samo pacijenti s malignomima, često se žale na proljev i/ili opstipaciju.

U preglednom radu je opisana etiologija navedenih simptoma te optimalni terapijski pristup u palijativnoj skrbi bolesnika s najčešćim gastrointestinalnim simptomima.

## MUČNINA I POVRAĆANJE

*Mučnina* je subjektivna, neugodna senzacija u stražnjem dijelu grla ili epigastriju, koja može, ali i ne mora dovesti do povraćanja. Često je praćena i aktivacijom autonomnog živčanog sustava u obliku preznojava hladnim znojem, bljedoćom i tahikardijom. Povezana je i gastričnom stazom, neugodnim okusima i mirisima te strahom ili anksioznošću.

*Povraćanje* je naglo, snažno izbacivanje želučanog sadržaja na usta zbog snažne kontrakcije dijafragme, prsnog koša i mišića prednje trbušne stijenke. Dovodi do distresa i zaduhe, posebice u pacijenata koji su već oslabljeni dugom, neizlječivom bolesti. Ponekad pacijenti imaju samo pokušaj povraćanja, odnosno, imaju nagon na povraćanje, ali bez izbacivanja sadržaja. Povraćanje se može objektivizirati, za razliku od mučnine koja je subjektivna.

Etiopatogeneza navedenih poremećaja je složena, ali bez obzira na složeni etiopatogenetski mehanizam, glavni zadatak je aktivno smanjiti simptome i time značajno pridonijeti kvaliteti života i u onih bolesnika čiju bolest ne možemo izliječiti. Glavni razlozi mučnine i povraćanja u palijativnog bolesnika prikazani su tablici 1 (1).

Tablica 1.  
Učestali uzroci mučnine i povraćanja u palijativnoj skrbi

Toksični/metabolički	Poremećaj visceralnih organa	Uzroci od strane središnjega živčevlja
Lijekovi	Opstrukcija	Povećani intrakranijski tlak
Kemoterapija	Izlaznog dijela želuca	Malignomi
Opioidi	Tankog crijeva	Krvarenje
NSAR, aspirin	Žučnog/pankreatičnog voda	Kranijska radijacija
Digitalis	Konstipacija	Apsces
Željezo	Gastropareza	Vestibularni
Antibiotici	Inflamacija/iritacija	Učinak lijekova
Teofilin	NSAID	Labirintitis
i drugi lijekovi	Kemoterapija (direktan utjecaj na probavni sustav)	Anksioznost
Zatjenje organa	Zračenje	
Bubrezi, jetra	Gastritis	
Metabolički	Gastroenteritis	
Hiperkalcemija	Hepatitis	
Hiponatremija	Kolecistitis	
Ketoacidoza	Pankreatitis	
Otrovanje	Tumori GI sustava i toraksa	

Postoje četiri osnovna puta koja dovode impulse u centar za povraćanje koji se nalazi u stražnjem dijelu retikularne tvari produljene moždine. Centar sadrži više različitih receptora: 5HT<sub>3</sub> (serotoninergički), H<sub>1</sub> (histaminski), D<sub>2</sub> (dopaminski), M (muskarinski), NK<sub>1</sub> (neurokinin 1)(2). Prvi put povezuje centar za povraćanje s vestibularnim aparatom koji je odgovoran za mučninu u vožnji, drugi put ide od cerebralnog korteksa i limbičkog sustava, a izaziva povraćanje kod povećanog intrakranijskog tlaka i naučenih asocijacija, a treći put ide od kemoreceptorne zone okidanja (*trigger*) koja se nalazi također u produljenoj moždini, aktiviraju je kemikalije iz krvi i centralni živčani sustav, a sadrži receptore 5 HT<sub>3</sub>, D<sub>2</sub> i NK<sub>1</sub>. I konačno, put od gastrointestinalnog sustava, čija direktna kompresija preko receptora 5HT i NK<sub>1</sub> dovodi do povraćanja. Navedeno je izuzetno važno za pravilan i individualan odabir terapije, a najučinkovitiji antiemetici djeluju na više razina prijenosa signala.

Mučnina i povraćanje su najčešće prijavljene nuspojave na kemoterapeutike (3) i značajno smanjuju kvalitetu života pacijenata, doprinose neredovitom uzimanju druge medikamentne terapije i povećavaju anoreksiju i kaheksiju. Poznato da je da će simptomi biti jače izraženi u žena i mlađih pacijenata (do 65 godina) uspoređujući kemoterapije sličnog emetičkog učinka (4). Često su mučnina i povraćanje težak terapijski problem, ali uz pravilnu prehranu i konzervativnu terapiju navedeni se simptomi mogu značajno ublažiti.

#### KLINIČKI PRISTUP KOD MUČNINE I POVRAĆANJA

Detaljan uvid u povijest bolesti i određivanje proširenosti osnovne bolesti, poznavanje dosadašnjih terapijskih protokola i kirurških zahvata, spoznaja o medikamentnoj terapiji koju pacijent sada uzima, omogućava lakše određivanje etiologije mučnine i povraćanja. Bitan je podatak o trajanju povraćanja, učestalosti javljanja, sposobnosti zadržavanja tekućine i gubitcima na tjelesnoj težini. Pregledom i dodatnom obradom potrebno je isključiti anatomske uzroke povraćanja. Dobiveni podatci usmjeravaju nas prema uzroku povraćanja, a terapiju usmjeravamo prema njegovu otklanjanju. Povraćanje velikog volumena nakon čega se smanji osjećaj mučnine ukazuje na opstrukciju crijeva ili izlaznog dijela želuca. Promjene mentalne funkcije (dezorijentiranost, pospanost, koma) često su posljedica cerebralnih metastaza, hiperkalcijemije ili uremije. Smanjena peristaltika crijeva ukazuje na konstipaciju, a distendirani abdomen na moguću veću količinu ascitesa koju je potrebno evakuirati. Hiperkalcijemiju je potrebno liječiti rehidracijom i bisfosfonatima, a infekcije antimikrobnim lijekovima. Nadražaj želuca treba ublažiti prekidom NSAR i u terapiju uvesti inhibitore protonske pumpe. Anksiolitici su korisni kod anksioznih pacijenata. Reverzibilne uzroke povraćanja nužno je ciljano liječiti (5) za što je kod nekih pacijenata potreban kirurški zahvat ili ugradnja prenosnica ili potpornica (*stentova*) i time se barem na neko vrijeme rješava problem opstrukcije probavne cijevi. Mučninu možemo liječiti peroralnim lijekovima, ali kod teških oblika mučnine (supkutani, rektalni) nužni su alternativni putevi. Perzistentna mučnina smanjuje gastrično

pražnjenje i time smanji resorpciju peroralno uzetog lijeka, što valja imati na umu kod izbora lijeka i načina njegove primjene.

*Antiemetici* koji djeluju na centar za povraćanje, djeluju neovisno o uzroku povraćanja, za razliku od lijekova koji djeluju u kemoreceptornoj zoni okidanja i sprječavaju povraćanja koja su posljedica toksina (uremija, nakon primjene digitalisa, morfina...). Primjena antiemetika je opravdana i poželjna u slučajevima u kojima nije moguće drugačije prekinuti uzrok povraćanja. Biramo ih prema uzroku i tipu simptoma, a za adekvatno zbrinjavanje simptoma često su potrebne njihove kombinacije.

#### *Antagonisti dopamina*

- *Metoklopramid* (*Reglan*®, *Metopran*®) antagonist je dopaminskih receptora u kemoreceptornoj zoni okidanja i povisuje prag podražljivosti i osjetljivosti te ga ubrajamo u prvu liniju antiemetika. Periferno djeluje na glatke mišićne stanice i povećava tonus donjeg ezofagealnog sfinktera, relaksira antrum, pilorus i bulbus duodenuma, pa stoga povećava peristaltiku i pražnjenje gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava. Kod većih doza potreban je oprez, jer može izazvati agitiranost pacijenta i pojavu ekstrapiramidnih nuspojava (tortikolis, facijalni spazmi...), posebice kod žena.

*Indikacija:* uz citostatsku terapiju (20-30 minuta prije terapije) za blaga do srednje teška povraćanja, smanjenje kronične mučnine.

*Kontraindikacija:* potpuna crijevna opstrukcija, perforacija probavnoga sustava, feokromocitom (hipertenzivna kriza), epilepsija (može povećati broj i jačinu epileptičnih udara). *Doziranje:* *per os* 5-10 mg/6 sati; intravenski 2-4 mg/kg u infuziju 15 minuta terapije kemoterapije, zatim 3-5 mg/kg u infuziji/ 8-12 sati.

*Domperidon* je dopaminergički antagonist čije je djelovanje slično metoklopramidu, ali bez centralnih nuspojava jer ne prelazi krvno-moždanu barijeru. U cijelosti se metabolizira u jetri.

Dobar je izbor ako pacijent ne podnosi metoklopramid. *Doziranje:* *per os* 10-40 mg 3-4x dnevno; intravenski bolus do 50 mg. Nuspojave: kod intravenske primjene ako je bolus veći od 50 mg moguće su maligne ventrikularne aritmije. Nije dostupan u našoj zemlji (1).

- *Haloperidol* (*Haldol*®) je također dopaminergički antagonist, neuroleptik, koji je potentni centralni antiemetik, veoma je koristan kod mučnina induciranih opioidnom terapijom, hiperkalcijemijom ili renalnom

insuficijencijom. Njegova prednost je mogućnost supkutane terapije. Ubrajamo ga također u prvu liniju antiemetika (6).

#### *Antagonisti serotonina*

Lijekovi ove skupine su antagonisti serotoninskih 5HT<sub>3</sub>-receptora koji se između ostalog nalaze i u centru za povraćanje i u kemoreceptornoj zoni okidanja pa su stoga izrazito potentni antiemetici. U prilogu su navedeni dostupni lijekovi u našoj zemlji na osnovnoj listi lijekova, uz organičenje korištenja samo za suzbijanje povraćanja uzrokovanog emetogenim lijekovima. Visoka selektivnost za 5HT<sub>3</sub>-receptore razlog je manjeg broja i slabijih nuspojava a uz jednak ili bolji antiemetički učinak u odnosu na ostale lijekove. Lijek su izbora za akutna povraćanja uz kemoterapiju, posebice uz citostatike s visokim emetogenim potencijalom kod mlađih osoba, povraćanja kod radioterapije i kod povraćanja nakon kirurških zahvata.

- *Ondansetron* (*Setron*®, *Zofran*®, *Odanzetron Kabi*®, *Odantor*®) se nakon peroralne primjene brzo resorbira, u potpunosti se izlučuje iz bubrega kao neaktivni metabolit. Iako se pokazao kao odličan akutan antiemetik, u kroničnoj terapiji nema opravdanja zbog niske učinkovitosti u odnosu na trošak. Najčešće nuspojave jesu konstipacija i glavobolja, rjeđe proljev, štucavica, crvenilo lica.

*Doziranje:* intravenski 8 mg neposredno prije kemoterapije, *per os*: 8 mg 2 sata prije kemoterapije i još 8 mg 12 sati kasnije. Kod dugotrajne mučnine 8 mg dva puta do najviše 5 dana od kure citostatskog liječenja.

- *Tropisetron* je siguran u primjeni kod pacijenta s renalnom i hepatalnom insuficijencijom i nema potrebe za redukcijom navedene doze lijeka. Opres kod pacijenata s arterijskom hipertenzijom i poremećajem srčanog ritma, posebice kod pacijenata s produljenim QT intervalom. Nuspojave su konstipacija, proljev, bolovi u trbuhu, bradikardija, kolaps, sinkopa.

*Doziranje:* neposredno prije kemoterapije intravenski 5 mg, nakon čega slijedi peroralna kura od 5 mg do maksimalno 6 dana. Terapija se uzima odmah ujutro, jedan sat prije uzimanja hrane.

- *Granisetron* (*Kytril*®, *Granisetron Kabi*®, *Navoban*®) se najvećim dijelom metabolizira i izlučuje jetrom, a oko 20 % nemetaboliziranog lijeka izlučuje se bubrezima. Hrana ne smanjuje bioraspoloživost lijeka uzetog *per os*. Nema potrebe smanjivati doze lijeka kod hepatalne ili renalne insuficijencije. Nuspojave su glavobolja, opstipacije, osip, prolazni porast transaminaza.

Doziranje: intravenski 3 mg neposredno prije početka kemoterapije, ili 2x1 mg *per os*.

- *Palonosetron (Aloxi®)* je potentan antiemetik, uz potreban oprez pri njegovoj primjeni jer može produžiti QT interval, posebice u pacijenta s hipokalijemijom, hipomagnezijemijom, pacijenta s kongenitalnim QT sindromom i ako pacijenti uzimaju još neku terapiju koja također produljuje QT interval.

Doziranje: intravenski 250 µg jednokratni bolus 30 minuta prije početka kemoterapije, uz vrijeme injiciranja od 30 sekundi.

## DRUGI ANTIEMETICI

- *Apripitant (Emend®)* je antagonist NK1 receptora i indiciran je za liječenje povraćanja koje je posljedica kemoterapije. Moguće nuspojave su glavobolje, probavne smetnje, štucavica, porast transaminaza.

Doziranje: *per os* 125 mg 1 sat prije početka kemoterapije, te 80 mg *caps* svako jutro slijedeća dva dana nakon kemoterapije. Moguća kombinacija s antagonistima serotonina ili deksametazonom.

- *Tietilperazin (Torecan®)* je fenotiazid koji djeluje na medulu oblongatu i na dio korteksa koji regulira i usklađuje podražaje iz organa za ravnotežu u unutrašnjem uhu. Indiciran je za liječenje povraćanja nakon kirurških zahvata, kemoterapije i zračenja, povraćanja zbog uremije ili povećanog intrakranijskog tlaka i kinetoza. Rijetke opisane nuspojave jesu maligni neuroleptički sindrom, hipotenzija, nehotični tjelesni pokret kod duljeg uzimanja lijeka. Terapiju treba ograničiti na 2 mjeseca uz oprez pri upravljanju motornim vozilima.

Doziranje: 1 čepić dnevno, maksimalno doza do 3 čepića dnevno, u akutnim slučajevima 1 amp i. m. iznimno i. v.

- *Kortikosteroidi* imaju slabi centralni antiemetički učinak, ali djeluju sinergistički s antagonistima serotonina i metoklopramidom, stoga se ponekad dodaju u terapiju uz navedene lijekove. Počinje se dozom 20 mg deksametazona polagano intravenski, neposredno prije primjene citostatika, a kasnije se nastavlja s peroralnom primjenom lijeka 2-4 mg 3x/dan 3-5 dana. Značajan je njihov antiemetički učinak u pacijenata s visokim intrakranijskim tlakom i metastazama jetre.

- *Benzodiazepine (lorazepam, Lorsilan®)* ima smisla dodati u terapiji samo kod anksioznih pacijenata (7).

*Nemedikamentna terapija i prehrana* su izrazito važne kod teških, kroničnih bolesnika koji pate od mučnine i povraćanja. Sestrinska skrb od neizmjernog je značenja: bolesnicima je potrebno osigurati uvjete u kojima imaju mir, uredno i čisto okruženje, bez jakih mirisa, dalje od mjesta gdje se sprema hrana; redovito treba prozračivati prostoriju u kojoj osoba boravi; ako ima rana ili dekubitusa, stoma, ulceracija, treba ih redovito previjati, držati čistima i suhima kako bi se izbjeglo širenje neugodnih mirisa; važna je redovita higijena usne šupljine, redovito pranje zubi, liječenje mogućih gljivičnih infekcija usta, ispiranje usta čajem od kadulje ili kamilice u koji se može dodati *hexetidinum*.

Pristup prehrani mora biti individualan i kod svakog pacijenta treba izbjegavati onu hranu koja izaziva gađenje ili mučninu, a ako obitelj može, potrebno je pripremati onu vrstu hrane koju pacijent voli i može konzumirati. Bolje je hranu raspodijeliti u češće, manje obroke, nego im ponuditi obrok s puno hrane na tanjuru, što će odmah izazvati gađenje. Prehrana prilagođena stanju može dovesti do prolaznog oporavka i probuditi apetit, i nije veliko iznenađenje ako pacijent koji obrok odbije. Treba mu s istom pažnjom pripremiti sljedeći obrok. Hrana mora biti zagrijana po želji pacijenta, a njena konzistencija se prilagođava mogućnostima žvakanja i gutanja. Higijenski i estetski uvjeti posluživanja hrane su imperativ kako u kućnim uvjetima tako i u bolnicama. Nažalost, navedeno još nemamo postignuto u svim bolnicama (8). Nikada ne treba pacijenta prisiljavati na jelo, već ga samo pokušati humano nuditi da uzme pokoji zalogaj ili gutljaj pića. S obzirom da ne mogu unositi sve potrebne vitamine i minerale u organizam putem normalne prehrane, potrebno je uzimati suplemente prehrani. Nužna je podrška, razumijevanje i angažman obitelji i svog medicinskog osoblja uključenog u palijativno liječenje (9).

Od komplementarnih metoda liječenja stoje na raspolaganju masaže, TENS i akupunktura (10). U zapadnim zemljama razvijena je i pomoć herbalne medicine, aromaterapije, muzikoterapije, progresivna relaksacija mišića i slične metode koje čine život umirućem pacijentu barem djelomično i kratkotrajno ugodnijim (11).

## SINDROM KAHEKSIJA-ANOREKSIJA

Sindrom kaheksija/anoreksija je kompleksni metabolički poremećaj koji je česti pratitelj malignih bolesti, ali i nekih drugih bolesti koje zahtijevaju palijativnu skrb (na primjer, demencija) (12). Kaheksiju definiramo kao gubitak tjelesne težine koji uključuje i gubitak masnog i mišićnog tkiva zbog promjena u metabolizmu koji su inducirani citokinima, a izlučuju ih tumorske stanice uz poticanje upalne aktivnosti u organizmu.



Kaheksiju mogu prouzročiti i kronične upalne bolesti, AIDS, srčano zatajenje, reumatoidni artritis, kronični opstruktivni bronhitis i druge bolesti. Tjelesno propadanje onkoloških bolesnika nazivamo *sindromom tumorske kaheksije*. Anoreksija označava gubitak apetita, a zamijećena je u preko polovice bolesnika koji zahtijevaju palijativnu skrb.

Gubitak tjelesne težine najveći je u zadnjim mjesecima života, a stupanj tumorske kaheksije značajno utječe na proces liječenja bolesnika i stopu preživljenja. Procjenjuje se da se kaheksija pojavljuje u otprilike 50 % i da je uzrok smrti 20 % onkoloških bolesnika. Kaheksija je neovisan loš prognostički pokazatelj u onkoloških bolesnika povezan s kraćim preživljavanjem bolesnika, smanjuje korisnost od kirurškog zahvata ili medikamentne terapije, smanjuje tumorski odgovor na kemoterapiju, povećava kemoterapijom povezanu toksičnost organizma i smanjuje kvalitetu života. Cilj liječenja je stabilizacija kaheksije i sprječavanje ili odgađanje daljeg propadanja organizma, međutim, trenutno nema pojedinačne ili kombinirane strategije koja je uspješna kod svih pacijenata (13).

Nažalost, u sindromu tumorske kaheksije standardnom nutritivnom potporom nije moguće zaustaviti tjelesno propadanje. Brojne studije su pokazale da pacijenti imaju korist od kombinacije enteralne prehrane i terapije *megestrol acetatom* uz povišeni unos eikoze-pentaenske kiseline (jedna od omega 3 masnih kiselina) u trajanju od 8 tjedana (14).

- *Megestrol acetat* je sintetski derivat ženskog spolnog hormona - progesterona. Indiciran je za liječenje neobjašnjivog gubitka tjelesne težine pacijenta s malignom bolesti, a kod nekih tumora zaustavlja njihov daljnji rast. Sam patofiziološki mehanizam navedenog još je uvijek nejasan, a smatra se da lijek mijenja hormonske uvjete u kojima se tumor razvija i tako tumor postane inaktivan na proteine i hormone oko njega koji su do tada poticali njegov rast. Lijek, nažalost, nije samo selektivan za tumorske stanice, nego uništava i zdrave. Nije posve jasan ni utjecaj lijeka na prekid gubitka tjelesne težine. Smatra se da dolazi nekih promjena u metabolizmu masti. Neke nuspojave liječenja *megestrolom* jesu Cushingov sindrom (rijetko), gubitak menstruacije, razvoj šećerne bolesti, osteoporozе, sklonost infekcijama. Doza za liječenje anoreksije i kaheksije: 400-800 mg ujutro u jednokratnoj dozi.

- *Metoklopramid* se zbog svojih prokinetičkih svojstava i ubrzanog pražnjenja gornjeg dijela probavne cijevi često daje u terapiji sindroma kaheksija-anoreksija. Daje se pacijentima 30 minuta prije jela u dozi 10-20 mg ili u obliku kontinuirane supkutane infuzije 30-80 mg/dan.

- *Kortikosteroidi* smanjuju osjećaj opće slabosti i anoreksiju, ali nažalost taj osjećaj je uglavnom subjektivan i ne dovodi do značajnijeg poboljšanja u unosu hrane i nutritivnog statusa. Opisani učinak je kratkotrajan, traje obično 3-4 tjedna, ali ipak omogućuje barem privremeno olakšanje tegobe i jako teškim bolesnicima. Mogu se koristiti *deksametazon*, *metilpredizolon*, *prednizolon* i *hidrokortizon* u dozi koja je ekvivalent 40 mg prednizolona (15).

Malnutricija zahtijeva individualan pristup, a njen razmjer dovoljno naglašava podatak da je čak 40-80 % pacijenata s malignom bolešću pothranjeno, a to je zapravo simptom koji od svih drugih simptoma u terminalnog bolesnika ostaje najčešće nedijagnosticiran i neliječen. Procjena nutritivnog statusa definirana je smjernicama A.S.P.E.N. koje sadrže cjeloviti pristup dijagnosticiranju problem malnutricije (16). Za adekvatnu procjenu nutritivnog statusa potrebno je kombinirati sljedeće metode: dobro poznavanje anamneze, fizikalni pregled s antropometrijskim mjerenjima i laboratorijskim nalazima i na temelju dobivenih podataka odlučuje se o potrebi za nutritivskom intervencijom. Pri procjeni stanja uhranjenosti služimo se različitim indeksima (13). U prethospitalnoj fazi često je korišten *Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)*, dok je u bolničkim uvjetima često u upotrebi *Nutritional Risk Screening (NSR 2002)*, a kod starijih osoba upotrebljava se *Mini Nutritional Assessment (MNA)* Osim ovih postoje još mnogi drugi: *Birmingham Nutrition Risk Score*, *Malnutrition Screening Tool*, *Malnutrition Universal Screening Tool*, *Maastricht Tool*, *Nutrition Risk Classification*. Na osnovi dobivenih vrijednosti dobiva se uvid u uhranjenost pacijenta i odlučuje o optimalnom načinu prehrane i potrebi uvođenja enteralne ili parenteralne prehrane. Potrebne su periodične re-evaluacije nutritivnog statusa i po potrebi modifikacija terapije (17).

*Enteralna prehrana* podrazumijeva unos hrane i/ili komercijalnih nutritivnih otopina ponajprije putem sonde u želudac ili početni dio tankoga crijeva. Pravilo je da kod svih pacijenata kod kojih je probavni sustav koliko toliko očuvan i sposoban za digestiju, apsorpciju i ekskreciju crijevnog sadržaja treba koristiti probavni sustav, jer su nutrijenti u probavnome sustavu trofični čimbenici koji održavaju crijevnu sluznicom zdravom, štite je od infekcija i sprječavaju atrofiju apsorpcijske površine crijeva. Za navedeno koristimo nazogastrične sonde, nazojejunalne sonde u bolničkim uvjetima, a zahvaljujući formiranju gastrostoma, jejunostoma, faringostoma ili ezofagostoma, enteralnu prehranu pacijenti koriste i u kućnim uvjetima, čime se značajno popravljaju njihovo zadovoljstvo. Enteralna prehrana poboljšava nutritivski status, ali samo uz minimalan učinak na kaheksiju (18).

Hrana koju pacijentu dajemo putem sonde može biti pripremljena u kući u izmiješanom, kašastom obliku ili se mogu koristiti gotovi enteralni pripravci ili kombinacija navedenog. Hrana koja se priprema u kući mora sadržavati sve potrebne mikro- i makronutrijente te mora imati adekvatnu energetska vrijednost. Od općih formula za enteralnu prehranu danas se koriste polimerne otopine (intaktni proteini, polimeri ugljikohidrata i neprobavljivi polisaharidi bogati biljnim vlaknima) koji sadrže proteine 12-20 %, masti do 40 % i ugljikohidrate 40-60 %. Jeftine su, a kod unosa 1.500-2.000 kcal sadržavaju sve potrebne elemente.

Za pacijente s maldigestijom i malapsorpcijom (sindrom kratkog crijeva, insuficijencija pankreasa) koriste se elementarne (bazične) dijetete koje sadržavaju već razgrađene elemente kao što su aminokiseline ili peptidi, masti triglicerida u obliku dugih lanaca ili srednje dugih lanaca, ugljikohidrate hidrolizirane do škroba ili glukoze. Mana su im loša organoleptička svojstva, izazivaju osmotski proljev i skupi su. Postoje i dijetete za posebne namjene odnosno otopine za specifične metaboličke potrebe. Istražuje se značenje dodatka enteralnoj prehrani kao što su: glutamin, višestruko nezasićene masne kiseline, prebiotici i probiotici za koje se smatra da mogu mijenjati toksični učinak onkološke terapije na gastrointestinalni sustav (19). Opće upute o enteralnoj prehrani sadržane su u tablici 2 (20).

Enteralni pripravci se primjenjuju na sljedeći način: bolus više puta na dan do maksimalno 400 mL putem štrcaljke ili polaganim kapanjem iz plastičnog kontejnera koristeći silu teže. Pacijent sjedi ili je naslonjen pod 45 stupnjeva kako bi se prevenirao refluks sadržaja i njegova aspiracija. Ako je vršak sonde u tankom

crijevu, bolje je davati hranu iz plastičnog spremnika putem pumpe, jer se time prevenira *dumping* sindrom i distenzija crijeva.

Komplikacije enteralne prehrane su: krvarenja, perforacija, loš položaj sonde, ulazak u traheju, ozljeda stome i njena infekcija, iritacija, krvarenje, savijanje sonde i njeno zapetljavanje ili začepljenje. Aspiracija sadržaja u pluća pojavljuje se u čak 17-32 % što je najčešća, najopasnija i najneugodnija komplikacija! Rijeko se aspiracije vide kod pacijenata koji imaju imanju stomu; uglavnom se to dešava pacijentima koji imaju postavljene sonde. Proljev se javi u 5-30 %. Tada je potrebno preispitati indikaciju za enteralnu prehranu, smanjiti brzinu infundiranja, provjeriti osmolarnost otopine i provjeriti koje lijekove još pacijent uzima (antibiotici i antacidi). Nadalje, u 15 % pacijenata može se javiti opstipacija i zagađenje sonde bakterijama, rijetko je moguća i sepsa.

*Parenteralna prehrana* je nadoknada vode, elektrolita, energetskih supstrata (glukoze, aminokiselina i triglicerida) i drugih mikronutrijenata krvožilnim putem. S obzirom na agresivnost terapije i moguće komplikacije rezervirana je samo za one pacijente za koje nema drugog izbora i čim je moguće treba se pokušati vratiti na enteralnu prehranu i /ili hranjenju na usta (20). Međutim, postoje pacijenti čiji je očekivani životni vijek dulji od tri mjeseca, a zbog promjena na gastrointestinalnom sustavu nije moguće planirati povratak na enteralnu prehranu (intestinalna opstrukcija, fistule i sl.) i kod njih je potrebno razmotriti produženu totalnu enteralnu prehranu (21). Opće smjernice o korištenju parenteralne prehrane sažete su u tablici 3 (20).

Tablica 2.

*Opće upute o enteralnoj prehrani bolesnika s malignom bolesti*

Predmet	Preporuka
Općenito	Nutricijska nadoknada kod malignih bolesnika treba se provoditi učestalo, čim se ustanovi nutritivni deficit
Indikacije	Nema podataka da enteralna prehrana pospješuje rast tumora, stoga je nutritivna potpora potrebna: a) čim se pojavi nutritivni deficit; b) ako bolesnik neće biti sposoban unositi hranu više od 7 dana c) ako bolesnik nema adekvatan unos hrane (ako unosi hrane za manje od 60% potrebe energije tijekom 10 dana) Potrebno je nadoknaditi razliku energije od onoga što pacijent trenutno unosi od izračunatih stvarnih potreba.
Preoperativno	Pacijenti sa značajnom malnutricijom imaju korist od nutritivne potpore u trajanju 10-14 dana prije kirurškog zahvata, čak i ako to znači njeno odgađanje
Tijekom radioterapije	Pojačani unos prevenira terapijom povezani gubitak na tjelesnoj težini i smanjuje potrebu prekidanja terapije
Tijekom kemoterapije	Rutinska enteralna nutritivna potpora nije pokazala bolji odgovor tumora na kemoterapiju i nije smanjila nuspojave terapije, stoga se ne smatra korisnom
Tijekom transplantacije koštane srži	Rutinska upotreba se ne preporuča

Tablica 3.

Upotreba potpune parenteralne prehrane u terminalnog bolesnika

Predmet	Preporuka
Općenito	Procjena nutritivnog statusa kod svih pacijenata s malignom bolešću je nužna odmah pri postavljenju dijagnoze i potrebno je ponavljati procjenu uhranjenosti na svakoj viziti kako bi se pravodobno započelo nutritivnu intervenciju
Indikacije	Totalna energetska dnevna potreba onkološkog bolesnika iznosi oko 20–25 kcal/kg/dan za hospitalizirane i 25–30 kcal/kg/dan za ambulantne bolesnike. Cilj potpune parenteralne prehrane je poboljšanje funkcije i ishoda bolesti pomoću: prevencije i liječenja pothranjenosti/kaheksije povećavanjem <i>compliance</i> za antitumorsku terapiju kontrolom nekih neželjenih događaja zbog onkološke terapije povećavanjem kvalitete života
Preporuča se kod	Teškog mukozitisa Teškog radijacijskog enteritisa Neadekvatnog unosa hrane (manje od 60% potrebne energije preko 10 dana) U bolestima sa sistemskim upalnim odgovorom potrebna je najprije medikamentna modulacija sistemskog odgovora; u protivnom je nemoguć anabolizam proteina
Preoperativna upotreba	Preporuča se samo kod pothranjenih bolesnika u kojih nije moguća enteralna prehrana
Kod kemoterapije i radioterapije	Ne preporuča se rutinska upotreba

## PROLJEV

Proljev je klinički sindrom karakteriziran povećanom likvidnošću stolice uz porast dnevne mase stolice preko 200 g i povećanjem broja stolica (na više od 3 dnevno) uz osjećaj urgentnosti pražnjenja. U pacijenta s malignom bolesti uzroci proljeva mogu biti u polivalentnoj medikamentnoj terapiji (laksativi, antibiotici, antacidi, nesteroidni antireumatci - posebice indometacin i diklofenak, sirupi s disaharidima). Drugi uzroci su česte opstrukcije gastrointestinalnog sustava tumorskom masom ili stolicom. Sindrom malapsorpcije kod karcinoma gušterače, resekcije ileuma, gastrektomija i zračenja također izaziva proljev (22). Kod HIV pozitivnih pacijenta, proljevi mogu biti infektivne geneze (*Cryptosporidia*, *Giardia lamblia*, *Entameba histolytica*, *Cytomegalovirus*).

Pri pregledu pacijenta treba posebno obraditi pažnju na prehranu, lijekove, laksative ako ih je uzimao, stupnju bolesti, kirurškim zahvatima, provedenom zračenju, učestalosti stolica i njihovoj količini. Obvezan je detaljan pregled trbuha i digitorektalni pregled pri čemu je potrebno imati na umu moguću djelomičnu opstrukciju crijeva i činjenicu da i pacijenti u terminalnoj fazi bolesti mogu dobiti infektivni proljev.

Terapija se provodi simptomatski, najvažnija je dobra rehidracija *per os* ako je moguće, u drugim slučajevima parenteralno (23). Od prehrane je dozvoljen čaj, krekeri uz izbjegavanje mlijeka i drugih proizvoda s laktulozom. Simptome proljeva olakšava kombinacija adsorbenta kaolina i pektina, ali oni mogu interferirati s apsorpcijom pojedinih lijekova. Antibiotici se propisuju kod dokazanih infektivnih proljeva, posebice su važni ako se liječi enteritis uzrokovan *Clostridium difficile*, a bizmut odlično smiruje simptome kod proljeva

izazvanih enterotoksinom *Escherichia coli*. Loperamid (*Seldiar*®) je snažni opioidni antidijaroik, derivat je haloperidola, vezanjem na opioidne receptore crijeva smanjuje peristaltiku i smanjuje gubitak vode i elektrolita (24). Kontraindiciran je kod infektivnih proljeva i kod upalnih bolesti crijeva te kod ileusa. Inicijalna doza je 4 mg s titracijom doze lijeka za još 2 mg nakon svake stolice, a maksimalna preporučena dnevna doza je 16 mg/dan. Loperamid ima manje sistemskih nuspojava od kodeina, koji je parcijalni morfinski agonist, a koji se također može primijeniti kod akutnog ili kroničnog proljeva u dozi 10-50 mg svakih 4 sata. Kodein je kontraindiciran kod pseudomembranoznog kolitisa.

Kod proljeva koji su posljedica zračenja preporuča se acetyl-salicilna kiselina ili prednizolonske klizme, kao i kolestiramin uz dodatak psiliuma. Kod malapsorpcije supstituiraju se enzimi pankreasa. Oktreotid značajno smanjuje sekrecijski proljev kod HIV pozitivnih pacijenata (25).

## OPSTIPACIJA I KONSTIPACIJA

*Opstipacija* je odsutnost spontane stolica, a *konstipacija* podrazumijeva rijetke, tvrde, suhe stolice malenog volumena, uz otežano pražnjenje crijeva. Većina bolesnika na kraju života postane opstipirana/konstipirana. Tegobe se javljaju u svih pacijenata koji su slabo pokretni, vezani uz krevet i nisu karakteristične samo za oboljele od maligne bolesti.

Uzrok opstipacije može biti: organski, funkcionalni ili kao posljedica uzimanja nekih lijekova. Ako su uzroci organski, najčešće se radi o: tumorima, upali, divertikulitisu, neurološkim, metaboličkim ili endokrinološ-

kim bolestima te bolestima rektoanalne regije. U funkcionalne smetnje ubrajamo neadekvatan unos biljnih vlakana, dehidraciju, imobilizaciju, a lijekovi koji najčešće uzrokuju opstipaciju su: opioidi, antibiotici, antikolinergici, antihipertenzivi, antikonvulzivi, antiparkinsonici, diuretici, željezo, antagonist serotonina, neuroleptici i antacidi (26). Opstipacija uzrokovana opioidnim lijekovima nastaje zbog vezanja opioida na receptore tankog i debelog crijeva i na centralne receptore, što dovodi do smanjenog oslobađanja acetilkolina iz mienteričkog pleksusa i dovodi do gubitka propulzivne motorike i dolazi samo do segmentne kontraktilnosti crijeva. Uz to dolazi do povišenja tonusa sfinktera i gubitka normalnog defekacijskog refleksa (27).

Liječenje navedenih poremećaja je iznimno složeno, zahtijeva dobru suradnju između liječnika i pacijenta, puno vremena, a dijagnostika točnog uzroka može biti skupa. Sve vrste zatvora stolice treba najprije pokušati liječiti promjenom prehrambenih navika i povećanim unosom biljnih vlakana (voće i povrće) i dovoljnom hidracijom uz fizičku aktivnost, što je ponekad nemoguće postići kod pacijenta s uznapredovalom bolešću. Tako često pokušaj obnove prirodnog nagona na stolicu ostane neuspješan. Prvi korak u liječenju konstipacije je otkrivanje potencijalno reverznog uzroka, a ako uzrok ne postoji, potrebna je simptomatska terapija (1). Popravljivi uzroci opstipacije su prikazani u tablici 4.

Laksativi se obično uvode u terapiju kada i analgezija opioidnim sredstvima. Laksativi su supstancije koje olakšavaju defekaciju, a većina djeluje povećanjem vode u lumenu crijeva. Na taj se način povećava volumen stolica i potakne peristaltički val (28).

Laksative dijelimo prema načinu djelovanja na osmotske, antiresorptivne, s učinkom na defekacijski refleks i na tvari koje bubre. U osmotske laksative ubrajamo slane otopine (gorka sol - magnezij sulfat), šećerne alkohole (sorbitol, manitol, glicerol - u obliku klizmi), šećere (laktuloza, *Portalak*®, *Duphalac*®, *Laktulose MIP*® *sirup*) i polietilenglikol (makrogol). U antiresorptivne

laksative koji stimuliraju peristaltiku ubrajamo senozi-de (*Purisan*®), ricinusovo ulje i bisakodil (*Dulcolax*® supozitorij). To su snažni laksativi koji se često koriste u dijagnostičke svrhe, a pri svakodnevnoj primjeni ubrzo izazivaju ovisnost. Na refleks defekacije djeluju klizma sorbitola i glicerolski čepići. Tvari koje bubre su: mekinje, ljuskice sjemena indijskog trpuca, psilij, kalcijev polikarbofil i metilceluloza. Vrlo su prikladne za liječenje kroničnog oblika zatvora zbog svog polaganog i prirodnog djelovanja te sigurnosti.

Za slabo pokretne, neizlječive pacijente koji su primorani uzimati veći broj lijekova, najbolje se postiže regulacija stolice kombinacijom sredstava koja omekšavaju stolicu (laktuloza, makrogol). Neki autori preporučuju makrogol kao prvi laksativ u svih terminalnih pacijenata, jer se uzet oralno ne metabolizira, ne mijenja pH stolice i crijevnu floru. Makrogol hidrira stolicu, povećava njen volumen, dilatira stijenku crijeva što potiče refleks spontanog pražnjenja (29). Ako pacijenti imaju i tvrdnu stolicu, uputno je u terapiju uvesti i glicerinske čepiće, a samo ako se navedenim mjerama ne postigne defekacija dodaju se antiresorptivni laksativi.

## ZAKLJUČAK

Povećanje broja pacijenata kojima je potrebna palijativna skrb, bez obzira radi li se o oboljelima od maligne bolesti ili drugih kroničnih, neizlječivih bolesti, zahtijeva cjelovit i interdisciplinarni pristup uključujući razne specijaliste, psihologe, psihijatre, sociologe, visoko i srednje medicinsko osoblje i mnoge druge.

Rano i često procjenjivanje nutricionalnog statusa, uz edukaciju pacijenta i obitelji o nemedikamentnom i medikamentnom liječenju učestalih gastrointestinalnih tegoba, uz adekvatnu prehranu i pravodobno uključivanje enteralne/parenteralne prehrane, može se značajno unaprijediti kvalitetu života terminalnog bolesnika.

Tablica 4.  
Mogući popravljivi uzroci opstipacije

Uzrok	Primjer
Organski	Kolorektalni karcinom, ekstraintestinalna masa, postinflamatorni, ishemijski, stenoza nakon kirurškog zahvata
Endokrinološki/ metabolički	Šećerna bolest, hipotireoidizam, hiperkacemija, porfirija, kronična renalna insuficijencija, panhipopituitarizam, trudnoća
Neurološki	Ozljeda leđne moždine, Parkinsonova bolest, paraplegija, multipla skleroza, autonomna neuropatija, Hirschprungova bolest, kronična intestinalna pseudoopstrukcija
Miogeni	Mišićna distrofija, dermatomiozitis, sklerodermija, amiloidoza
Anorektalni	Analne fisure i/ili strikture, upalna bolest crijeva, proktitis



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

1. Bruera E, Dev R. Overview of managing common non-pain symptoms in palliative care. UpToDate, 2013.
2. Krznarić Ž. Antiemetici, antidijaroići i laksativi. U: Vrhovac B i sur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Lijevak, 2001.
3. Varena A. Nausea, Vomiting and Retching: Complex Problems in Palliative Care. CA Cancer J Clin 2001; 51: 232-48.
4. Dodd MJ, Onishi K, Diddle SL, Larson PJ. Differences in nausea, vomiting and retching between younger and older outpatients receiving cancer chemotherapy. Cancer Nurs 1996; 19: 155-61.
5. Rhodes VA, McDaniel RW. Nausea, vomiting and retching: complex problems in palliative care. CA Cancer J Clin 2001; 51: 232-48.
6. Löhr A, du Bois A. Supportiv Therapie in der gynäkologischen Onkologie. Geburtsh Frauenheilk 2003; 27: 137-60.
7. Glare P, Miller J, Nikolova T, Tickoo R. Treating nausea and vomiting in palliative care: a review. Clin Interv Aging 2011; 6: 243-59.
8. Marina M. Prehrana bolesnika oboljelih od maligne bolesti liječenih na Odsjeku za pulmologiju Opće bolnice Virovitica: između smjernica i stvarnosti. Diplomski rad. Studij sestrinstva Bjelovar, 2012.
9. Widhalm K. Ernährungsmedizin. Wien: Verlagshaus der Ärzte, 2009.
10. Focks C, Hillenbrand. Leitfaden Traditionelle Chinesische Medizin. München-Jena: Urban & Fischer Verlag, 2000.
11. Fan CF, Tanhui E, Joshi S. Acupressure treatment for prevention of postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg 1997; 84: 821-5.
12. Bruera E. Anorexia, cachexia, and nutrition. BMJ 1997; 315: 1219-22.
13. Prevost V, Grach MC. Nutritional support and quality life in a cancer patient undergoing palliative care. Eur J Cancer Care 2012; 21: 581-90.
14. Krznarić Ž, Juretić A, Šamija M i sur. Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentanske kiseline i megestrol- acetata u sindromu tumorske kaheksije. Lijec Vjesn 2007; 129: 381-6.
15. Husebo S, Klaschik E (Hrsg.). Palliativmedizin, praktische Einführung in Schmerztherapie, Ethik und Kommunikation. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag, 1998.
16. Mueller C, Comper C, Druyan ME. A.S.P.E.N. Clinical guidelines. J Parent Enter Nutr 2011; 35: 16-24.
17. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. Clin Nutr 2003; 22: 415-21.
18. Cherny NI. Taking care of the terminally ill cancer patient: management of gastrointestinal symptoms in patients with advanced cancer. Eur Soc Med Oncol 2004; 15: 205-13.
19. Xue H, Sawyer MB, Wischmeyer PE, Baracos VE. Nutrition modulation of gastrointestinal toxicity related to cancer chemotherapy: from preclinical findings to clinical strategy. J Parent Enter Nutr. 2011; 35: 74-90.
20. Agbulut G. New perspective for nutritional support of cancer patients: Enteral/parenteral nutrition. Exp Ther Med 2011; 2: 675-84.
21. Marcason W. What is the protocol used to unclog an enteral feeding tube? J Acad Nutr Diet 2013; 113: 612.
22. Doyle D. Oxford Textbook of Palliative Medicine. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press, 2003.
23. Šamija M, Nemet D. Potporno i palijativno liječenje onkoloških bolesnika. Zagreb: Medicinska naklada, 2010.
24. Berger A. Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
25. Alderman J. Diarrhea in Palliative Care, 2nd ed. Fast Facts and Concepts 2007; 96.
26. Klemens EK, Klaschik E. Ubelkeit, Erbrechen und Obstipation in der palliativen Situation. Deutsches Ärzteblatt 2007; 5: 269-77.
27. Kaufman PN, Krevesky B, Malmud LS i sur. Role of opiate receptors in the regulation of colonic transit. Gastroenterology 1998; 94: 1351-6.
28. Wanitschke R, Goerg KJ, Loew D. Differential therapy of constipation - a review. Intl J Clin Pharmacol Ther 2003; 41: 14-21.
29. Klaschnik E, Nauch F, Ostgathe C. Constipation - modern laxative therapy. Supportive Care in Cancer 2003; 11: 679-85.

## S U M M A R Y

### TREATMENT OF GASTROINTESTINAL ILLNESS IN PALLIATIVE CARE

J. ČERKEZ HABEK

*Department of Internal Medicine, Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia*

This review article describes access to palliative care for patients with gastrointestinal illness in terminal phase of malignant disease, manifesting with vomiting, nausea, diarrhea, obstipation, constipation, and cachexia/anorexia syndrome. Along with the etiopathogenesis of the above symptoms and holistic approach to the patient in terminal period of life, therapeutic protocols for dealing with gastrointestinal illness are presented.

**Key words:** gastrointestinal symptoms, treatment, palliative care



## PREVENCIJA ORALNIH BOLESTI

MARIN VODANOVIĆ

*Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zavod za dentalnu antropologiju, Zagreb, Hrvatska*

Oralno zdravlje je važno za opće zdravlje i kvalitetu života. Bolesti usne šupljine pogađaju sve više i više ljudi. Zubni karijes, gingivitis i parodontitis su najčešće bolesti usne šupljine i one se mogu spriječiti. Promicanje oralnoga zdravlja i preventivne oralne programe treba uključiti u nacionalne zdravstvene strategije. Nesposobnost razumijevanja zdravstvenih informacija može biti veliki nedostatak kada se od pacijenata zatraži da preuzmu odgovornost za svoje zdravlje. Podizanje razine oralne zdravstvene pismenosti i unaprijeđenje komunikacije između pacijenta i stomatologa uz izbjegavanje uporabe stručne terminologije treba biti uključeno u sve oralne preventivne programe.

*Ključne riječi:* oralno zdravlje; prevencija; oralna zdravstvena pismenost

*Adresa za dopisivanje:* Doc. dr. sc. Marin Vodanović, dr. dent. med.  
Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet  
Zavod za dentalnu antropologiju  
Gundulićeva 5  
10000 Zagreb, Hrvatska  
Tel: +385 1 4899 214  
E-pošta: vodanovic@sfgz.hr  
Mrežna stranica: www.marinvodanovic.com

### UVOD

Oralne bolesti ili bolesti usne šupljine se s obzirom na vrstu tkiva koju zahvaćaju najjednostavnije mogu podijeliti na bolesti tvrdih i mekih oralnih tkiva. Tvrda oralna tkiva se pak dijele na koštano tkivo i tvrda zubna tkiva (caklina, dentin, cement). Sva ostala tkiva u usnoj šupljini mogu se ubrojiti u skupinu mekih oralnih tkiva, s time da je zubna pulpa, uz parodontni ligament kao dio potpornog aparata zuba, ujedno i jedino meko zubno tkivo.

Bolesti usne šupljine koje zahvaćaju tvrda oralna tkiva s jedne, te meka oralna tkiva s druge strane, međusobno se dosta razlikuju, kako po svojoj etiologiji i patogenezi, tako i po dijagnostici, te liječenju i naravno preventivnim postupcima. Prema najnovijim podacima objavljenima 2013. godine procjenjuje se da na svijetu više od 3,9 milijardi ljudi ima neku od oralnih bolesti (1). Najčešća bolest ne samo tvrdih zubnih tkiva, nego i općenito ljudske vrste, koja je zabilježena još u prvih ljudi jest zubni karijes (2). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), 49 % stanovnika svijeta ima vrijednost KEP indeksa 3 (zbroj broja karioznih, izvađenih i zuba s ispunima), dok se u većini zemalja Europske unije vrijednost kreće se između 0,5 i 1,5 (3).

Gotovo 100 % svih odraslih osoba na svijetu ima najmanje jedan zubni karijes (4). Prema istom izvoru procjenjuje se da je vrijednost KEP indeksa u Hrvatskoj oko 3,5. Među bolestima koje zahvaćaju meka oralna tkiva, prema podacima iz literature najčešće se javljaju gingivitis i parodontitis (5). Zubni karijes i izraziti parodontitis su najčešći razlozi gubitka zuba, a oko 30 % ljudi na svijetu u dobi od 65 do 74 godine nema više svoje prirodne zube (4).

Iako bolesti sluznice usne šupljine u usporedbi sa zubnim karijesom, gingivitisom odnosno parodontitisom i nisu tako česte, SZO im u svojim smjernicama o njihovoj prevenciji obraća posebnu pozornost (5). Pri tome se posebno osvrće na oralne maligne bolesti za koje se procjenjuje da se javljaju u 1-10 osoba na svakih 10.000 ljudi u većini zemalja svijeta i to obično u starijih osoba muškog spola koje su sklone pušenju i konzumaciji alkohola. Među bolestima i stanjima koja zahvaćaju sluznicu usne šupljine, a SZO ih je prepoznala kao one koje su od javno-zdravstvene važnosti s obzirom na planiranje preventivnih programa, navode se (5):

- infektivne i parazitarne bolesti: vezikularni stomatitis sa egzantemom, oralne manifestacije sifilisa, go-

nokokni stomatitis, akutni nekrotizirajući gingivitis i stomatitis, noma, akutna i kronična kandidijaza, aktinomikoza, Burkittov limfom; uzročnici tih bolesti su bakterije, virusi i gljivice

- nutritivne i metaboličke bolesti: oralne manifestacije skorbuta, proteinska malnutricija, angularni heilitis; pojava tih bolesti povezuje se s neuhranjenošću i pothranjenošću
- bolesti probavnog sustava: *cancrum oris*, leukoplakija, pušačka leukokeratoza nepca, oralna fibroza; uzroci tih bolesti su specifične navike (npr. pušenje), kemijske ili mehaničke iritacije, te specifični uvjeti okoliša.

### TEMELJNE SMJERNICE ZA PREVENCIJU ORALNIH BOLESTI SVJETSKE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE

Strategija SZO za prevenciju oralnih bolesti i promociju oralnoga zdravlja (6) ima četiri temeljne smjernice:

- 1) općenito smanjenje učestalosti oralnih bolesti posebno među siromašnim i marginaliziranim skupinama društva;
- 2) promicanje zdravog načina života uz smanjenje utjecaja čimbenika štetnih za oralno zdravlje koji mogu biti ekonomski, socijalno, okolišno ili individualno potaknuti;
- 3) razvijanje zdravstvenih sustava usmjerenih na poboljšanje oralnog zdravlja, a koji će udovoljavati potrebama korisnika i biti financijski dostupni;
- 4) uspostava formalnih okvira za integraciju oralnoga zdravlja u nacionalne zdravstvene programe uz promicanje zdravlja i zdravstvenu izobrazbu.

S obzirom na posebnosti koje razlikuju bolesti tvrdih odnosno mekih oralnih tkiva, na temelju smjernica SZO razvijeni su brojni specifični preventivni programi, koji su individualno ili grupno orijentirani, a mogu biti lokalnog, regionalnog, nacionalnog, pa čak i internacionalnog karaktera. Preventivni programi koji se primarno odnose na bolesti sluznice usne šupljine najčešće su usmjereni na sprječavanje konkretnih bolesti i stanja, poput oralnog karcinoma kserostomije, specifičnih infekcija poput HPV-a, HIV-a i dr. (7–9) te na sprječavanje štetnih navika kao što su pušenje, pretjerana konzumacija alkohola, jatrogeno izazvanih bolesti oralne sluznice i dr. (10–12).

Zajednička osobina svih zdravstvenih strategija pa tako i onih za prevenciju oralnih bolesti je izobrazba pojedinaca o specifičnim temama koje se tiču njihova zdravlja. Takav pristup u provedbi prevencije je u skladu sa strateškim odrednicama SZO (6) i dugoročno je ispravan način sprječavanja oralnih bolesti. Nažalost,

zdravstvena izobrazba čiji je rezultat zdravstvena pismenost pojedinca je nešto čemu se ne pridaje dovoljno pozornosti jer se nerijetko krivo pretpostavlja da su neke stvari same po sebi razumljive i jasne. Ciljano usmjerena i pažljivo razrađena zdravstvena izobrazba mora biti prvi korak u svakom preventivnom programu.

### ZDRAVSTVENA PISMENOST U PREVENCIJI ORALNIH BOLESTI

Zdravstvena pismenost (engl. *health literacy*) se može definirati kao sposobnost čitanja, razumijevanja i pravilnog korištenja informacija, uputa i smjernica vezanih uz vlastito zdravlje (13). Nutbeam je zdravstvenu pismenost definirao kroz tri razine: funkcionalnu, interaktivnu i kritičku (14). Na funkcionalnoj razini zdravstvene pismenosti očekuje se da je pacijent u stanju razumijeti i slijediti jednostavne zdravstvene upute i poruke. Na interaktivnoj razini zdravstvene pismenosti pacijent mora imati sposobnost kontrole nad svojim zdravljem i to u suradnji s profesionalcima. Najviša razina je kritička zdravstvena pismenost, kada pacijent posjeduje sposobnost kritičke analize zdravstvenih informacija, te pokazuje spremnost za aktivno sudjelovanje u liječenju i rješavanje zdravstvenih problema. Bitno je napomenuti da razina zdravstvene pismenosti nije nužno proporcionalna razini formalnog obrazovanja, jer pojedinac može imati visoku razinu formalnog obrazovanja, ali slabu osviještenost o važnosti svoga zdravlja i nisku razinu zdravstvenu pismenosti (15).

Oralna zdravstvena pismenosti (engl. *oral health literacy*) se može definirati kao sposobnost razumijevanja i pravilnog korištenja informacija, uputa i smjernica koje se odnose ponajprije na zdravlje usne šupljine (16,17). Oralna zdravstvena pismenost uključuje poznavanje i provođenje oralno-higijenskih mjera; prepoznavanje rizičnih čimbenika koji utječu na oralno zdravlje; izobrazbu o različitim aspektima oralnoga zdravlja; svjesnost o povezanosti općeg i oralnog zdravlja, te njihovog međutjecaja na kvalitetu života; izgradnju i održavanje različitih tradicionalnih i suvremenih komunikacijskih kanala između pacijenata i stomatologa u svrhu podizanja razine oralne zdravstvene pismenosti (18).

Brojni programi prevencije bolesti usne šupljine osmišljeni su pod pretpostavkom da su oni kojima su ti programi u konačnici namijenjeni zdravstveno pismeni, te da ih mogu jednostavno razumijeti i potom uspješno primijeniti. Nažalost, u praksi to izgleda bitno drukčije, pa kvalitetni i dobro isplanirani preventivni programi ne daju očekivane rezultate upravo zbog niske razine zdravstvene pismenosti krajnjih korisnika (19).

## ORALNA ZDRAVSTVENA PISMENOST, KOMUNIKACIJA I PREVENCIJA

Razina zdravstvene pismenosti proporcionalna je razini uspješnosti komunikacije između pacijenta i zdravstvenog djelatnika pri prenošenju informacija bitnih za održavanje ili postizanje zdravlja. Zabrinjavajući je podatak da i do 50 % pacijenata ne razumije ono što im liječnik govori (20) uključujući lako razumljiv jezik (*plain language*) (88 %). Neki od njih će zatražiti da im se ponovi, ali, nažalost, većina njih od toga zatre iz različitih razloga. Potpuno ili djelomično nerazumijevanje uputa liječnika odnosno stomatologa glavni je razlog njihova neprovođenja, a to izravno dovodi do otežanog, produženog ili neuspješnog liječenja.

Korištenje stručne medicinske ili stomatološke terminologije je uvriježeno u svakodnevnoj komunikaciji među liječnicima i stomatolozima (21). Iako se pri tome oni međusobno mogu dosta dobro, brzo i precizno razumijeti, problem nastaje kada takvo nazivlje koriste u komunikaciji s pacijentima. Istraživanja su pokazala da je nerazumijevanje govora liječnika/stomatologa jedan od glavnih razloga pogrešne primjene dobivenih liječničkih uputa, a samim time i uzrok dužeg ili neuspješnog liječenja (22). Razumljivost i razumijevanje onoga što nam stomatolog kaže je preduvjet oralne zdravstvene pismenosti.

Da bi se što više među liječnicima i stomatolozima, te ostalim korisnicima popularizirala uporaba strukovnih naziva koji bi bili razumljivi pacijentima pri Hrvatskoj zakladi za znanost u sklopu programa "Izgradnja hrvatskog strukovnog nazivlja", a na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu kao nositelju projekta, pokrenuti su projekti "HRSTON - Hrvatsko stomatološko nazivlje" 2009. – 2010. i "HRANAFINA – Hrvatsko anatomsko i fiziološko nazivlje" 2012. – 2013. (23). Projektima su se nazivi iz područja stomatologije, anatomije i fiziologije, više od 10.000 naziva, uredili prema pravilima hrvatskog jezika, a gdje je god bilo moguće strani nazivi su zamijenjeni odgovarajućim hrvatskim nazivima. Pri Institutu za hrvatski jezik i jezikoslovlje kao Nacionalnom koordinatorskom za izgradnju hrvatskog strukovnog nazivlja izgrađena je elektronička, slobodno dostupna baza podataka o strukovnom nazivlju dostupna na adresi: <http://struna.ihjj.hr>. U bazi je moguće pronaći odgovarajuće hrvatske prijevode stranih naziva brojnih disciplina uključujući stomatologiju, anatomiju i fiziologiju. Postojanjem takve baze ostvarena je jedna od osnovnih pretpostavki oralne zdravstvene pismenosti, a koja omogućava komunikaciju između stomatologa/liječnika i pacijenta o stručnim pitanjima na razumljivom hrvatskom jeziku (24).

## ZAKLJUČAK

Jedna od najvećih prepreka u promicanju zdravlja usne šupljine je nedovoljna oralna zdravstvena pismenost pacijenata. Unaprijeđenje oralne zdravstvene pismenosti mora biti temelj svih programa za prevenciju oralnih bolesti. Podizanje razine oralne zdravstvene pismenosti je zadatak sustava koji skrbi o stomatološkoj zdravstvenoj zaštiti, svakog stomatologa, ali i svakog pacijenta. Svatko od dionika može dati svoj vrijedan doprinos koji će neminovno rezultirati boljim oralnim zdravljem te nižim troškovima liječenja.

## LITERATURA

1. Richards D. Oral Diseases affect some 3.9 Billion people. *Evid Based Dent* 2013; 14: 35.
2. Marceles W, Kassebaum NJ, Bernabé E i sur. Global Burden of Oral Conditions in 1990-2010 A Systematic Analysis. *J Dent Res* 2013; 92: 592-7.
3. World Health Organization. Oral health surveillance [Internet]. WHO. [citirano 02. jul 2013.]. Preuzeto od: [http://www.who.int/oral\\_health/action/information/surveillance/en/](http://www.who.int/oral_health/action/information/surveillance/en/)
4. World Health Organization. Oral health Fact sheet N°318 April 2012 [Internet]. WHO. [citirano 02. jul 2013.]. Preuzeto od: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/en/>
5. World Health Organization. Prevention of oral diseases. Geneva: World Health Organization, 1987.
6. World Health Organization. Strategies for oral disease prevention and health promotion [Internet]. WHO. [citirano 02. jul 2013.]. Preuzeto od: [http://www.who.int/oral\\_health/strategies/cont/en/index.html](http://www.who.int/oral_health/strategies/cont/en/index.html)
7. Brosky ME. The role of saliva in oral health: strategies for prevention and management of xerostomia. *J Support Oncol* 2007; 5: 215-25.
8. Chainani-Wu N, Epstein J, Touger-Decker R. Diet and prevention of oral cancer: strategies for clinical practice. *J Am Dent Assoc* 2011; 142: 166-9.
9. Syrjanen S, Termine N, Capra G, Paderni C, Panzarella V, Campisi G. Oral HPV infection: current strategies for prevention and therapy. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 5452-69.
10. Baricevic M, Mravak-Stipetic M, Majstorovic M, Baranovic M, Baricevic D, Loncar B. Oral mucosal lesions during orthodontic treatment. *Int J Paediatr Dent* 2011; 21: 96-102.
11. Gallagher JE, Alajbeg I, Büchler S i sur. Public health aspects of tobacco control revisited. *Int Dent J* 2010; 60: 31-49.
12. Brailo V, Pelivan I, Škarčić J, Vuletić M, Dulčić N, Cerjan-Letica G. Treating patients with HIV and Hepatitis B and C infections: Croatian dental students' knowledge, attitudes, and risk perceptions. *J Dent Educ* 2011; 75: 1115-26.
13. Chinn D. Critical health literacy: a review and critical analysis. *Soc Sci Med* 2011; 73: 60-7.

14. Nutbeam D. Defining and measuring health literacy: what can we learn from literacy studies? *Int J Public Health* 2009; 54: 303-5.

15. Lee JY, Divaris K, Baker AD, Rozier RG, Lee S-YD, Vann WF Jr. Oral health literacy levels among a low-income WIC population. *J Public Health Dent* 2011; 71: 152-60.

16. Hewitt M. *Oral Health Literacy*. Washington DC: The National Academies Press, 2013.

17. Rudd RE. Oral health literacy: correcting the mismatch. *J Public Health Dent* 2012; 72 Suppl 1: S31.

18. Lee JY, Divaris K, Baker AD, Rozier RG, Vann WF Jr. The relationship of oral health literacy and self-efficacy with oral health status and dental neglect. *Am J Public Health* 2012; 102: 923-9.

19. Naghibi Sistani MM, Yazdani R, Virtanen J, Pakdaman A, Murtomaa H. Determinants of oral health: does oral health literacy matter? *ISRN Dent* 2013; 2013: 249591. doi: 10.1155/2013/249591

20. Howard T, Jacobson KL, Kripalani S. Doctor Talk: Physicians' Use of Clear Verbal Communication. *J Health Commun* 2013 (u tisku).

21. Vodanovic M, Štambuk D, Ostroški Anić A. Stomatološko nazivlje. Zagreb: Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2010.

22. Cooke MW, Wilson S, Cox P, Roalfe A. Public understanding of medical terminology: non-English speakers may not receive optimal care. *J Accid Emerg Med* 2000; 17: 119-21.

23. Vodanović M, Ostroški Anić A. Hrvatsko biomedicinsko nazivlje – izazov za jezikoslovce. *J AHR* 2013; 4: 637-44.

24. Vodanović M. Zdravstvena pismenost i oralno zdravlje. *Zdrav život*. 2013 (u tisku).

## S U M M A R Y

### PREVENTION OF ORAL DISEASES

M. VODANOVIĆ

*University of Zagreb, School of Dental Medicine, Department of Dental Anthropology, Zagreb, Croatia*

Oral health is essential to general health and quality of life. Ever more people are affected with oral diseases. Dental caries, gingivitis and periodontitis are the most common oral diseases and they can be prevented. Oral health promotion and oral disease prevention programs should be incorporated in national health strategies. Inability to understand health information can be a profound disadvantage to patients when asked to take responsibility for their health. Increasing the level of oral health literacy and improvement of communication between patients and dentists by avoiding the usage of professional dental terminology should be included in each oral prevention program.

*Key words:* oral health; prevention; oral health literacy

## MIJELOLIPOMI NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE - PRIKAZ SERIJE OD 15 BOLESNIKA

MIRAN BEZJAK, PATRICIJA SESAR<sup>1</sup>, MONIKA ULAMEC<sup>2,3</sup>, IVANA PAVIĆ<sup>2</sup>, AUGUST MIJIĆ<sup>4</sup>,  
BORISLAV SPAJIC<sup>5</sup> i BOŽO KRUSLIN<sup>2,3</sup>

*Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, <sup>1</sup>Odjel za patologiju, Opća bolnica "Dr Ivo Pedišić", Sisak, <sup>2</sup>Klinički zavod za patologiju Ljudevit Jurak, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, <sup>3</sup>Zavod za patologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, <sup>4</sup>Klinika za kirurgiju i <sup>5</sup>Klinika za urologiju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska*

Mijelolipom je rijedak, dobroćudan, nefunkcionalni tumor, najčešće smješten u kori nadbubrežne žlijezde. Sastoji se od zrelog masnog tkiva s komponentama hematopoetskog tkiva u različitom omjeru. Postoje stanovite nedoumice vezane uz dijagnosticiranje i liječenje mijelolipoma pa je zbog toga važno sagledati sve aspekte te lezije i okolnosti u kojima se ona pojavljuje. Ovdje prikazujemo seriju od 15 bolesnika s mijelolipomom dijagnosticiranih na Zavodu za patologiju "Ljudevit Jurak" KBC-a "Sestre milosrdnice". Od 15 bolesnika desetorica su bili muškarci (jedan s bilateralnim tumorom) u dobi od 4 do 73 godine te pet žena u dobi od 51 do 54 godine. Makroskopski, tvorbe su bile ovalne, inkapsulirane, žućkaste, mekane mase smještene u nadbubrežnim žlijezdama. Promjer tumora kretao se od 0,5 do 13,9 cm. Mikroskopski su bili građeni od umnoženih zrelih masnih stanica u kombinaciji s mijeloidnim tkivom koje se pretežno sastojalo od megakariocita, eritroidnih stanica i limfocita. Nije bilo znakova atipije. Bolesnici su nakon kirurškog zahvata dobro i bez recidiva.

**Ključne riječi:** nadbubrežna žlijezda, mijelolipom

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Božo Krušlin, dr. med.  
Zavod za patologiju "Ljudevit Jurak"  
Klinička bolnica Sestre milosrdnice  
Vinogradska 29  
10000 Zagreb, Hrvatska  
Tel: 385 1 3787 177; faks: 385 1 3787 244,  
E-pošta: bozo.kruslin@kbcsm.hr

### UVOD

Mijelolipom je rijedak, nefunkcionalni, benigni solitarni tumor koji se najčešće nalazi u kori nadbubrežne žlijezde. Prvi ga je opisao Edgar von Gierke 1905., a konačni naziv i definiciju postavio je Oberling 1929. godine (1,2). Tumor se sastoji od zrelog masnog tkiva s komponentama hematopoeze, a stanice ne pokazuju znakove atipije. Najviše takvih lezija u prošlosti bili su slučajni nalaz na obdukciji s učestalošću od 0,08 do 0,4% (3). Danas, prateći razvoj radioloških tehnika, kompjutorizirane tomografije (CT), magnetne rezonancije (MR) i ultrazvuka (UZV) slučajni nalazi mijelolipoma su postali znatno češći, s učestalošću 10 % do 15 % od svih slučajnih nalaza na nadbubrežnim žlijezdama. Najveći broj tumora je malog promjera, nalazi se unilateralno i nema simptoma (3-5). Prikazujemo 15 bolesnika s mijelolipomom dijagnosticiranih na Zavodu za patologiju "Ljudevit Jurak" Kliničkog bolničkog centra "Sestre milosrdnice" u Zagrebu.

### BOLESNICI I METODE

Koristeći se bazom podataka "Thanatos" na Zavodu za patologiju "Ljudevit Jurak" Kliničkog bolničkog centra "Sestre milosrdnice" u razdoblju od 01. 01. 2000. do 31. 12. 2012. godine, pronađeno je 16 slučajeva mijelolipoma nadbubrežne žlijezde u 15 bolesnika. Od toga su desetorica pacijenata bili muškarci u dobi od 41 do 73 godine te pet žena u dobi od 51 do 54 godine. Srednja dob pojavljivanja u oba spola iznosi 53,9 godina. Jedan pacijent je imao bilateralni mijelolipom, a radi se o 42-godišnjem muškarcu kojem je prvo dijagnosticiran tumor desne nadbubrežne žlijezde u 1. mjesecu 2009. godine, a potom u 4. mjesecu 2009. godine tumor lijeve nadbubrežne žlijezde (tablica 1, bolesnik pod br. 6 i 7). U 9 bolesnika tumor je bio smješten u desnoj nadbubrežnoj žlijezdi, u četiri u lijevoj, dok za preostala 3 nije poznata točna lokalizacija. U dva slučaja, 61-godišnjeg muškarca i 51-godišnje žene mijelolipom nadbubrežne žlijezde je dijagnosticiran zajedno s adenokarcino-



Tablica 1.

*Kliničkopatološka obilježja bolesnika s mijelolipomom nadbubrežne žlijezde.*

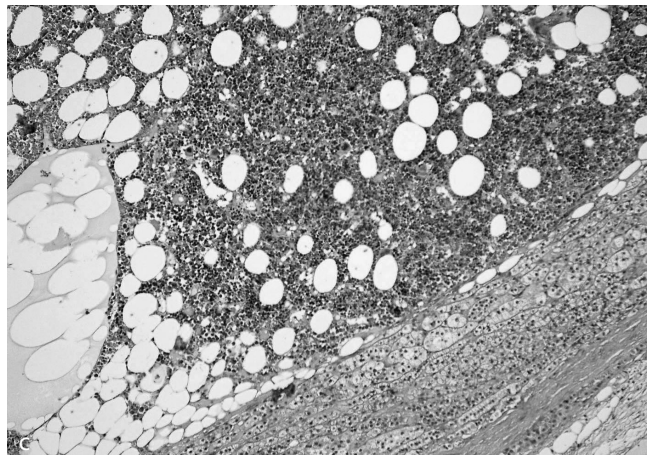
Redni broj	Spol	Dob	Strana na kojoj je tumor	Najveći promjer tumora (cm)
1	M	64	D	4
2	M	56	L	7
3	M	41	D	10,5
4	Ž	53	Nepoznato	4
5	Ž	54	Nepoznato	6
6	M	42	D	5,5
7	M	42	L	8
8	M	55	D	10
9	Ž	52	D	13,9
10	M	61	D	0,5
11	M	52	D	11
12	M	61	Nepoznato	8
13	M	73	D	8,5
14	Ž	51	D	5,5
15	Ž	51	L	2
16	M	56	L	4

mom bubrega (tip svjetlih stanica). U većine pacijenata tumor je bio slučajan nalaz, a kod većih tumora su bili prisutni simptomi tupe boli lumbalno. Najveći broj bolesnika, njih 11 operiran je na urologiji, a ostali na kirurgiji, dok je jedan tumor nađen incidentalno na obdukciji.

#### PATOHISTOLOŠKI NALAZ

Makroskopski, tvorbe su bile ovalne, inkapsulirane, žućkaste, mekane mase u nadbubrežnim žlijezdama, na prerezu izgleda masnog tkiva (sl. 1 A i B). Promjer tumora se kretao od 0,5 do 13,9 cm (srednja vrijednost 6,8 cm). Histološki su tumori građeni od zrelih masnih stanica u kombinaciji s mijeloidnim tkivom koje se pretežno sastojalo od megakariocita, stanica eritrocitne loze i limfocita (sl. 1C). U nekim preparatima bila su vidljiva žarišta krvarenja. Nije bilo znakova atipije. Na površini tumorske mase nalazila se fibrozna kapsula, a na periferiji se vidjelo komprimirano normalno tkivo nadbubrežne žlijezde, bez osobitosti.

Sl. 1. A) Makroskopski prikaz ovalne, inkapsulirane tumorske tvorbe; B) na prerezu žućkasta, izgleda masnog tkiva s područjima krvarenja; C) histološki je tumor sastavljen od stanica zrelog masnog tkiva i stanica megakariocita, eritrocita i limfocita. Rubno se nalazi tkivo nadbubrežne žlijezde, 200xHE.



## RASPRAVA

Mijelolipomi su benigni tumori sastavljeni od zrelog masnog tkiva i elemenata hematopoetskih stanica u različitim omjerima. Nisu povezani s poremećajima ili bolestima hematopoeze. Nadbubrežna žlijezda je najčešće sijelo tumora makar se u literaturi navode i opisi ekstraadrenalnih mijelolipoma (6). Opisani su smještaji u zdjelici, medijastinumu, retroperitoneumu i paravertebralnim regijama (3). Najčešće su smješteni unilateralno, nešto češće u desnoj nadbubrežnoj žlijezdi, ali ne smije se zaboraviti činjenica da je opisan stanoviti broj bilateralno smještenih mijelolipoma (4). Obično se pojavljuju između četvrtog i sedmog desetljeća s podjednakom učestalošću u muškaraca i žena (1,75:1) (3).

Histogeneza mijelolipoma je i dalje nejasna te postoji više hipoteza koje objašnjavaju porijeklo tog tumora. Jedna teorija pretpostavlja kako tumor nastaje iz zone fascikulate kore nadbubrežne žlijezde metaplazijom iz nediferenciranih stromalnih stanica (3). Postoje i pretpostavke o embolizaciji stanica koštane srži u kapilarama nadbubrežne žlijezde. Ipak, najprihvaćenija je teorija koju su 1992. godine postavili Meaglia i Schmidt (7), a pretpostavlja da je riječ o metaplaziji stanica retikuloendotelnog sustava u kapilarama kore nadbubrežne žlijezde kao posljedica infekcije, oksidativnog stresa i nekroze ili zbog produljene stimulacije adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) (8). U prilog toj teoriji ukazuje i podatak da su Cushingova bolest, Addisonova bolest, hiperplazija kore nadbubrežne žlijezde kao i dugotrajna primjena egzogenih steroida te pretilost povezane s razvojem mijelolipoma.

Mijelolipomi obično nisu popraćeni nikakvim simptomima i otkrivaju se kao slučajan nalaz, međutim mogu se klinički prezentirati u obliku nespecifične boli u trbuhu. Simptomi su povezani s rastom tumora i mehaničkim pritiskom na okolne organe ili s krvarenjem u tumor i nekrozom tumorskog tkiva. Također se mogu očitovati dizurijom i hematurijom te renovaskularnom hipertenzijom (8-12). Unatoč tome što su mijelolipomi najčešće neaktivni tumori, u literaturi se opisuju slučajevi endokrinih poremećaja, ponajviše Cushingova sindroma i kongenitalne adrenalne hiperplazije koji su bili vezani uz ovaj tumor (8,11).

Dijagnostika mijelolipoma temelji se na radiološkim metodama vizualizacije (CT, MR, UZV). Zahvaljujući specifičnoj građi tumora metoda prvog izbora je kompjutorizirana tomografija (CT) koja pokazuje dobro ograničenu heterogenu masu s regijama gustoće  $\leq 30$  Hounsfieldovih jedinica (HU) koja odgovara zreloom masnom tkivu (9,13). Često se može vidjeti diskretna kapsula oko tumora, a kadšto i područja kalcifikacija. Na magnetnoj rezonanciji (MR) komponente masnog

tkiva uočavaju se kao visoki signali u T1 i T2 mjernim vremenima, a na ultrazvuku se može vidjeti područje gdje se miješaju hiperehogene zone koje odgovaraju masnom tkivu i hipoehogene zone koje odgovaraju mijeloidnom tkivu (4,9,13). Međutim, prilikom dijagnoze valja biti oprezan zbog toga što se mijelolipomi često mogu naći zajedno s raznim drugim tumorima te regije (12, 14). Diferencijalna dijagnoza uključuje tumore retroperitonealnoga područja kao što su lipom, liposarkom, lejomiosarkom te primarne i metastatske tumore nadbubrežne žlijezde. Definitivna se dijagnoza zato temelji na histološkom nalazu uzorka tumora (12,14).

Pristup liječenju je najčešće konzervativan zbog toga što je većina tumora malog promjera (manja od 4 cm) i ne izaziva nikakve simptome. Jednom kada se dijagnosticira mijelolipom potrebna je redovita radiološka kontrola ultrazvukom ili CT-om. Kada postoje simptomi ili se vidi progresija rasta tumora na kontrolnim pregledima (veći od 4 cm) pristupa se kirurškom liječenju. Posebna opasnost kod velikih tumora (10-13 cm) krije se u spontanoj rupturi i krvarenju. Najčešći kirurški pristup je minimalno invazivni laparoskopski zahvat. Prije se smatralo da su tumori veći od 5 do 6 cm kontraindikacija za laparoskopiju, međutim nedavne studije su pokazale da je, neovisno o veličini tumora, minimalno invazivni kirurški pristup izvediv i siguran (15).

## ZAKLJUČAK

Mijelolipom je rijedak tumor sastavljen od zrelog masnog tkiva i hematopoetskih stanica u različitim omjerima. To je dobroćudna tvorba s karakterističnim radiološkim nalazom. Potreban je oprez kod konačne dijagnoze zbog mogućnosti previda potencijalno malignoga tumora te tumora koji može biti prisutan zajedno s mijelolipomom. Pristup u liječenju treba biti individualiziran i prilagođen, uzimajući u obzir karakteristike tumora i komorbiditete u pacijenta.

## LITERATURA

1. Gienke E. Ubem Knochenmanksgewebe in den Nebenniere. Beitr Pathol Anat 1905; 7:311-25.
2. Oberling C. Les formations myelo-lipomateuses. Bull Assoc Fr Etud Cancer 1929;8:234-46.
3. Hsu S-W, Shu K, Lee W-C, Cheng Y-T, Chiang P-H. Adrenal myelolipoma: A 10-year single-center experience and literature review. Kaoshiung J Med Sci 2012; 28: 377-82.

4. Cha JS, Shin YS, Kim MK, Kim HJ. Myelolipomas of both adrenal glands. *Korean J Urol* 2011; 52: 582-5.
5. Lopez Martin L, Garcia Cardoso JV, Gomez Munoz J, Gonzales Enguita C. Adrenal myelolipoma. Contribution of a case and bibliographic review. *Arch Esp Urol* 2010; 63: 880-3.
6. Conley A, Klein E, Edhayan E, Berri R. Extra-adrenal myelolipoma presenting as efferent limb obstruction. *Case Rep Surg* 2012; Epub.
7. Meaglia JP, Schmidt JD. Natural history of an adrenal myelolipoma. *J Urol* 1992; 147: 1089-90.
8. Brogna A, Scalisi G, Ferrara R, Bucceri AM. Giant secreting adrenal myelolipoma in a men: a case report. *J Med Case Rep* 2011; 5: 298.
9. Behan M, Martin EC, Muecke EC, Kazam E. Myelolipoma of the adrenal: two cases with ultrasound and CT findings. *Am J Roentgenol* 1977; 129: 993-6.
10. Lam KY, Lo CY. Adrenal lipomatous tumours: a 30 year clinico-pathological experience at a single institution. *J Clin Pathol* 2001; 54: 707-12.
11. Camarero-Temino V, Mercado-Ortiz V, Hijazi-Prieto B, Abaigar-Luquin P. Adrenal myelolipoma associated with primary hyperaldosteronism. *Nefrologia* 2012; 32: 114-32.
12. Surrey LF, Thaker AA, Zhang PJ, Karakousis G, Feldman MD. Ectopic functioning adrenocortical oncocytic adenoma (oncocytoma) with myelolipoma causing virilization. *Case Report Pathol* 2012; Epub.
13. Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, Grossman AB, Pacak K. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 587-99.
14. Li B, Ding Q. A case report of collecting duct carcinoma of the kidney coexistent with giant adrenal myelolipoma. *Can Urol Assoc J* 2012; 6: 97-100.
15. Zografos GN, Farfaras A, Vasiliadis G i sur. Laparoscopic resection of large adrenal tumors. *JLS* 2010; 14: 364-8.

## SUMMARY

### ADRENAL MYELOLIPOMA - REPORT OF 15 PATIENTS

M. BEZJAK, P. SESAR<sup>1</sup>, M. ULAMEC<sup>2,3</sup>, I. PAVIĆ<sup>2</sup>, A. MIJIĆ<sup>4</sup>, B. SPAJIĆ<sup>5</sup> and B. KRUŠLIN<sup>2,3</sup>

*School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, <sup>1</sup>Department of Pathology, Dr Ivo Pedišić General Hospital, Sisak, <sup>2</sup>Ljudevit Jurak University Department of Pathology, Sestre milosrdnice University Hospital Center, <sup>3</sup>Institute of Pathology, School of Medicine, University of Zagreb, <sup>4</sup>Department of Surgery, and <sup>5</sup>Department of Urology, Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb, Croatia*

Myelolipoma is a rare, benign, non-functioning tumor most frequently located in the adrenal cortex. It consists of mature fatty tissue with components of hematopoietic tissue in different proportions. There are certain ambiguities related to the diagnosis and therapy of myelolipoma, and it is therefore important to keep in view all the aspects of the lesion and the circumstances in which it develops. This paper presents a series of 15 patients with myelolipoma diagnosed at the Ljudevit Jurak Department of Pathology, Sestre milosrdnice University Hospital Center. Out of 15 patients, 10 were men (one of them with bilateral tumor) aged 41 to 73, and 5 were women aged 51 to 54. Macroscopically, the tumors were oval, encapsulated, yellowish, soft masses located in the adrenal glands. The diameter of the tumors ranged between 0.5 and 13.9 cm. Microscopically, they consisted of multiplied mature adipose cells combined with myeloid tissue composed largely of megakaryocytes, erythroid cells and lymphocytes. In all patients, the postoperative course was uneventful with no recurrences.

**Key words:** adrenal gland, myelolipoma

# acta medica croatica

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

Acta Med. Croatica • Vol. 67 No. 3 • pp 205-260, Zagreb, June 2013.

## Table of Contents

### Leading Article

- 207 **The approach to human being – the important factor in the treatment of disease and patient**  
*N. Hadžić*

### Original Articles

- 211 **Red and processed meat and cardiovascular risk factors**  
*B. Atalić, J. Toth, V. Atalić, D. Radanović, M. Miškulin, A. Lučin*
- 219 **Risk assessment for sleep apnea syndrome and excessive daytime sleepiness in patients with chronic obstructive pulmonary disease**  
*L. Maričić, R. Višević, A. Včeva, A. Včev, S. Labor*

### Reviews

- 225 **Guidelines for interventional and invasive treatment in patients with mechanical back pain**  
*D. Kovač, K. Rotim, B. Božić, T. Sajko, Z. Kejla, D. Perović, D. Kvesić, K. Houra, I. Škoro, Ž. Ivanec, M. Borić, N. Sesar, A. Subašić*
- 233 **Creating European registry of patients registries – a service oriented approach**  
*V. Pajić, I. Pristaš, M. Meglič*
- 241 **Treatment of gastrointestinal illness in palliative care**  
*J. Čerkez Habek*
- 251 **Prevention of oral diseases**  
*M. Vodanović*

### Case Report

- 255 **Adrenal myelolipoma – report of 15 patients**  
*M. Bezjak, P. Sesar, M. Ulamec, I. Pavić, A. Mijić, B. Spajić, B. Krušlin*

- 260 **Notes for Contributors**

# acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske  
Acta Med. Croatica • Vol. 67 Br. 3 • Str. 205-260, Zagreb, lipanj 2013.

## Sadržaj

### Uvodnik

- 207 **Odnos prema čovjeku – važan faktor u liječenju bolesti i bolesnika**  
*N. Hadžić*

### Izvorni radovi

- 211 **Crveno i obrađeno meso kao čimbenici rizika srčano-krvožilnih bolesti (na engl.)**  
*B. Atalić, J. Toth, V. Atalić, D. Radanović, M. Miškulin, A. Lučin*
- 219 **Procjena rizika za sindrom apneje u spavanju i prekomjerne dnevne pospanosti u bolesnika oboljelih od kronične opstruktivne plućne bolesti**  
*L. Maričić, R. Višević, A. Včeva, A. Včev, S. Labor*

### Pregledi

- 225 **Smjernice za intervencijske i invazivne postupke u bolesnika s mehaničkom križoboljom**  
*D. Kovač, K. Rotim, B. Božić, T. Sajko, Z. Kejla, D. Perović, D. Kvesić, K. Houra, I. Škoro, Ž. Ivanec, M. Borić, N. Sesar, A. Subašić*

- 233 **Stvaranje registra europskih registara u zdravstvu –servisno orijentirani pristup**  
*V. Pajić, I. Pristaš, M. Meglič*

- 241 **Liječenje gastrointestinalnih simptoma u palijativnoj skrbi**  
*J. Čerkez Habek*

- 251 **Prevenција oralnih bolesti**  
*M. Vodanović*

### Prikaz bolesnika

- 255 **Mijelolipomi nadbubrežne žlijezde – prikaz serije od 15 bolesnika**  
*M. Bezjak, P. Sesar, M. Ulamec, I. Pavić, A. Mijić, B. Spajić, B. Krušlin*

- 259 **Upute autorima**