

Hrvatsko društvo medicinskih biokemičara i
Zavod za laboratorijsku dijagnostiku KBC Rijeka
organiziraju XIII simpozij medicinskih biokemičara Hrvatske

Noviji dijagnostički biokemijski biljezi za bolesti srca, pankreasa i bubrega

Zagrebački velesajam – "Medicina i tehnika – Dental 2002."
22.-25. svibnja 2002.

Program simpozija

23. svibnja 2002.

10.15. - 10.30	Uvodna riječ
10.30 - 10.50	Suvremene spoznaje o ulozi lipoproteina u patogenezi ateroskleroze <i>prof. dr. sc. Luka Zaputović</i>
10.50 - 11.10	Dijagnostičko i prognostičko značenje određivanja moždanog natriuretskog peptida u bolesnika s zatajivanjem srca <i>prof. dr. sc. Ante Maruna</i>
11.10 - 11.30	Suvremena laboratorijska dijagnostika u akutnom koronarnom sindromu <i>doc. dr. sc. Štefica Dvornik</i>
11.30 - 11.45	RASPRAVA
11.45 - 12.00	ODMOR
12.00 - 12.15	Prognostička vrijednost interleukina u akutnom pankreatitisu <i>mr. sc. Elizabeta Fišić</i>
12.15 - 12.30	Citotoksičnost žučnih kiselina <i>Smiljana Čuka, dipl. ing.</i>
12.30 - 12.45	Značaj određivanja intestinalne alkalne fosfataze u mokraći bolesnika s endemskom nefropatijom <i>mr. sc. Jasminka Matica</i>
12.45 - 13.00	Mrežna informacijska tehnologija u laboratorijskoj medicini <i>Lidija Bilić-Zulle, dipl. ing.</i>
13.00 - 13.15	RASPRAVA
13.15 - 13.45	Radionica MEDILAB d.o.o. Prikaz automatizirane sedimentacije eritrocita na VES-MATIC 30 analizatoru tvrtke DIESSE <i>Aida Nazor, dipl. ing.</i>

Suvremena laboratorijska dijagnostika u akutnom koronarnom sindromu

*doc. dr. sc. Štefica Dvornik, spec. med. biokemije
Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za laboratorijsku dijagnostiku*

Akutni koronarni sindrom uključuje infarkt miokarda, nestabilnu anginu, ST segment elevacije i non-ST segment elevacije. Između svih ovih ishemičnih poremećaja funkcije srca, infarkt miokarda vodeći je pojedinačni uzrok smrtnosti. U zbrinjavanju akutnog koronarnog sindroma od presudne je važnosti brzina započete terapije, a kako vrsta terapije ovisi o postavljenoj dijagnozi, ključni moment je postavljanje točne dijagnoze. Izuzetno veliki značaj u postavljanju dijagnoze akutnog koronarnog sindroma danas imaju srčani biljezi u serumu, tim više što se sve više prepozna njihova učinkovitost, a neprestano se usavršavaju, uvode u praksu i evaluiraju novi pokazatelji oštećenja srca

Pojam akutni koronarni sindrom označava komplikaciju bolesti koronarnih arterija (CAD, prema engl. *coronary artery disease*). Glavni simptom tog sindroma je grudna bol, a ona je ujedno i glavni razlog zbog koga bolesnik zatraži hitnu medicinsku pomoć. Od oko 95 milijuna posjeta godišnje hitnoj medicinskoj službi u SAD-u, gotovo 8 ih je zbog grudne boli, a oko 5 milijuna slučajeva je srčanog porijekla¹.

Akutni koronarni sindrom uključuje infarkt miokarda, nestabilnu anginu, ST segment elevacije i non-ST segment elevacije. Između svih ovih ishemičnih poremećaja funkcije srca, infarkt miokarda vodeći je pojedinačni uzrok smrtnosti (20% svih slučajeva grudne boli, tj. oko 1,5 milijuna slučajeva, s 0,5 milijuna smrtnih ishoda).

Sve vrste ishemičnih poremećaja rada srca koje uključujemo u pojam akutnog koronarnog sindroma imaju istu patofiziološku podlogu, a to je neravnoteža između opskrbe i potrebe srca za kisikom. Najčešći uzrok te neravnoteže je formiranje tromba i posledično okluzija arterije. Ostali mogući uzroci su dinamička opstrukcija (npr. koronarni spazam), progresivna mehanička opstrukcija (sužavanje žile zbog ateroskleroze, a bez dokaza o ugrušku ili spazmu), upala ili infekcija, te sekundarna nestabilna angina (npr. zbog anemije, groznice ili hipoksije).

Najznačajniji dio uspješnog zbrinjavanja bolesnika koji pati od akutnog koronarnog sindroma jest što prije započeti terapiju. Pri tome je dakako bitna brzina dolaska bolesnika u jedinicu hitne medicine, a kako vrsta terapije ovisi o postavljenoj dijagnozi, ključni moment je postavljanje točne dijagnoze. Nekoliko čimbenika utječe na dijagnozu: važna je povijest bolesti te opis grudne boli, a zatim posebice evaluacija rezultata elektrokardiograma i laboratorijskih podataka o vrijednosti biokemijskih srčanih biljega u serumu bolesnika.

U povijesti bolesti treba tražiti pozitivne odgovore o već postojećoj i dijagnosticiranoj bolesti koronarnih arterija, mogućim zahvatima na srcu, korištenju lijekova, ili postojanju čimbenika rizika koji mogu dovesti do bolesti koronarnih arterija (hiperlipoproteinemija, hipertenzija, dijabetes, naslijede).

Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije dijagnoza infarkta miokarda postavlja se ako su zadovljena dva od navedenog trijasa simptoma: ako grudna bol traje duže od 20 minuta i ne smanjuje se primjenom nitroderivata, na osnovi specifičnih promjena u elektrokardiogramu, te povećanom aktivnošću srčanih biljega u krvi².

Grudna bol kao glavni simptom akutnog koronarnog sindroma prvi je pokazatelj rizika, a opis grudne boli može pomoći u procjeni težine situacije. Opisuje se intenzitet grudne boli (pomoći skale od 1 do 10), kvaliteta; grudna bol se očituje kao čvrsto stezanje u sredini grudi koje se širi prema ramenu (iako ne mora biti uvijek karakteristična), trajanje: vrijeme koje je prošlo od početka boli, te li se bol javila u mirovanju ili je bila izazvana određenom tjelesnom aktivnošću.

Na osnovi evaluacije nalaza elektrokardiograma – izgleda segmenta – može se procijeniti radi li se o ishemiji miokarda, oštećenju miokarda koje može dovesti do infarkta, prethodnom ili akutnom infarktu miokarda.

Izuzetno veliki značaj u postavljanju dijagnoze akutnog koronarnog sindroma danas imaju srčani biljezi u serumu, tim više što se sve više prepozna njihova učinkovitost, a neprestano se usavršavaju, uvode u praksu i evaluiraju novi pokazatelji oštećenja srca. Brzi porast u serumu i specifičnost su osnovni uvjeti koje biljeg mora ispunjavati da bi bio koristan pri postavljanju dijagnoze, a time i u zbrinjavanju bolesnika s akutnim koronarnim sindromom.

Ciljevi moderne evaluacije akutnog koronarnog sindroma pomoći laboratorijskih parametara

Laboratorijska dijagnoza infarkta miokarda donedavno se postavljala na osnovi karakteristične krivulje porasta katalitičke aktivnosti srčanih enzima u serumu. Dobro je poznato da ti pokazatelji nisu dovoljno specifični niti osjetljivi, pogotovo u slučajevima malog non-Q infarkta miokarda, nestabilne angine pektoris, miokarditisa i slično. U TABLICI 1. prikazan je popis starijih i novijih laboratorijskih parametara u dijagnostici infarkta miokarda s podacima o brzini porasta i normalizacije njihovih vrijednosti u serumu. Ključni ciljevi uvođenja novih laboratorijskih pokazatelja u svakodnevnu praksu su sljedeći: mogućnost da se nedvosmisleno postavi dijagnoza infarkta miokarda unutar 6 sati od osjeta boli u odsutnosti promjena u elektrokardiogramu, rano prepoznavanje reperfuzije ili neuspjehnosti trombolitičke terapije, praćenje bolesnika uz mogućnost ranog otkrivanja eventualnog reinfarkta, te identifikacija visokorizičnih bolesnika s nestabilnom anginom pektoris³.

U laboratorijskom radu pri određivanju koncentracije srčanih biljega u serumu osim dijagnostičke specifičnosti i osjetljivosti izuzetno je važna kvalitetna metoda određivanja koja uključuje analitičku specifičnost i osjetljivost, zatim reproducibilnost rezultata,

mogućnost provođenja kontrole kvalitete, te mogućnost relativno brzog izvođenja analize (brzina izdavanja rezultata). Pri tumačenju rezultata posebice je potrebno obratiti pozornost na referentne vrijednosti, te granice koje se postavljaju za pojedinu dijagnostičku razinu značajnosti.

Standardizacija svih različitih metoda i testova za određivanje ili dokazivanje pojedinog biljega ključan je uvjet da bi se mogli međusobno usporediti rezultati analiza u različitim laboratorijima.

Pri izboru optimalnog parametra, treba svakako uzeti u obzir i odredene ekonomske čimbenike: opremljenost laboratorija (sposobnost laboratorija da izvede analizu), te cijenu pojedine pretrage. Isto tako važno je odrediti i protokol laboratorijskih analiza (algoritam postupaka), tako da postupak laboratorijske dijagnostike bude klinički najučinkovitiji, identičan u svim laboratorijima, kao i ekonomski najisplativiji.

Kreatin kinaza i njezini izoenzimi. Ukupna katalitička koncentracija kreatin kinaze u serumu jedan je od najstarijih dijagnostički specifičnijih pokazatelja akutnog infarkta miokarda, posebice ako se prate njene karakteristične dinamičke promjene u vremenu. Kako je poznato da je MB izoenzim ovog enzima specifičan za srčani mišić, dijagnostika se unaprijedila prvo uvođenjem testova za mjerjenje katalitičke aktivnosti, a kasnije i masene koncentracije ovog izoenzima. Određivanjem masene koncentracije CK-MB povećala se osjetljivost testa koja se može usporediti s onom mioglobinom, s tim da je za razliku od mioglobina maseni CK-MB mnogo specifičniji pokazatelj oštećenja srčanog mišića. Ostali noviji srčani biljezi ipak su specifičniji za infarkt miokarda od CK-MB-a, za koji je poznato da se osim iz srca otpušta i iz mišića, vezano uz određene bolesti ili čak fizički napor s obzirom na njegovu rasprostranjenost i zastupljenost u mišićnim stanicama^{4,5}.

Myoglobin. Prednosti određivanja ovog parametra su vrlo rana dijagnostička osjetljivost, relativna jednostavnost u izvođenju analize, te niska cijena analize, dok je nedostatak niska kardiospecifičnost. Mnogi autori se slažu da negativni rezultat ovog testa u ranoj fazi postavljanja dijagnoze (te ponovljen u određenom vremenskom rasponu) isključuje oštećenje miokarda, dok pozitivni rezultat treba ponoviti i usporediti s drugim pokazateljima zbog izuzetno niske specifičnosti.

Tropomin T i I. Pozitivan nalaz tropomina T u serumu s velikom vjerojatnošću upućuje na oštećenje srca. U slučaju negativnog nalaza, treba ponoviti analizu nakon dva sata, te osam sati nakon početka boli. Ako rezultati ostaju negativni, može se isključiti infarkt miokarda. Klinička osjetljivost ovog testa za otkrivanje infarkta miokarda je 100% u vremenu od deset sati do pet dana nakon početka boli^{6,7}. Klinička specifičnost sigurno je veća od masenog CK-MB, a pogotovo od mioglobina. S obzirom da se tropomin osloboda isključivo iz nekrotiziranih stanica srca, moguće je pro-

cijeniti jačinu oštećenja srca na osnovi porasta koncentracije tropomina T u serumu trećeg i četvrtog dana od početka boli. Subakutni ili tiki infarkt može se također dijagnosticirati pomoću ovog pokazatelja jer se njegova koncentracija u serumu normalizira tijekom 10 do 14 dana (poput katalitičke koncentracije laktat dehidrogenaze u serumu). Dobar je pokazatelj uspješne reperfuzije⁸. Povećane vrijednosti javljaju se u serumu i u slučaju nestabilne angine pektoris te imaju prognostički značaj⁹.

Dobro je poznato da tropominski kompleks čine miofibrilarni proteini TnT, TnI i TnC, te da je taj kompleks odgovoran za aktivaciju kalcija i moduliranje kontrakcije prugastih mišića. Zajedno s tropomizinom ovi proteini nazivaju se regulatorni proteini.

Tropomin I je izotop koji se javlja jedino u stanicama ljudskog srca, te se smatra 100% specifičnim za srce i idealnim biljegom nekroze miokarda, čak i kod osoba s bubrežnim bolestima ili miozitom³.

Danas postoje brojni testovi za određivanje koncentracije tropomina T ili I u laboratoriju, kao i brzi orijentacijski kvalitativni testovi za izvođenje uz krevet bolesnika. Različite su namjene, kvalitete, pa i cijene. Za kvalitetnu interpretaciju rezultata nužna je standardizacija svih na tržištu dostupnih testova.

Algoritmi za kvalitetno i brzo postavljanje dijagnoze i evaluacije porijekla grudne boli u novije vrijeme pojednostavljaju postupak i uključuju samo određivanje koncentracije tropomina T u dva uzorka (početno i nakon 6-9 sati), uz mjerjenje masene koncentracije CK-MB-a samo ako je početna koncentracija tropomina T povećana, s tim da katalitičku koncentraciju ukupnog CK niti ne određuju¹⁰.

Srčani protein koji veže masne kiseline – H-FABP. Srčani protein koji veže masne kiseline – H-FABP (prema engleskom *Heart fatty acid binding protein*) – relativno je noviji srčani biljeg, čija je osjetljivosti i porast koncentracije u serumu pri infarktu miokarda slična onoj koju ima mioglobin, ali je specifičniji od mioglobina za stanice srca. To je proteinska molekula koja sudjeluje u unosu i transportu masnih kiselina dugih lanaca unutar srčanih stanica. Ipak, ovaj protein nije specifičan za stanice srca, već se nalazi i u stanicama skeletnih mišića i bubrega¹¹.

BB izoenzim glikogen fosforilaze GPBB. BB izoenzim glikogen fosforilaze – GPBB (prema engleskom *glycogen phosphorylase isoenzyme*) – najosjetljiviji je srčani biljeg, a njegova specifičnost može se usporediti s onom CK-MB-a. To je proteinska molekula mase 188 kDa, a ima ključnu ulogu u glikogenolizi (anaerobnoj proizvodnji energije). Značajna količina GPBB-a srčanih stanica vezana je na mikrosomalnu membranu i čestice glikogena, čime nastaje jedinstvena funkcionalna jedinica, tzv. netopivi sarkoplazmatski retikulum - glikogen kompleks. U akutnoj ishemiji porast srčanog cAMP-a dovodi do aktivacije glikogen fosfarilaze, glikogenolize i raspada tog kompleksa, čime se GPBB otpušta u cirkulaciju. Prema tome GPBB nije samo biljeg oštećenja stanica miokarda, već je pokazatelj ishemije, i to već u vrlo ranoj fazi³.

Tablica 1. Laboratorijski parametri u dijagnozi infarkta miokarda (3)

Laboratorijski parametar	Vrijeme porasta (sati)	Maksimalna vrijednost (sati)*	Normalizacija (dani)
AST	6 - 12	18 - 36	3 - 4
LD - 1	6 - 12	48 - 144	7 - 14
CK	3 - 12	12 - 24	3 - 4
CK-MB aktivnost	3 - 12	12 - 24	2 - 3
CK-MB maseni	2 - 6	12 - 24	3
Mioglobin	2 - 6	6 - 12	1
cTnI	3 - 8	12 - 24	7 - 10
cTnT	3 - 8	12 - 96	7 - 14
GPBB	1 - 4	10 - 20	1 - 2
H-FABP	2 - 5	6 - 12	1

*Ovisi o vremenu reperfuzije

Tumačenje kratica: AST – aspartat amino transferaza; LD – laktat dehidrogenaza; CK – kreatin kinaza; cTnI – srčani tropomin I; cTnT – srčani tropomin T; GPBB – BB izoenzim glikogen fosforilaze; H-FABP – srčani protein koji veže masne kiseline

Tablica 2. Noviji sistemski/serološki biljezi važni u otkrivanju čimbenika rizika za razvoj aterosklerotskog plaka¹⁾

1. CRP, CD40L, ICAM-1, VCAM, i ostali serološki biljezi upale (nisu specifični za aterosklerozu i mogu označavati i druge kronične aktivne bolesti).
2. Kisele proteinaze i njihovi inhibitori (nespecifične, mogu biti prisutne u degenerativnim bolestima, ali također rastu nakon oštećenja miokarda)
3. Cirkulirajući biljezi apoptoze (nisu specifični)
4. Biljezi hiprekoagulabilnosti u krvi
5. Biljezi fibrinolize (pokazatelj sposobnosti autolize nakon stvaranja ugruška)
6. Biljezi peroksidacije lipida (ox-LDL and ox-HDL)
7. Plazmatski protein - A (vezan uz trudnoću)
8. Specifični biljezi imunološke aktivacije (anti-LDL Ab)
9. ?

Ostali laboratorijski pokazatelji u akutnom koronarnom sindromu

Testovi zgrušavanja. Već je navedeno da je najčešći razlog akutnog koronarnog sindroma formiranje tromba i posljedično začepljenje srčane arterije, što dovodi do ishemije. Ipak, odmah nakon nastajanja tromba počinje i fibrinoliza, pa se ugrušak može razoriti i prije no se stvorio, tako da i simptomi akutnog koronarnog sindroma mogu nestati jednako brzo kao što su i nastali. Dinamička priroda stvaranja i razaranja ugruška odgovorna je za pojavu ima-nema simptoma. U procjeni rizika, kao i pri praćenju uspješnosti trombolitičke terapije važno je određivanje svih parametara koagulacije, aktivacije koagulacijske kaskade i aktivacije fibrinolitičkog sistema.

Proteini akutne faze. Dobro je poznato da broj leukocita u krvi i brzina sedimentacije eritrocita (nespecifični pokazatelji upale) rastu tijekom infarkta miokarda. Dijagnostička povezanost povećanih koncentracija C-reaktivnog proteina u serumu s infarktom mio-

karda dokazuje se u brojnim radovima, a ispituju se i promjene u koncentraciji ostalih proteina u reakciji akutne faze (citokina: IL-6, TNF-α).

Koncentracija hormona. Iako je poznato da koncentracije hormona tipične za stres rastu i pri infarktu miokarda, kao i hormoni renin-angiotenzin i arginin-vazopresin sistema, ipak je njihov porast samo u slaboj korelaciji s intenzitetom infarkta³.

Koncentracija metabolita. Koncentracija glukoze u serumu raste u infarktu miokarda, a ponekad je praćena i glikozurijom. Unatoč tome što kod većine bolesnika postoji poremećaj u metabolizmu lipida, koncentracije kolesterola i triglicerida snižavaju se u akutnoj stresnoj reakciji. Neki autori ispituju prognostički značaj sniženih koncentracija kolesterola pri kardiološkim operacijama¹².

Prevencija razvoja akutnog koronarnog sindroma. Glavni i najčešći uzrok koji dovodi do akutnog koronarnog sindroma jest stvaranje aterosklerotskog plaka u stijenci krvnih žila. Potreba da se što ranije moguće otkrije rizik za razvoj akutnog koronarnog sindroma i počne terapija bolesnika u cilju smanjivanja čimbenika rizika dovodi do razvoja novog područja u istraživanju mehanizama i čimbenika odgovornih za nastajanje plaka.

Idealna metoda za brzo otkrivanje čimbenika rizika kod pojedinaca i za pretraživanje populacije u potrazi za visokorizičnim osobama trebala bi biti neinvazivna, relativno jeftina, široko reproducibilna tehnika koja se može primijeniti na velikoj asimptomatskoj populaciji. Nakon skrininga, potrebne su druge dodatne metode i kombinacije različitih tehnika kojima bi se sužavao i točnije procjenjivao stupanj rizika kod pojedinca. Osim već dobro poznatih, ispitanih i opisanih čimbenika rizika, postavljaju se i novi ciljevi istraživanja na razini plaka i krvnih žila, ali i u krvi. U tablici 2. popis je sistemskih, seroloških bilježa u krvi, čije bi određivanje moglo biti od velikog značaja za otkrivanje ranih pokazatelja rizika za razvoj akutnog koronarnog sindroma¹³. ■

1. ACC/AHA Taskforce on practice guidelines (Committee on management of Acute Myocardial Infarction). J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1328-1428.
2. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project-Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. Circulation 1994; 90: 583-612.
3. Puschendorf B, Mair J. Cardiac diseases. In: Lothar Thomas: Clinical Laboratory Diagnostics, TH-Books, Germany 1998, 101-119.
4. Somer H, Dubojetz V, Donner M. Creatine kinase isoenzymes in neuromuscular diseases. J Neurol Sci 1976; 29:129-36.
5. Neumeier D, Jocker-Wretou E. Tissue specific and subcellular distribution of creatine kinase isoenzymes. In: Lang H, ed. Creatine kinase isoenzymes – pathophysiology and clinical application. Berlin: Springer, 1981; 85-129.
6. Mair J, Arnter-Dworzak E, Lechleitner P, et al. Cardiac Troponin T in diagnosis of acute myocardial infarction. Clin Chem 1991; 37: 845-52.
7. Mair J, Genser N, Morandell D, et al. Cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial injury and infarction. Clin Chim Acta 1996; 245: 19-38.
8. Laperche T, Steg PG, Deoux M, et al. A study of biochemical markers of reperfusion early after thrombolysis for acute myocardial infarction. Circulation 1995; 92: 2079-86.
9. Hamm CW, Ravidide J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. N Engl J Med 1992; 327:146-50.
10. Newton NC, Marver PJ, Santrach P, Smars A, Jaffe AS. Introduction of new guidelines for the evaluation of chest pain. Clin Chem 2001; 47: A213.
11. van Nieuwenhoven FA, Kleine AH, Wodzig WH, et al. Discrimination between myocardial and skeletal muscle injury by assessment of the plasma ratio of myoglobin over fatty acid binding protein. Circulation 1995; 92: 2848-54.
12. Stachon A, Boning A, Weisser H, Laczkovics A, Skipka G, Krieg M. Prognostic Significance of Low Serum Cholesterol after Cadriothoracic Surgery. Clin Chem 2000; 46:8 1114-1120.
13. Naghavi M, Madjid M, Khan MR, Mohammadi RM, Willerson JT, Casscells SW. New developments in the detection of vulnerable plaque. Curr Atheroscler Rep. 2001; 3:125-35.

Akutni pankreatitis i citokini

mr. sc. Elizabeta Fišić

Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za laboratorijsku dijagnostiku

Akutni pankreatitis je autodigestivna bolest uzrokovanja aktivacijom enzima u gušteriću koja dovodi do poremećaja njezine egzokrine i endokrine funkcije. Za procjenu težine akutnog pankreatitisa u kliničkoj praksi najčešće se koriste Ransonovi i APACHE-II kriteriji koji koriste kombinaciju kliničkih i biokemijskih parametara. Mehanizmi koji dovode do oštećenja gušterića i udaljenih organskih sustava tijekom akutnog pankreatitisa u uskoj su vezi s proučanim citokinima iz makrofaga gušterića

Gušterić je oko 15 cm dug organ, koji se proteže retroperitonealno. Glava gušterića je na desnoj strani uz dvanaestnik, a na lijevo, prema slezeni, pruža se trup koji završava repom. Ima važne fiziološke uloge (egzokrino i endokrino izlučivanje), iako je relativno malen organ (težak samo oko 110 grama).

Egzokrorna uloga ostvaruje se preko acinusa koji proizvode gušterični sok i preko duktusa kojima se sok prenosi. Svojim sokom izlučuju proteolitičke, lipolitičke i amilolitičke enzime. Od proteolitičkih enzima su najvažniji endopeptidaze (tripsin, kimo-tripsin) i elastaza. Oni cijepaju unutranje peptidne veze u proteinima. Proteolitički enzimi se izlučuju u inaktivnim oblicima kao proenzimi, odnosno zimogeni. Ti se proenzimi aktiviraju u lumenu proksimalnih dijelova tankog crijeva te se time sprječava autodigestija gušterića. Za razliku od proteaza, pankreasna lipaza, amilaza i ribonukleaza luče se iz acinusnih stanica već u aktivnom obliku. Pankreasna lipaza hidrolizira neutralne masti na glicerol i masne kiseline, dok kolesterol-esteraza hidrolizira kolesterolne estere. Enzim za probavu ugljikohidrata je pankreasna amilaza, koja hidrolizira škrob, glikogen i većinu drugih ugljikohidrata, osim celuloze; pri tom nastaju disaharidi. Svi se enzimi sintetiziraju u acinusnim stanicama i vrlo brzo izlučuju u lumen acinusa.

Endokrino ulogu ostvaruju tzv. gušterični otočići (Langerhansovi otočići) koji proizvode hormone. Oni sadrže dvije glavne vrste stanica: α -stanice i β -stanice, koje se međusobno mogu razlučiti po svojim morfološkim osobinama i načinu bojanja. α -stanice luče glukagon. β -stanice čine 60-90% stanica i luče inzulin. Inzulin pospešuje mijenu glukoze: smanjuje koncentraciju glukoze i povećava zalihe glikogena u tkivima. Manjak inzulina u krvi uzrokuje šećernu bolest. Gušterića sadrži još i δ -stanice koje proizvode somatostatin, koji koči lučenje hormona rasta. Somatostatin se luči još i u hipotalamusu te u sluznicama probavnog sustava. Njegovi učinci su inhibitorni: u adenohipofizi koči lučenje somatotropina i tireotropina, a u Langerhansovim otočićima koči lučenje inzulina i glukagona^{1,2}.

Akutni pankreatitis

Akutni pankreatitis je upalni proces gušterića najčešće udružen s jakim bolovima u gornjem abdomenu. Postoji podjela akutnog pankreatitisa u tri stadija: edematozni (intersticijski), hemoragijsko-nekrotizirajući s lokalnim nekrozama, hemoragijsko-nekrotizirajući sa širenjem na okolne organe i retroperitoneum².

Na međunarodnom simpoziju o akutnom pankreatitisu održanom u Atlanti 1992. godine prihvaćene su sljedeće definicije i stavovi²: akutni pankreatitis je definiran kao akutni upalni proces gušterića s različitim utjecajem na okolna tkiva i organske sustave. U vrijeme prijama bolesnika nemoguće je procijeniti radi li se o inicijalnoj epizodi akutnog ili ponovnom napadu kroničnog pan-

kreatitisa. Za potvrdu da se radi o akutnom pankreatitisu potrebno je, uz laboratorijske nalaze, dobiti dodatne informacije koje će jasno potvrditi dijagnozu. Relevantni podaci za potvrdu dijagnoze uključuju nalaze kompjutorizirane tomografije (CT) i endoskopske retrogradne kolangiopankreatografije (ERCP).

Težina stanja akutnog pankreatitisa definira se prema postavljenim kriterijima: oštećenje organa, šok (sistolički tlak <90 mmHg), respiratorna insuficijacija ($pO_2 <60$ mmHg), zatajenje bubrega (kreatinin (177 μ mol/l), gastrointestinalno krvarenje (>500 ml/24h) te lokalne komplikacije (nekroza, apses, pseudocista) i rani prognostički znakovi: Ransonov kriterij (≥ 3) i APACHE-II (*acute physiology and chronic health evaluation*) kriterij (≥ 8).

Za procjenu težine akutnog pankreatitisa u kliničkoj praksi najčešće se koriste Ransonovi i APACHE-II kriteriji. Ranson je napravio listu od jedanaest faktora rizika tako da se pet procjenjuje odmah nakon prijama u bolnicu, a šest unutar prvih 48 sati od početka bolesti. Ako bolesnici imaju tri i više faktora rizika, vjerojatnost nepovoljnog ishoda bolesti se povećava. APPACHE-II koristi kombinaciju kliničkih i biokemijskih parametara, pa osam i više pozitivnih parametara ukazuju na nepovoljniji tijek i ishod bolesti².

Novi klasifikacijski sustav koristi i podatke dobivene CT-om koji mogu razgraničiti intersticijski od nekrotizirajućeg pankreatitisa. Bolesnici s nekrotizirajućim pankreatitismom imaju u pravilu teži tijek bolesti; veći rizik od infekcije, nekroze gušterića i veći mortalitet od onih s intersticijskim pankreatitismom.

Nova se klasifikacija akutnog pankreatitisa bazira na tri područja bitna za procjenu tijeka bolesti, a to su: rani prognostički znakovi, prisutno oštećenje organa, pojava lokalnih komplikacija, osobito nekroza gušterića.

Etiologija akutnog pankreatitisa

Niz čimbenika i bolesti povezuju se s pankreatitismom i o njima se govoriti kao o etiološkim faktorima. Žučni kamenci i upotreba alkohola povezuju se s 60-80% svih slučajeva pankreatitisa. Svi ostali etiološki faktori povezuju se s 10-20% slučajeva pankreatitisa, dok se u 10-15 % bolesnika ne može naći nikakav etiološki faktor te govorimo o idiopatskom pankreatitisu³.

Žučni kamenci – odgovorni su za 30% do 75% svih slučajeva akutnog pankreatitisa. Patogeneza nije sasvim jasna, ali je činjenica da dolazi do opstrukcije protoka gušteričnog soka ili, rjeđe, do regurgitacije žuči ili sadržaja dvanaesnika u gušteriću⁴. Mnogi slučajevi idiopatskog pankreatitisa uzrokovani su malim žučnim kamencima. Mikrolitijaza je dokazana ERCP-om u dvije trećine slučajeva idiopatskog pankreatitisa.

Alkohol. Za najmanje 30% slučajeva akutnog pankreatitisa odgo-

voran je alkohol. Moguć uzrok je relaksacija Oddijevog sfinktera pa dolazi do refluksa sadržaja dvanaesnika u pankreatični kanal, zatim spazam Oddijevog sfinktera, koji dovodi do refluksa žuči u pankreatični kanal, te iznenadno otpuštanje i aktivacija enzima. Druga hipoteza je da kronična ingestija alkohola dovodi do povećanog stvaranja gušteričnog soka s povećanom koncentracijom proteina koji vremenom začpljavaju male kanale u gušteriči. Teorija, tzv. toksična-metabolistička hipoteza, pretpostavlja da etanol ili njegovi metaboliti direktno oštećuju acinarne stanice^{5,6}.

Ostali etiološki čimbenici mogu biti hiperlipidemija, hereditarni pankreatitis, hiperparatiroidizam i hiperkalcemija, tumori gušteriče, poremećaji u gradi gušteriče i okolnih organa, lijekovi, infektivni čimbenici i toksini, bolesti krvnih žila i drugo.

Patogeneza i patofiziologija akutnog pankreatitisa

U akutnom pankreatitisu uzrokovanim alkoholom, žučnim kamencima i lijekovima početak oštećenja zahvaća periferne acinarne stanice gušteriče. Cini se vjerojatnim da neka od oštećenja parenhima nastaju uslijed promjena u mikrocirkulaciji gušteriče. Naprotiv, u pankreatitisu nastalom uslijed infektivnih čimbenika, acinarne stanice nekrotiziraju zbog direktnog toksičnog efekta uz stvaranje akutnih upalnih infiltrata, ali bez masne nekroze i autodigestije. U pankreatitisu nastalom uslijed prolongirane hipotenzije inicijalne lezije se stvaraju zbog nekroze kanala^{7,8}.

U patofiziologiju akutnog pankreatitisa uključena su tri procesa. Prvo je aktivacija enzima gušteriče i kalikreina te njihovo otpuštanje u intersticij. Drugo je autodigestija parenhima koju vrše aktivirani enzimi, što dovodi do edema, krvarenja i nekroze tkiva gušteriče. Kalikrein izaziva upalu, a aktivirane proteaze izazivaju edem i nekrozu kada prodru u tkivo. Nekrotizirani acinusi otpuštaju elastazu i kolagenazu, koje oštećuju stijenke kapilara. Treće je ulazak aktiviranih enzima u krv. Fosfolipaza A oslobađa iz fosfolipida lizolecitin koji ima jako citotoksično djelovanje pa se tako dalje oštećuju specifični organi i uzrokuje sistemska intoksikacija.

Iako je konverzija inaktivnih enzima u aktivne, prvenstveno tripsinogena u tripsin, važan inicijalni čimbenik upale gušteriče, postoji mišljenje da aktivirani enzimi gušteriče nisu jedini ili najvažniji medijatori upale i sistemske intoksikacije. Tu postavku podupire činjenica da se acinarne stanice ne oštećuju lako i brzo tripsinom, kimotripsinom, pankreatičnom fosfolipazom A i drugim enzimima. Činjenica je također da su inhibitori proteaza inaktivni u liječenju pankreatitisa⁹.

Postavljena je teza da na težinu akutnog pankreatitisa, uključujući disfunkciju organa, više djeluju aktivirani polimorfonuklearni leukociti i tvari koje oni izlučuju nego aktivni oblici enzima gušteriče¹⁰. Prema tome, može se postaviti sljedeći koncepcija patofiziologije akutnog pankreatitisa. Inicijalno, početno oštećenje tkiva je unutar acinarnih stanica, najvjerojatnije prelaskom tripsinogena u tripsin i istovremenom aktivacijom pankreatičnih proteaza i fosfolipaze A. Nakon oštećenja stanica pankreatični enzimi prelaze u intersticij, uzrokujući edem i upalu. Lipaza i kolipaza uzrokuju peripankreatičnu masnu nekrozu. Oštećene masne stanice mogu proizvesti toksine koji dodatno oštećuju acinarne stanice. Ukoliko dođe do toga, pankreatična fosfolipaza A dodatno oštećuje membrane stanica. Oštećene acinarne stanice također stvaraju kisikove slobodne radikale koji oštećuju stanične membrane. Rezultat svih tih dogadanja je oslobođanje kemotaktičnih tvari koje privlače neutrofile na mjesto oštećenja u gušteriču. Leukociti koji se pojavljuju na području upale su neutrofili, monociti, makrofagi i limfociti. Iz razloga koji još nisu u potpunosti jasni, snažno stimulirani leukociti otpuštaju različite medijatore upale koji dodatno utječu na upalni odgovor.

Medijatori upale iz neutrofila, makrofaga i monocita koji imaju djelomično destruktivno djelovanje su granulocitne elastaze, trombocitni aktivirajući čimbenik, reaktivni kisik i citokini. Destruktivno djelovanje granulocitne elastaze na krvne žile je puno jače od djelovanja pankreatične elastaze. Granulocitna elastaza uz druge granulocitne proteaze može aktivirati koagulaciju, komponente kom-

plementa i sustav fibrinolize¹¹. Slobodni radikalni kisik, nastali iz neutrofila, igraju ključnu ulogu u oštećenju pluća kao komplikaciji akutnog pankreatitisa, što dovodi do ARDS-a.

Tumor nekrotizirajući faktor (TNF) i citokini su produkt sekrecije monocita i makrofaga i ispoljavaju snažna toksična svojstva, uključujući kemotaksiju leukocita, indukciju trombocitno aktivirajućeg čimbenika, stvaranje slobodnih radikala kisika i otpuštanje leukotriena B₄. Fosfolipaza A₂ napada membrane stanica otpuštajući arahidonsku kiselinsku, prekursora sinteze prostaglandina i leukotriena. Čimbenici koji djeluju u tom smjeru otpuštanja i aktivacije fosfolipaze A₂ još nisu poznati.

Infekcija gušteriče pojavljuje se nekoliko dana od početka bolesti. Zbog povećanog intestinalnog permeabilnog, bakterije lakše dospijevaju iz debelog crijeva u mezenterijalne limfne čvorove, peritonealnu tekućinu i krv pa tako dospijevaju i do same gušteriče.

Zaključno, težina akutnog pankreatitisa je u izravnoj vezi s produktima granulocitne sekrecije, a zaštita mikrocirkulacije u gušteriču pomaže u prevenciji nekroze gušteriče kao i pravovremeno liječenje infekcije.

Citokini

Citokini su aktivne tvari koje, uz hormone i neurotransmitere, uspostavljaju komunikaciju među humanim stanicama. Citokine stvara svaka živa stanica s jezgrom. Tip i količina produkcije citokina ovise o vrsti stanica, stupnju diferencijacije i aktivaciji stanice. Citokini su proteini molekulare mase 6–70 kDa, a svoje djelovanje ispoljavaju preko specifičnih receptora na staničnoj membrani i u samoj stanicici¹². Djelovanje citokina na ciljnu stanicu je višestruko: stimulacija dijeljenja stanica te regulatorno djelovanje na diferencijaciju stanica preko ekspresije gena u stanicama. Utječu na odgovor organizma na različite podražaje. Oštećenje tkiva bilo koje etiologije rezultira otpuštanjem kemotaktičnih citokina koji potpuno mijenjaju stanični sastav, a konačni rezultat je obrana organizma i zacijaljivanje oštećenog tkiva.

Receptori citokina nalaze se na površini stanica i odgovorni su za prijenos signala citokina u unutrašnjost stanice pa tako i za pokretanje njihovih bioloških učinaka (13–18). Raspodjela i gustoća receptora na različitim tkivima i organima je različita i o tome ovisi specifičnost organa za pojedine citokine. Regulatorni mehanizam je gustoća i proizvodnja, odnosno količina citokina.

Citokini i akutni pankreatitis. Mehanizmi koji dovode do oštećenja gušteriče i udaljenih organskih sustava tijekom akutnog pankreatitisa u uskoj su vezi s proupatnim citokinima (IL-6, IL-8, TNF) iz makrofaga gušteriče. Ti citokini djeluju lokalno pogorsavajući pankreatitis, a sistemski povećavaju propusnost kapilara i pospješuju adherenciju leukocita. Aktivacija citokina u ranoj fazi upale još nije u potpunosti jasna. Ipak, uslijed inicijalne uloge makrofaga u upali, a koja prethodi pojavi imuno-specifičnih T i B-limfocita, makrofagi su najvjerojatnije izvor proupatnih (IL-1, IL-6, IL-8, TNF) i protuupalnih (IL-10) citokina.

Proupatni citokini se pojavljuju u mnogim upalnim i imuno-loškim reakcijama organizma tijekom infekcije ili oštećenja tkiva. TNF-α (cachectin) i TNF-β (lymphotoxin) dva su vrlo slična proteina koja imaju 34% isti slijed aminokiselina. Oba djeluju preko istih receptora na ciljnim stanicama i pokazuju sličan, ali ne identičan biološki učinak. Različite stanice mogu stvarati TNF-α: makrofagi, CD4⁺T limfociti i NK stanice, stanice glatke muskulature, neutrofili i različiti oblici tumorskih stanica. TNF-α je endogeni pirogen koji može uzrokovati brojne metaboličke poremećaje i imunološki odgovor različitim stanica^{19,20}. Ima citolitički i citostatski učinak na tumorske stanice te kemotaktičnu aktivnost za neutrofile. Čimbenik je rasta za fibroblaste, stimulira sintezu kolagena i prostaglandina E₂ te inducira osteoklaste. Utječe na proliferaciju T-limfocita nakon stimulacije s IL-2. Studije na humanim i životinjskim modelima pokazuju da je TNF-α važan medijator u nastajanju sepse, traume i bolesti srca. Injekcija TNF-α

eksperimentalnim životinjama izaziva septički šok. Za kronične upalne procese značaj je manje poznat.

IL-8 je upalni citokin koji stvaraju monociti/makrofagi, T-limfociti, neutrofili, fibroblasti, endotelne stanice, keratinociti, hepatociti kao odgovor na stimulaciju s IL-1, TNF i virusom. Inducira ekspresiju molekula stanične adhezije na stanicama endotela krvnih žila pa uzrokuje adheziju leukocita na krvne žile²⁰. Ima snažno kemotaktično djelovanje na neutrofile i na njihovu aktivaciju. IL-8 značajno doprinosi ranoj aktivaciji neutrofila tijekom akutnog pankreatitisa, a istovremeno i sekreciji neutrofilne elastaze.

IL-6 je glavni induktor sinteze proteina akutne faze u jetri. Povećana koncentracija IL-6 također ne omogućava diferencijalnu dijagnostiku, već je samo indikator odgovora organizma na upalni proces bilo kojeg uzroka. Pri procjeni treba uzeti u obzir da je IL-6 produkt kako imunih stanica – monocita, makrofaga, tako i neimunih – endotelnih i epitelnih stanica. Mogu ga stvarati i T-stanice limfocita i različite tumorske stanice. Djelovanje IL-6 je višestruko i složeno. Sudjeluje u regulaciji odgovora na akutnu fazu upale u smislu pojačavanja intenziteta te reakcije²¹, aktivan je u hematopoezi, faktor je diferencijacije citotoksičnih T-stanica. IL-6 izlučen iz oštećenog ili infekcijom zahvaćenog tkiva aktivira T-limfocite i hematopoetske prekursore, osloboda ACTH, te inicira sintezu proteina akutne faze u jetri. Tim svojim višestrukim djelovanjem doprinosi koordiniranom odgovoru organizma na agresiju.

IL-10 je protein 35-40 kDa sastavljen od 160 aminokiselina. Mogu ga stvarati subpopulacije T-pomoćničkih limfocita, monociti/makrofagi i B-limfociti. IL-10 inhibira sintezu proupatnih citokina iz monocita, makrofaga i T-pomoćničkih leukocita²². Pozitivno utječe na proliferaciju i diferencijaciju B-limfocita i tako ih potiče na stvaranje i lučenje imunoglobulina.

Klinička slika akutnog pankreatitisa

Vodeći klinički simptom u akutnom pankreatitisu je bol u trbušu, najčešće periumbilikalno s pojastastim ili difuznim širenjem po cijelom trbušu i u leđa. Žutica se pojavljuje u oko 25% bolesnika, a uzrokovana je edemom glave gušterače koji pritiše intrapankreatični dio glavnog žučnog kanala. Plućna simptomatologija: pleuralni izljev i adultni respiratorični distres sindrom (ARDS) može se utvrditi u oko 10-20% bolesnika. Neurološki simptomi prisutni su u oko 10 % bolesnika. Zbog hipovolemijske moguća je i akutna renalna insuficijencija. Od komplikacija su najčešće stvaranje pseudociste, pojava nekroze i apsesa te šok. Većina pseudocistu je manja od 5 cm u promjeru i spontano nestaje u razdoblju od oko tri tjedna, a pseudociste većih dimenzija malokada nestaju spontano. Prepoznavanje pankreatičnog apsesa klinički je vrlo važno jer prikladno liječenje smanjuje smrtnost sa 100% na 30-50%.

Na pojavu šoka u akutnom pankreatitisu utječe više čimbenika. Hipovolemija nastaje uslijed eksudacije proteina iz krvi u retroperitonealni prostor. Negativni utjecaj novonastalih peptida uzrokuje vazodilataciju i povećanu propusnost krvnih žila. Proteolitički i lipolitički enzimi u krvotoku imaju nepovoljan sistemski učinak. Srčana kontraktilitost slabí zbog utjecaja kinina oslobođenih u krvi. Lokalne i sistemske septičke komplikacije, nastale zbog bakterijske kontaminacije, pojavljuju se u kasnoj fazi nekrotizirajućeg pankreatitisa. Te su komplikacije najčešći uzrok smrti.

Dijagnostika akutnog pankreatitisa

Laboratorijska dijagnostika

Amilaze. U najmanje 75% slučajeva akutnog pankreatitisa nađene su povišene vrijednosti amilaze u serumu. Aktivnost počinje rasti od 3 do 12 sati od početka bolesti, dostiže maksimum poslije 24 do 36 sati, a zatim opada. Vrijednosti su tri do pet puta više od gornjih referentnih vrijednosti i ostaju povišene 5 do 10 dana. Postoje neka ograničenja u interpretaciji i vrijednosti nalaza amilaza. Naime, amilaze ne moraju biti povišene u svim epizodama akutnog pankreatitisa. Kod pankreatitisa udruženog s hiper-

trigliceridemijom dolazi do inhibicije lučenja amilaza zbog povišenih triglicerida. Dilucijom serumu aktivnost inhibitora se reducira, a aktivnost amilaza se u razrijedenom serumu pokaže povišena. Drugi čimbenik ograničenja je nedovoljna specifičnost samog enzima. Amilaza je enzim koji se osim u gušterači nalazi i u drugim organizma, kao što su žlijezde slinovnice (salivarna amilaza), manje je imao u jetri, bubregu, masnom tkivu i mišićima. Od tjelesnih tekućina sadrže je dvanaesnički sok, urin, serum, mlijeko i u tragovima likvor²³. U krvnom serumu se amilaza katkad pojavljuje u kompleksu s imunoglobulinima kao makroamilaza s molekularnom masom većom od 200.000 daltona i kao takva se ne filtrira kroz glomerule bubrega i ne nalazi u urinu. Njena aktivnost može biti povišena u mnogim drugim bolestima, osim bolestima gušterače, kao npr. kod intraabdominalnih bolesti (kolekstitis, opstrukcije žučnih vodova, apendicitisa...), zatim kod bolesti žlijezda slinovnica, tumora, renalne insuficijencije i nekih drugih stanja (lijekovi, endoskopija, anorexia nervosa).

Zbog nespecifičnosti vrijednosti amilaze u serumu, pažnja se usmjerava na stupanj povišenja aktivnosti amilaze koji je u akutnom pankreatitisu najmanje tri puta viši od gornjih referentnih vrijednosti, dok je u drugim bolestima porast manji, iako ni to nije strogo definirano pravilo. Ipak, najbolja klinička vrijednost aktivnosti amilaze je više u dodatnoj podršci pri postavljanju dijagnoze nego u njenoj potvrdi.

Dodata pomoć pri dijagnozi može biti i određivanje izoenzima amilaze. Elektroforezom se u 90% osoba nalaze pankreatični P-izoenzim (područje γ globulina) i salivarni S-izoenzim (područje β globulina). Pankreatični izoenzim ima veći klijens od salivarnog, tj. brže se uklanja urinom. Određivanjem izoenzima dobiva se uvid u porijeklo amilaza. Dok je u slučaju parotitisa povišena aktivnost salivarnog izoenzima, u akutnom pankreatitisu raste aktivnost pankreatičnog P-izoenzima.

Lipaza. Pankreatična lipaza aktivira se žučnim kiselinama, albuminom i kalcijevim ionima. Jedan je od najosjetljivijih i najspecifičnijih testova u dijagnostici akutnog pankreatitisa. Stvara se u gušterači pa se zato smatra organ specifičnim enzimom, iako je imao i u želucu, sluznicama tankog crijeva, leukocitima, masnim stanicama i mlijeku. U akutnom pankreatitisu aktivnost lipaze raste već 3 do 6 sati poslije napada i dosiže vrijednosti i do deset puta veće od referentnih. Nakon toga vrijednosti počinju opadati i normaliziraju se poslije tri tjedna.

Osim u bolestima gušterače, aktivnost lipaze može biti povišena i u ileusu, akutnom kolekstitisu, perforirajućem ulkusu i u renalnoj insuficijenciji. Te vrijednosti su dva do tri puta veće od gornjih referentnih vrijednosti.

Ostali laboratorijski testovi. U dijagnostici akutnog pankreatitisa mogu se koristiti i neki drugi laboratorijski testovi: tripsin, elastaze, ribonukleaze i fosfolipaze A₂. Oni nemaju posebne prednosti pred određivanjem amilaze i lipaze, a mnogi nisu ni dostupni za rutinske analize. Dva proteina, PAP (*pancreatitis-associated protein*) i PSP (*pancreatic-specific protein*) dobri su pokazatelji u dijagnozi akutnog pankreatitisa, ali su jednake dijagnostičke vrijednosti kao i amilaza^{24,25}.

Leukociti su najčešće malo do značajno (više od 16.000/mm³) povišeni. Koncentracija glukoze u serumu može biti povišena. Aktivnosti enzima aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT), alkalne fosfataze (ALP) te bilirubina u serumu mogu biti povišene. U osnovi, te vrijednosti su više kod akutnog pankreatitisa koji je uzrokovani bolestima biljarnog sustava nego kod druge etiologije. Hematokrit i ureja mogu biti značajno povišeni zbog gubitka intravaskularne tekućine, što može dovesti do akutnog bubrežnog zatajenja. Respiratorna insuficijencija očituje se u krvi sniženom saturacijom kisikom. Kalcij u serumu može biti snižen već u prvom danu bolesti, kao rezultat gubitka albumina ili vezanja kalcija na slobodne masne kiseline.

Radiološka dijagnostika. Metoda prve linije u dijagnosticiranju bolesti gušterice danas je ultrazvuk, zatim kompjutorizirana tomografija (CT), magnetska rezonancija (MR) koja je usporediva s CT-om i endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP).

Procjena težine akutnog pankreatitisa

Akutni pankreatitis zahtijeva veliku vještinu u dijagnostici i liječenju te posebice u ranoj prognozi ishoda bolesti. Rana i točna procjena težine bolesti je od izuzetne važnosti. U svakodnevnoj kliničkoj praktici obično se koristi pet načina za procjenu težine akutnog pankreatitisa. To su subjektivna procjena kliničara, multipli klinički kriteriji Ranson, Imrie (Glasgow), APACHE-II, peritonealna punkcija i lavaža, kompjutorizirana tomografija i procjena biokemijskih testova.

Ransonov bodovni sustav. Ranson je 1974. godine ustanovio jedanaest parametara koji se mogu mjeriti tijekom prvih 48 sati od početka bolesti i imati prognostički značaj. Pet parametara se procjenjuje u vrijeme prijama bolesnika u bolnicu, a preostalih šest mjeri se unutar prvih 48 sati.

Bolesnici sa zbrojem određivanih parametra većim od tri imaju češće sistemske komplikacije, nekrozu i inficiranu nekrozu.

Imriev (Glasgow) bodovni sustav. Za razliku od Ransonovog, Imriev (Glasgow) bodovni sustav pojednostavljen je te je potrebno odrediti devet parametara u prvih 48 sati, a među njima i vrijednost albumina.

APACHE II bodovni sustav. APACHE II kriterij čini dvanaest fizioloških varijabli, godine i ranije zdravstveno stanje bolesnika. Sve zajedno daje ukupnu bodovnu vrijednost. Određivanjem APACHE II bodovnog sustava pri prijemu i tijekom prvih 48 sati dobije se uvid u težinu bolesti i za svakog bolesnika stupanj rizika

od mogućeg fatalnog ishoda. Većina bolesnika sa zbrojem manjim ili jednakim 8 ima dobre izgledne preživljjenja, dok za one sa zbrojem većim ili jednakim 13 postoji veliki rizik letalnog ishoda.

Liječenje akutnog pankreatitisa

Liječenje akutnog pankreatitisa u načelu je konzervativno, dok kirurško liječenje dolazi u obzir u slučaju pojave septičkih komplikacija jer inficirana nekroza gušterice izričito povećava mortalitet i glavni je uzrok smrti u teškom nekritizirajućem pankreatitisu.

Konzervativnom terapijom nastoji se minimalizirati djelovanje aktiviranih enzima gušterice i inhibirati cirkulirajuće medijatore upale te sprječiti posljedice njihova djelovanja na druge organe, prije svega na pluća, bubrege i srce.

Ključne terapijske mjere sastoje se od odgovarajuće rehidracije, nadoknade krvi i krvnih produkata, suzbijanja bola, a u slučaju infekcije i primjene antibiotika te ranog prepoznavanja i liječenja adultnog respiratornog distres sindroma (ARDS) i akutne bubrežne insuficijencije. Korekcija elektrolitskih poremećaja (hipokalijemija, hipokalcemija, hipofosfatemija i hipomagnezemija) od bitne su važnosti za poboljšanje i normalizaciju bolesnikova stanja.

Danas se čine veliki napor na otkrivanju lijekova koji bi inhibirali enzime gušterice ili interferirali s njihovom biosintezom (inhibitori katepsina B, enterokinaze, inhibitori proteaza, inhibitori fosfolipaza A2 itd.).

Prognoza akutnog pankreatitisa

Mortalitet hospitaliziranih bolesnika je 5% do 10%, neki autori spominju i 12% do 42% svih smrti (26). Mortalitet u bolesnika s intersticijskim pankreatitism je blizu 0%, s nekrotizirajućim pankreatitism 10%, a uz inficiranu nekrozu 30%. Ulogu pritom imaju i godine, opće stanje bolesnika i etiologija akutnog pankreatitisa. M

1. Seeley, Stephens, Tate. Anatomy and physiology, fourth edition, WCB/Mc Graw-Hill, 1998.
2. Sleisenger, Fordtrans. Gastrointestinal and Liver Disease, 6th edition, Saunders Company, 1995; 1: 809-860.
3. Sarles H. Definitions and classifications of pancreatitis. Pancreas 1991; 6:470.
4. Lerch MM, Weidenbach H, Hernandez CA i sur. Pancreatic outflow obstruction as a critical event for human gallstone-induced pancreatitis. Gut 1994; 35:1501.
5. Korsten MA, Haber PS, Wilson JS i sur. The effect of chronic alcohol administration on cerulein-induced pancreatitis. Int J Pancreatol 1995; 18:25.
6. Foitzik T, Fernandez-del Castillo C, Ratner DW i sur. Alcohol selectively impairs oxygenation of the pancreas. Arch Surg 1995; 130:357.
7. Bockman DE. Microvasculature of the pancreas. Int J Pancreatol 1992; 12:11.
8. Klöppel G, Maillet B. Pathology of acute and chronic pancreatitis. Pancreas 1993; 8:659.
9. Büchler M, Malfertheiner P, Uhl W i sur. Gabexate mesilate in human acute pancreatitis. Gastroenterology 1993; 104:1165.
10. Formela LJ, Galloway SW, Kingsnorth AN. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. Br J Surg 1995; 82:6.
11. Gross V, Schüllerich J, Leser HG i sur. Granulocyte elastase in assessment of severity of acute pancreatitis. Dig Sci 1990; 35:97.
12. Lothar T. Clinical laboratory diagnostics. Frankfurt-Germany; 1998, str. 764-772.
13. Balkwill F. Cytokines in health and disease. Immunol Today 1993; 14:149-50.
14. Ibelgaufs H. ed. Dictionary of cytokines. Edition Roche. Weinheim: UCH, 1995.
15. Callard R, Gearing A. eds. The cytokine facts book. San Diego: Academic Press, 1994.
16. Asachellah K, D'cck WD, Reinke P, Sterry W, Volk HD. Cytokine determinations - diagnostic use from a clinical-immunological point of view. Dtsch Med Wschr 1997; 122: 1424-31.
17. Burke F, Naylor MS, Davies B, Balkwill F. The cytokine wall chart. Immunol Today 1993; 14: 165-70.
18. Zola H. Analysis of receptors for cytokines and growth factors in human disease. Dis Markers 1996; 12: 225-40.
19. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. Nature 1990; 346:425-34.
20. Gross V, Andressen R, Leser HG i sur. Interleukin-8 and neutrophil activation in acute pancreatitis. Eur J Clin Invest 1992; 22:200-203.
21. Gauldie J, Richards C, Harnish D, Landsorp P, Baumann H. Interferon-2/BSF-2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84:7251-55.
22. Takai Y, Wong G, Clark S i sur. B cell stimulatory factor-2 is involved in the differentiation of cytotoxic T lymphocytes. J Immunol 1988; 140: 508-12.
23. Božidar Štraus. Medicinska biokemija. Zagreb: Jurnena; 1990, str. 745-749.
24. Printz H, Siegmund H, Wojte C i sur. Human pancreas-specific protein (procarboxy peptidase B): A valuable marker in pancreatitis? Pancreas 1995; 10:222.
25. Iovanna JL, Keim V, Nordback I i sur. Serum levels of pancreatitis-associated protein as indicators of the course of acute pancreatitis. Gastroenterology 1994; 106:728.
26. Mann DV, Hershman MJ, Hittinger R i sur. Multicentre audit of death from acute pancreatitis. Br J Surg 1994; 81:890.

Citotoksična svojstva žučnih kiselina

Smiljana Čuka, dipl. ing.

Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za laboratorijsku dijagnostiku

Žučne kiseline su konačni produkt metabolizma kolesterola. U normalnim uvjetima žučne kiseline vezane su isključivo za enterohepatičnu cirkulaciju, gdje imaju ključnu ulogu u stvaranju žuči, ekskreciji bilijarnih lipida i apsorpciji masti i liposolubilnih tvari u crijevu. Cijepanjem crijevnih enterotoksina u atoksične fragmente, žučne kiseline djeluju i imunoprotektivno, zaštićujući organizam fizičko-kemijskim putem od djelovanja bakterija u crijevu. U različitim hepato-bilijarnim bolestima, žučne kiseline se, međutim, pronalaze i izvan entero-hepatičke cirkulacije, gdje izazivaju toksične učinke

Zučne kiseline su konačni produkt metabolizma kolesterola, steroidne strukture s 24 ugljikova atoma. Po kemijskoj strukturi su hidroksilirani derivati matične kolanske kiseline, kompleksne molekule koja se sastoji iz ciklopentanofenantrenske jezgre i postraničnog lanca na C_{17} .¹ To su zasićene, polarne molekule s jednom, dvije ili tri hidroksilne skupine u α -položaju, te s karboksilnom skupinom na C_{24} .² Hidrofilnost je proporcionalna broju hidroksilnih skupina i njihovom orientacijom, a povećava se skraćivanjem pobočnog lanca.

Stereokemijski, sve žučne kiseline su 5β ili 5α spojevi (ovisno o orientaciji vodikovog atoma na C_5 u odnosu na metilnu skupinu na C_{10} , odnosno prsteni A i B su u cis-položaju). U ovakvoj konfiguraciji sve su hidroksilne skupine orijentirane na istu stranu i nalaze se u α -položaju.

Žučne kiseline koje nastaju oksidacijom u jetri nazivaju se primarnim (kolna i kenodeoksilna kiselina), a sekundarnim se žučnim kiselinama nazivaju derivati koji nastaju bakterijskim metabolizmom u crijevu (deoksilna i litokolna kiselina). Pojam tercijarnih žučnih kiselina više je od tehničkog značaja, a odnosi se na one metabolite koji nastaju konverzijom sekundarnih žučnih kiselina njihovim prolaskom kroz jetru. Tako npr. 7α -hidroksilacijom DCA nastaje CA, koju nije moguće razlikovati od frakcije CA nastale u jetri razgradnjom kolesterola^{3,4,5,6}. Sinteza žučnih kiselina iz kolesterola odvija se na dva načina, jedan koji započinje aktivnošću sterol-27-hidroksilaze i drugi koji započinje kolesterol- 7α -hidroksilazom⁷. Klasični put sinteze primarnih žučnih kiselina zasniva se na kompleksnim metaboličkim procesima u tijeku kojih se najprije mijenja steroidna struktura, a zatim uslijedi oksidacija i skraćivanje pobočnog lanca, te nastaju kolna (3α , 7α , 12α -tri-hidroksikolna kiselina) i kenodeoksilna kiselina (3α , 7α -dihidroksi- 5β -kolna kiselina). U alternativnom putu sinteze, početni metabolit je 26-hidroksikolesterol, čijom modifikacijom pobočnog lanca i hidroksilacijom steroidne jezgre konačno nastaje CDCA. Kao važni intermedijer nastaje LCA, dok je sinteza CA zanemariva. Primarne žučne kiseline nastale u jetri (kolna i kenodeoksilna kiselina) putem žuči se izlučuju u tanko crijevo, gdje pod djelovanjem crijevnih bakterija nastaju sekundarne žučne kiseline (deoksilna i litokolna). Primarne žučne kiseline dospjele u crijevo većim se dijelom portalnom krvlju ponovno vraćaju u jetru, nakon što su se aktivno reapsorbirale u terminalnom ileumu.^{1,8}

Klinička važnost žučnih kiselina

Žučne kiseline su odgovorne za četiri važne fiziološke funkcije:

1. njihova sinteza, te kasnije izlučivanje u fecesu predstavlja značajni mehanizam za eliminaciju suviška kolesterola
2. žučne kiseline i fosfolipidi otapaju kolesterol u žuči, te time sprječavaju precipitaciju kolesterola u žučnom mjehuru
3. olakšavaju razgradnju triacylglycerola unesenih prehranom djelujući kao emulgirajući agens koji ostavlja masti dostupne pankreatičnim lipazama
4. olakšavaju intestinalnu apsorpciju liposolubilnih vitamina.

U normalnim uvjetima žučne kiseline vezane su isključivo za enterohepatičnu cirkulaciju, gdje imaju ključnu ulogu u stvaranju žuči, ekskreciji bilijarnih lipida i apsorpciji masti i liposolubilnih tvari u crijevu. Cijepanjem crijevnih enterotoksina u atoksične fragmente, žučne kiseline djeluju i imunoprotektivno, zaštićujući organizam fizičko-kemijskim putem od djelovanja bakterija u crijevu⁹. U različitim hepato-bilijarnim bolestima, žučne kiseline se, međutim, pronalaze i izvan entero-hepatičke cirkulacije, gdje izazivaju toksične učinke^{3,10,11,12,13}.

Poremećaj u formiranju, sekreciji i drenaži žuči u mjehur dovodi do biokemijskih, fizioloških, morfoloških i kliničkih promjena i karakteriziran je kliničkim terminom kolestaza.

Uzrok kolestaze može ekstremno varirati i može se zasnovati na bolestima ili funkcionalnim poremećajima svih struktura uključenih u formaciju i transport žuči, od razine stanica jetre (organela) uključujući membrane jetrenih stanica i različite strukture žuči uključene u sekreciju i apsorpciju, do otvaranja u mjehur¹³.

U kolestazi, toksičnosti doprinosi i nagomilavanje određenih žučnih kiselina u hepatocitima, što dovodi do oštećenja jetrenih stanica i nastanka novih poremećaja. Sekundarno zatajuju i kompleksni transportni mehanizmi sekrecije žučnih kiselina, pa se smanjuje stvaranje primarne žuči i frakcija protoka koja ovisi o njihovom lučenju^{12,14}. Bez obzira na uzrok, ekskrecija žučnih kiselina u kolestazi je smanjena ili odsutna, pa se one nakupljaju u povišenim koncentracijama u stanicama jetre i ostalim tjelesnim odjeljcima.

Zbog njihovih detergentskih svojstava oštećuju se lipidne membranske strukture kao i energetski procesi u raznim stanicama, pa se jednom nastala kolestaza produbljuje uspostavljanjem začaranog kruga, koji dovodi do sve veće tjelesne intoksikacije¹⁰.

Aktivacija mikrosomskih enzima prisutnih u kolestazi dovodi do povećane hidroksilacije mono i dihidroksi žučnih kiselina, što služi kao protektivni mehanizam, a s druge strane, povećan je i stupanj konjugacije (sulfatiranjem i glukuroniranjem), čime se olakšava lučenje određenih žučnih kiselina u urinu i time se reducira njihova apsorpcija iz crijeva.¹

Nakupljanje žučnih kiselina u jetrenim stanicama blokira glavni put sinteze, pa se stvaraju atipične žučne kiseline koje kolestatskim djelovanjem dodatno oštećuju jetrene stanice. S vremenom, zastoj u transportu žučnih kiselina uvjetuje njihovu pojavu u perifernoj cirkulaciji s pojmom hipercolemijs. U odsustvu porto-sistemnih anastomoza, hipercolemijs ima uvijek za podlogu kolestazu, pa su povišene žučne kiseline nadene kod svih do danas opisanih tipova kolestaze^{1,13}.

Zatajenje ili oštećenje bilo koje stube u transportnom procesu rezultira kolestazom¹⁵. Najosjetljivija je stuba transporta kroz kanalikularnu membranu, gdje je maksimalna sekrecija žučnih kiselina i do 10 puta manja nego maksimalni kapacitet prihvaćanja jetre^{1,13}.

Hipoteze o patogenezi kolestaze baziraju se na razumijevanju normalnog mehanizma stvaranja žuči, a u današnje vrijeme patogenetski mehanizmi smješteni su na razinu mikroanatomije jetrene stanice^{16,8}.

Novija istraživanja ukazuju i na mogućnost da se stanična smrt raznovrsnih stanica u kolestazi inducira i procesima apoptoze, jer neke toksične žučne soli (npr. glikokonodeoksikolat) potiču translokaciju Fas-molekule iz citoplazme na površinu stanice^{17,18}. Odredene žučne kiseline (deoksikolna kiselina) imaju osim toga i prokancerogena svojstva, naročito u kolonu, gdje je utvrđen veći omjer između sekundarnih i primarnih žučnih kiselina u odnosu na kontrolnu grupu bolesnika^{19,20,21}. U bolesnika s kolorektalnim adenomom utvrđene su i povišene serumske koncentracije sekundarne, deoksikolne kiseline²², pa se ističe da je mjerjenje žučnih kiselina u serumu koristan i reproducibilan parametar u istraživanju uloge sekundarnih žučnih kiselina u patogenezi karcinoma kolona^{19,21,23}. Za razliku od ovih toksičnih učinaka, treba reći da neke žučne kiseline, s atipičnim fiziološkim svojstvima, mogu imati i imunomodulacijska i terapijska svojstva, pa se upotrebljavaju u liječenju kroničnih hepatobilijarnih bolesti^{3,24,25,26,27,28}. Primjerice, oralnim davanjem relativno netoksične soli ursodeoksikolne kiseline, zamjenjuju se neke hepatotoksične, hidrofobne žučne kiseline i time umanjuje njihovo štetno djelovanje^{5,26,27,28,29}.

Citotoksičnost žučnih kiselina

Kao načini ulaska žučnih kiselina u cirkulaciju navode se pinocitoza, aktivna sekrecija u međustanični prostor i direktno prodiranje u sinusoidalne prostore zbog povećanja propustljivosti ultracelularne intracelularne spojnica^{1,30}.

Žučne kiseline su citotoksične kad njihova koncentracija raste do abnormalno visokih vrijednosti, ili intra ili ekstracelularno. Njihova citotoksičnost tako je ovisna o njihovoj strukturi: što je veća hidrofobnost, veća im je citotoksičnost. Hidrofobnost je definirana kao veličina kojom se žučne kiseline vežu na hidrofobne površine, a može se mjeriti koristeći se hidrofobnim adsorbensom. Prirodne dihidroksi žučne kiseline, kao CDCA i DCA, čvrsto se vežu

na adsorbens, imaju veliko retencijsko vrijeme, te su po ovoj definiciji hidrofobne i vrlo citotoksične. UDCA, premda je dihidroksi žučna kiselina, ne veže se na adsorbens, ima kratko retencijsko vrijeme, hidrofilna je i ne pokazuje citotoksičnost u većini eksperimentalnih modela. CA je u sredini, necitotoksična pri niskim, a citotoksična pri vrlo visokim koncentracijama^{24,25,30}.

Intracelularna citotoksičnost izazvana konjugiranim žučnim kiselinama odvija se u intaktnim stanicama samo kad je transport prisutan u staničnoj membrani, čime se konjugiranim žučnim kiselinama omogućava ulazak u stanicu. Do sada je intracelularna citotoksičnost zbog konjugiranih žučnih kiselina ustanovljena samo na hepatocitima. U hepatocita zdravih osoba, unos je pracen brzom eliminacijom, a prisutni su proteini citosola koji vežu žučne kiseline. Kao rezultat, koncentracija žučnih kiselina u citosolu je niska, vjerojatno niža od 1 μmol/l. Kad je eliminacija poremećena, žučne kiseline se nakupljaju intracelularno, a kad im koncentracija nadilazi vezujući potencijal proteina citosola, ulaze u ostale organele, vjerojatno interferiraju s njihovim aktivnostima, te oštećuju kanalikularnu membranu. U hepatocita, akumulacija žučnih kiselina dovodi do oštećenja mitohondrija i konačno do apoptoze ili nekroze, ovisno o njihovoj koncentraciji^{31,32}.

Stanična membrana je u kontaktu s vodenom okolinom s vanjske (intracelularni prostor) i s unutarnje strane (ekstracelularni prostor). Zbog toga membrana mora biti hidrofilna, premda ako dopušta slobodni transport vode i otopljenih supstancija između intra i ekstracelularnog prostora, mora imati i hidrofobni sloj. Ovi kontradiktorni zahtjevi nalaze se kod dvoslojne lipidne strukture. U ovakvoj strukturi, lipidne molekule koje se rastapaju u sapunima ili detergentima imaju dugačke ugljikovodične repove i ionske ili polarne glave, pa hidrofobni repovi dolaze zajedno. Voda se istiskuje između repova stvarajući hidrofobni prolaz kroz koji ne može prolaziti. U ovim klasterima površina slojeva je okupirana polarnim, često ionskim glavama. Rezultat je struktura koja ima hidrofobnu unutrašnjost i hidrofilne površine. Jedna površina okrenuta je unutrašnjosti stanice, a ostale prema van. Uključene lipidne molekule, fosfolipidi, dolaze u nekoliko vrsta, i svi sadrže fosfatnu estersku vezu, polarnu glavu i dva ugljikovodična repa. Specifičnost ovih jedinica je povezanost i struktura polarne glave koja određuje kojoj od glavnih fosfolipidnih klasa pristaje određena molekula. Struktura CA (pri pH 7 – kao karboksilat ion) uključuje ugljikovodični rep i ionsku glavu, što je povezano s njenom detergentskom ulogom pri razgradnji masti^{31,32,33}.

Nekonjugirane žučne kiseline, budući da su za membranu permeabilne, tako su citotoksične za izolirane stanice *in vitro* jer se vrlo lako mogu akumulirati te dostići patološke koncentracije. Međutim, citotoksičnost nekonjugiranih žučnih kiselina *in vivo* još nije jasno dokazana. Za stanice s manjkom transporterom za žučne kiseline, konjugirane obično nisu citotoksične sve dok njihova koncentracija nije dostatno visoka za napad na staničnu membranu. Ta koncentracija je bliska kritičnoj micelizacijskoj koncentraciji žučnih kiselina. Budući da CDCA i DCA imaju nižu micelizacijsku koncentraciju nego CA, više su citotoksične pri određenoj koncentraciji. U prisutnosti ostalih lipida monomerna koncentracija žučnih kiselina ovisi o njihovoj povezanosti s ovim lipidima da tvori miješane micele. Takve formacije miješanih micela stvaraju se pri koncentracijama ispod citotoksičnih, što objašnjava nedostatak citotoksičnosti žučnih kiselina u bilijarnom traktu i malom intestinu u zdravim osoba^{30,14}.

1. Jurčić Z: Procjena fiziološke i patološke kolesterolaze određivanjem primarnih i sekundarnih žučnih kiselina u serumu dojenčadi. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1991.
2. Štraus B: Medicinska biokemija: Funkcija jetre, JUMENA Zagreb, 1988; 765-811.
3. Anwer MS, Meyer DJ: Bile acids in the diagnosis, pathology, and therapy of hepatobiliary diseases. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1995; 25(2):503-17.
4. Forker EL: Mechanisms of hepatic bile formation. *Annu Rev Physiol* 1977; 39:323-47.
5. Leveille-Webster C: Bile acids—what's new. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 1997; 12(1):2-9.
6. Marshall WJ: Clinical chemistry. Mosby ed., Butler & Tanner Ltd, London, 1995.
7. Batta AK, Salen G: Gas chromatography of bile acids. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1999; 723(1-2):1-16.
8. Einarsson C, Ellis E, Abrahamsson A, Ericzon BG, Bjorkhem I, Axelson M: Bile acid formation in primary human hepatocytes. *World J Gastroenterol* 2000 Aug;6(4):522-525.
9. Bertok L: Effect of bile acids on endotoxin in vitro and in vivo (physico-chemical defense). Bile deficiency and endotoxin translocation. *Ann N.Y. Acad Sci* 1998;851:408-10.
10. Chen CF, Kuo CH: Toxic effect of bile acid ingestion in rats. *J Formos Med Assoc* 1992; 91(8):743-746.
11. Poupon R, Chazouillères O, Poupon RE: Chronic cholestatic diseases. *J Hepatol* 2000; 32(1 Suppl):129-40.
12. Salen G, Batta AK: Bile acid abnormalities in cholestatic liver diseases. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28(1):173-93.
13. Eisenburg J: Cholestasis guiding symptom in liver disease. Pathogenesis and clinical picture. Munich, Germany.
14. Jaeschke H, Gores GJ, Cederbaum AI, Hinson JA, Pessaire D, Lernasters JJ: Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicol Sci* 2002 Feb;65(2):166-76.
15. Erlinger S: Hepatocyte bile secretion: current views and controversies. *Hepatology* 1981; 1:352-9.
16. Faseb J: Bile acid synthesis from cholesterol: regulatory and auxiliary pathways 1994; Dec8(15):1308-11.
17. Sodeman T, Bronk SF, Roberts PJ, Miyoshi H, Gores GJ: Bile salts mediate hepatocyte apoptosis by increasing cell surface trafficking of Fas. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 278(6):G992-9.
18. Qiao L, Studer E, Leach K, McKinstry R, Gupta S, Decker R, Kukreja R, Valerie K, Nagarkatti P, El Deiry W, Molkentkin J, Schmidt-Ullrich R, Fisher PB, Grant S, Hylemon PB, Dent P: Deoxycholic acid (DCA) causes ligand-independent activation of epidermal growth factor receptor (EGFR) and FAS receptor in primary hepatocytes: inhibition of EGFR/mitogen-activated protein kinase-signaling module enhances DCA-induced apoptosis. *Mol Biol Cell* 2001 Sep;12(9):2629-45.
19. Bernstein C, Bernstein B, Garewal H, Dinning P, Jabi R, Sampliner RE, McCuskey MK, Panda M, Roc DJ, L'Heureux L, Payne C: A bile acid-induced apoptosis assay for colon cancer risk and associated quality control studies. *Cancer Res* 1999; 59(10):2353-2357.
20. McMillan L, Butcher S, Wallis Y, Neoptolemos JP, Lord JM: Bile acids reduce the apoptosis-inducing effects of sodium butyrate on human colon adenoma (AA/C1) cells: implications for colon carcinogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 273(1):45-9.
21. Milovic V, Teller IC, Faust D, Caspary WF, Stein J: Effects of deoxycholate on human colon cancer cells: apoptosis or proliferation. *Eur J Clin Invest* 2002 Jan;32(1):29-34.
22. Kamano T, Mikami Y, Kurasawa T, Tsurunari M, Matsumoto M, Kano M, Motegi K: Ratio of primary and secondary bile acids in feces: possible marker for colorectal cancer? *Dis Colon rectum* 1999; 42(5):668-672.
23. Tamakino T: Wheat-bran fiber lowers cytotoxic fecal bile acids. *Med Trib*. Feb. 08,1996.
24. Kowdley KV: Ursodeoxycholic acid therapy in hepatobiliary disease. *Am J Med* 2000; 15;108(6):481-6.
25. Neuberger J: URSO-panacea or placebo? *Hepatology* 2000; 31(4):1027-8.
26. Poupon R, Poupon RE: Ursodeoxycholic acid therapy of chronic cholestatic conditions in adults and children. *Pharmacol Ther* 1995; 66(1):1-15.
27. Trauner M, Graziadei IW: Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(8):979-96.
28. Rodrigues CM, Steer CJ: The therapeutic effects of ursodeoxycholic acid as an anti-apoptotic agent. *Expert Opin Investig Drugs* 2001 Jul;10(7):1243-53.
29. Rolo AP, Palmeira CM, Wallace KB: Interactions of combined bile acids on hepatocyte viability: cytoprotection or synergism. *Toxicol Lett* 2002 Feb 7;126(3):197-203.
30. Rolo AP, Oliveira PJ, Moreno AJ, Palmeira CM: Chenodeoxycholate is a potent inducer of the permeability transition pore in rat liver mitochondria. *Biosci Rep* 2001 Feb;21(1):73-80.
31. Danchenko E, Petermann H, Chirkin A, Dargel R: Effect of bile acids on the proliferative activity and apoptosis of rat hepatocytes. *Exp Toxicol Pathol* 2001 Jun;53(2-3):227-33.
32. Higuchi H, Miyoshi H, Bronk SF, Zhang H, Dean N, Gores GJ: Bid antisense attenuates bile acid-induced apoptosis and cholestatic liver injury. *J Pharmacol Exp Ther* 2001 Dec;299(3):866-73.
33. Mendoza ME, Monte MJ, El-Mir MY, Badia MD, Marin JJ: Changes in the pattern of bile acids in the nuclei of rat liver cells during hepatocarcinogenesis. *Clin Sci (Lond)* 2002 Feb;102(2):143-50.

Značaj određivanja intestinalne alkalne fosfataze u mokrači bolesnika s endemskom nefropatijom

Endemska nefropatija je kronična tubulointersticijska bolest nepoznate etiologije koja se javlja u dijelovima Hrvatske, Bosne i Hercegovine, Srbije, Rumunjske i Bugarske. Dijagnoza se postavlja tek s izvjesnom vjerljivošću na temelju kliničke slike, niza laboratorijskih pretraga krvi i mokraće, obiteljske anamneze te morfologije bubrega.

U radu su kod ispitanika svrstanih u skupine bolesnih, sumnjivih, ugroženih i ostalih određivani biljeg smanjenja funkcije reapsorpcije proksimalnog tubula β_2 m, zatim albumin i α_1 m kao prva stepenica u suvremenoj dijagnostici bolesti bubrega, NAG kao biljeg integriteta stanica proksimalnog tubula te tkivno-nespecifična alkalna fosfataza i intestinalna alkalna fosfataza kao novi bježi oštećenja S1, S2 i S3-segmenta proksimalnog tubula.

Polazeći od prepostavke da etiološki agens koji dovodi do oštećenja proksimalnog tubula potječe iz okoliša, kao i da je primarno mjesto patološkog procesa proksimalni tubul, te da je S3 segment zbog svoje visoke metaboličke aktivnosti najosjetljiviji na djelovanje nefrotoksina očekivana je razlika u vrijednostima izlučivanja IAP među skupinama ispitanika. Rezultati, međutim, pokazuju da vrijednosti izlučivanja IAP nisu proporcionalne stupnju oštećenja tubula. U skupinama bolesnih i ugroženih nađene su statistički značajno niže vrijednosti izlučivanja IAP nego u skupini ostalih. Vrijednosti izlučivanja IAP najbolje koreliraju s vrijednostima izlučivanja NAG. Vrijednost izlučivanja IAP nije bolji pokazatelj rane faze endemske nefropatije od biljega koji se već koriste za otkrivanje rane faze bolesti. Da bi se utvrdilo dolazi li u endemskoj nefropatiji do oštećenja S3-segmenta proksimalnog tubula potrebna su daljnja ispitivanja pri čemu bi se koristila heterogena enzimimunokemijska metoda (ELISA) određivanja enzimski aktivnih molekula IAP uz dodatak konzervansa u svježu mokraću.

Određivanje tkivno-nespecifične alkalne fosfataze nema značenje u dijagnostici endemske nefropatije jer ne dolazi do oštećenja S1 i S2-segmenta proksimalnog tubula.

mr. sc. Jasmina Matica,
Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za laboratorijsku dijagnostiku

Telelaboratorium

prof. dr. sc. Ana Stavljenić-Rukavina, Lidija Bilić-Zulle, dipl. ing. **, dr. sc. Dunja Rogić*, doc. dr. sc. Renata Zadro**

* Klinički bolnički centar Zagreb, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku

* Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za laboratorijsku dijagnostiku i Katedra za informatiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci

Tekst preuzet iz *Telemedicina u Hrvatskoj: dostignuća i daljnji razvijati*, ur. Asim Kurjak i Branimir Richter, Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2001.

Neka od područja u laboratorijskoj medicini kojima razvoj mrežnih sustava i prijenos podataka na daljinu omogućava zнатно napredovanje su slanje i razmјena nalaza elektroničkim putem.

Prijenos slike i govora (videokonferencije) omogućuje konzultacije s ostalim stručnjacima u zemlji inozemstvu pri interpretaciji složenih laboratorijskih nalaza. Ekspertni sustavi neizostavna su pomoć pri medicinskom odlučivanju, a moderno povezivanje prijenosnih mjernih instrumenata sa središnjim računalom daje mogućnost kontrole udaljenih bolesnika

Laboratorijska medicina je medicinska disciplina koja nesumnjivo stvara i koristi u formiranju i interpretaciji nalaza s najvećim brojem podataka. Podaci iz laboratorija koriste se u svim fazama liječenja bolesnika: pri postavljanju dijagnoze, odabiru terapije i praćenju uspješnosti terapije. Neovisno da li se bolesnika lijeći u ustanovi pri kojoj je laboratorij ili izvan nje, ili je u jedinicama hitne ili intenzivne skrbi, laboratorijski nalaz je jedan od najvrednijih podataka u procesu zbrinjavanja bolesnika.

Upravo je količina i značajnost laboratorijskih podataka bila jedan od razloga što je informatizacija u zdravstvenoj zaštiti među prvima prihvaćena u sustavu laboratorijske medicine. Većinom laboratorijskih instrumenata upravlja se s pomoću računala. Umrežavanjem takvih računala i daljnjim vezivanjem u informacijski sustav ustanove i prema Internetu otvaraju se nove mogućnosti laboratorijske medicine.

Cilj razvoja svakog laboratorija jest dovesti kvalitetu analitičkog procesa, ali također i upotrebljivost i dostupnost informacije na najvišu moguću razinu. Naime, za laboratorijske je rezultate jednako važna kako analitička pouzdanost tako i pravovremenost, odnosno klinička prihvatljivost vremena potrebnog za dobivanje nalaza te dostupnost. Poboljšanje kakvoće rada podrazumijeva primjenu pravila dobre laboratorijske prakse, tj. stalnu kontrolu svih segmenta rada u laboratoriju, povećanje preciznosti i točnosti rezulta- ta laboratorijskih analiza te brz protok podataka. Informatizacija je omogućila značajno poboljšanje kvalitete rada, a razvoj umreženih sustava dalje znatno unapređuje svaki od nabrojanih segmenata.

Neka od područja u laboratorijskoj medicini kojima razvoj mrežnih sustava omogućava zнатно napredovanje:

- stalni nadzor nad svim segmentima rada u laboratoriju koji su uključeni u mrežu
 - konzultacije s ostalim stručnjacima u zemlji inozemstvu pri interpretaciji složenih laboratorijskih nalaza
 - pomoć ekspertnih sustava pri medicinskom odlučivanju
 - mogućnost kontrole udaljenih bolesnika.

Slanje i razmjena nalaza. Komunikacija laboratorija s korisnicima može biti izravna usmena, pismena (dostava, pošta), telefonska (usmeno), telexom (električna komunikacija), dopisivanje faksimilom (telefaks), električnom poštom i električnom izmjenom podataka.

Slanje nalaza u pismenom obliku putom dostave ili pošte, ma kako brzo bilo organizirano od laboratorija, redovito je (pre)sporo za korisnika. Međutim, legalnost pismene komunikacije je najveća (prepoznavanje i ovjeravanje dokumenata). Prijenos nalaza bržim putom, npr. telefonom, nije pouzdano i karakterizira ga neformaliziranost; prijenos telefaksom upitne je legalnosti i kakvoće ispisa (rezolucija). Tim načinom razmjene podataka pojavljuju se poteškoće pri prijenosu na računalne sustave, tj. potreban je upis u baze podataka korisnika (liječnika, bolničkog odjela i sl.).

Razvojem umreženih sustava omogućeno je slanje elektroničkih zapisa. Slanje nalaza elektroničkom poštom omogućuje brzo slanje elektroničkog zapisa s kojim je daljnja obrada jednostavna, međutim upitna je privatnost i tajnost podataka te legalnost zapisa.

Najbolji način slanja nalaza i razmjene medicinskih podataka, koji će u budućnosti zamijeniti sve ostale oblike pa i formaliziranu papirnatu dokumentaciju, elektronička je izmjena podataka (EDI, *Electronic Data Interchange*). Pri tome se elektronički zapis prenosi izravno iz jedne u drugu bazu podataka. Prijehaćenim protokolima standardizirana je sintaksa i semantika obavijesti (EDIFACT i HL7). Takvi sustavi su potpuno automatizirani, ali ostavljaju korisnicima mogućnost zadavanja parametara poruke, prijenos podataka izravan je iz jednog u drugi računalni zapis, moguć je sustav zaštite povjerljivih podataka (enkripcija), a kodiranje i dekodiranje poruka je automatizirano.

Ukoliko se na takav način proslijeduje uputnica u laboratorij, svaki potrebnici podaci ulaze direktno u laboratorijski informacijski sustav.

stav. Nakon završene analize nalaz se vraća naručiocu direktno u njegov informacijski sustav, tj. u bolesnikov zapis u bazi podataka.

Jedna od mogućnosti takve programske podrške za prijenos podataka je izdvajanje pojedinih podataka prema unaprijed određenom kriteriju i trenutno upozoravanje korisnika programske podrške (u trenu kada baze razmjene takve "označene" podatke). Na taj način se korisnika laboratorija (lijecnika, medicinsko osoblje) odmah upozorava npr. na nalaze s izrazito patološkim (kritičnim) vrijednostima pojedinih analita, čime se omogućuje hitno djelovanje i unapređenje pružanja zdravstvene usluge.

Modemska kontrola rada instrumenata i kakvoće reagencija od proizvođača i/ili servisa. Većina laboratorijskih instrumenata upravljana je pomoću računala. Pomoću specifične programske podrške kontrolira se radni proces instrumenta. Modemskom vezom računala spojenog na instrument i proizvođača odnosno servisa omogućuje se kontrola instrumenta od ovlaštene osobe, pri čemu se mogu uočiti pa i ukloniti eventualne pogreške u radu bez dolaska servisa, ili ako je dolazak potreban, serviser ili proizvođač mogu prethodno dijagnosticirati kvar. Time se znatno ubrzava otklanjanje pogrešaka i kvarova u radu instrumenata, pri čemu dolazi do izbjegavanja, odnosno najčešćeg mogućeg skraćivanja vremena u kojem instrument ne radi, te se znatno smanjuju troškovi održavanja instrumenata.

Proizvođač i servisnoj podršci također je modemskim putem moguće kontrolirati kakvoću i količinu reagencija koja se nalazi u instrumentu.

Nadzor nad centraliziranim i udaljenim instrumentima. Razvoj tehnologije laboratorijskih instrumenata omogućio je nastajanje jedne od najvažnijih razvojnih odrednica laboratorijske medicine: mogućnost hitnih laboratorijskih pretraga uz postelju bolesnika (POC, *Point of Care Testing*). Velike prednosti POC-a su brzina i lakoća kojom se dobivaju željeni rezultati. Nedostaci takvog načina su nedovoljna educiranost i ponekad nemotiviranost osoblja koje u jedinicama intenzivne skrbki ili odjelima rukuje takvim instrumentom, čime je otežano pravovremeno uočavanje pogrešaka u radu i kontrola kvalitete. Upravo razvojem mrežnih sustava otklanjanju se takve poteškoće. Zahvaljujući mrežnom sustavu moguće je da jedna stručna osoba istovremeno nadzire rad više instrumenata u sustavu POC (kontrola kalibracije, preciznosti i točnosti rezultata). Na takav način ustrojen sustav testiranja uz postelju bolesnika, primijenjen u većim zdravstvenim ustanovama, omogućuje znatno rasterećenje centralnog laboratorija. Razvojem POC sustava centralni laboratorij postaje mjesto na kojem se izvode analize nižeg stupnja hitnosti, te složene i specifične analize, a istodobno se sa središnjeg mjesta pažljivo nadzire rad analitičkih instrumenata uz postelju bolesnika. Osim brzine koju POC sustav omogućuje, na taj način osigurana je visoka kvaliteta i stalna kontrola rada instrumenta.

Kontrola kvalitete rada u laboratoriju prema pravilima dobre laboratorijske prakse pri sve većem porastu broja biomedicinskih mjerjenja zahtijeva stalno provođenje kontrole kvalitete i audita za sve centralizirane i udaljene sustave. Umreženi sustavi s odgovarajućom programskom računalnom podrškom na takvim poslužiteljima (serverima) pružaju mogućnost komuniciranja sa svim PC klijentima na jednom mjestu te omogućuju servisnu podršku, provođenje odnosno ukazivanje na potrebu provođenja analitičke kontrole kvalitete, pregled aktualnog stanja analitičke kontrole u realnom vremenu, otkrivanje pogrešaka u radu i kontrolu redovi-

tog održavanja instrumenta, uspostavljanje i pregled grafičke i statističke analize rezultata kontrola tijekom dužeg vremenskog razdoblja, raspolažanje kontrolnim materijalom, odgovor i korektivne mјere na upozorenja i pogreške koje prijavljuju instrumenti.

Mrežna struktura omogućava provođenja kontrole kvalitete ne samo unutar laboratorija odnosno ustanove već i razmjenu podataka o kontroli i usporedbu s podacima iz više centara, koji na taj način omogućuju veću usporedivost i razmjenu podataka te uštedu pri obradi bolesnika iz udaljenih centara.

Prednost telemedicine za bolesnika i mogućnost kontrole udaljenih bolesnika. Njega bolesnika u kući zahvaljujući napretku telemedicine omogućit će kvalitetnu laboratorijsku kontrolu bez potrebe za dolaskom bolesnika u zdravstvenu ustanovu. Bolesnicima koji primaju kemoterapiju ili dugotrajnu terapiju kisikom u kućnoj njezi omogućit će se nužne laboratorijske pretrage u kući uz pomoć prijenosnih analizatora. Takav analizator može se modemski vezati za nadležni laboratorij koji je zadužen za kontrolu i interpretaciju dobivenih nalaza.

Vrednovanje nalaza i interpretacija laboratorijskog stručnjaka. Nakon završene analitičke faze kod izrade laboratorijskog nalaza svaki nalaz prolazi pregled laboratorijskog stručnjaka – odgovorne osobe. Ukoliko se nalazi razmjenjuju i šalju u papirnatom obliku, svaki nalaz je potpisani odnosno potvrđen od odgovorne osobe u laboratoriju. Pri elektroničkoj razmjeni podataka vrednovanje i interpretacija nalaza od odgovorne osobe također je važan i neizostavan dio. Programska podrška na računalima vezanim uz analizatore i na centralnom računalu u svakoj fazi izrade nalaza omogućuje kontrolu rezultata. Prijenos podataka putem mreže na udaljena računala nije moguć prije no što ga odobri odgovorna osoba. Elektronički zapis (nalaz) koji "izlazi" iz laboratorija nosi i ime odgovorne osobe koja je vrednovala nalaz.

Pomoć pri interpretaciji i vrednovanju složenih laboratorijskih nalaza. Visokosofisticirana laboratorijska tehnologija često pojednostavljuje analitičke procese, što omogućuje lako dobivanje rezultata vrlo složenih analiza (kao što su npr. automatizirani sustavi za DNA analizu), međutim takve rezultate nužno treba interpretirati stručna osoba. Mogućnost komuniciranja putem mreže, videokonferencije i pristup bazama podataka sličnih laboratorijskih u zemlji i svijetu omogućavaju komunikaciju sa stručnjacima i ustanovama koji se bave tim područjem, što bitno doprinosi razvoju laboratorijske dijagnostike i vrijednosti nalaza.

Pomoć eksperntih sustava za medicinsko odlučivanje. Unosom složenih laboratorijskih nalaza i rezultata svih ostalih pretraga u eksperjni sustav za medicinsko odlučivanje omogućuje se računalna pomoć pri donošenju medicinskih odluka. Eksperjni sustavi povezani s bazama podataka laboratorijskih i korisnika na temelju rezultata prethodnih analiza i kliničkih podataka o bolesniku mogu sugerirati odgovornoj osobi pri vrednovanju nalaza koja od pretraga zahtijeva ponavljanje i dodatnu provjeru.

Zaključak

Brzina rada, brzina i pouzdanost razmjenje podataka, kontrola u svim dijelovima radnog procesa u laboratoriju pomoću računala i mrežne strukture omogućuju daljnji razvoj laboratorijske medicine u cilju učinkovitog služenja bolesnicima. Vrijeme liječenja se skraćuje što (nakon početnog ulaganja) smanjuje troškove zdravstvene zaštite.

M

1. Kuffer H. Telematics applications in a laboratory cluster. Accreditation and Quality Assurance, 9:374-6,2000
2. Stat TY. Bringing health care and education within reach: Distance learning, telepathology transform laboratory medicine. Laboratory Medicine 31:198-205,2000
3. Yawn BP. Telemedicine: A new framework for evaluation, Journal of American Medical Informatics Association, 6:55-61,2000
4. Anonymus. Telemedicine: an overview. Health Devices Mar 28:88-103,1999
5. Rosenfeld BA, Dorman T, Breslow M i sur. Intensive care unit telemedicine: alternative paradigm for providing continuous intensivist care. Critical Care Medicine, 28:3925-31,2000
6. Bui AT, McNitt M, Goldin MF. Problem-oriented prefetching for an integrated clinical imaging workstation. Journal of American Medical Informatics Association, 8:242-53,2001

IV. TEČAJ TRAJNE EDUKACIJE LIJEČNIKA

Zagrebački velesajam, 25. svibnja 2002.

“Cervikobrahijalni sindrom” – suvremeni principi dijagnostike i liječenja

Dragi kolege i prijatelji,

Već je tradicija da za vrijeme održavanja sajma "Medicina i tehnička" u sklopu Zagrebačkog velesajma Klinika za neurokirurgiju KB Sestre milosrdnice iz Zagreba priređuje tečajeve trajne edukacije liječnika. Ovo je četvrti tečaj po redu koji se održava u suradnji sa Zagrebačkim velesajmom s obzirom na uspješnost prethodnih vjerojatno će i u budućnosti biti sličnih tečajeva.

Kako je medicina djelatnost koja iz dana u dan donosi nove spoznaje, ali i djelatnost koja je "prisiljena" svakodnevno primjenjivati nove tehnološke spoznaje u kliničkoj praksi, tako je potreba za trajnom edukacijom svih nas više nego očita. Tečajevi koje Klinika za neurokirurgiju KB Sestre milosrdnice održava tijekom sajma "Medicina i tehnička" imaju za cilj da se s najnovijim dostignućima u liječenju tzv. bolesti moderne civilizacije upoznaju ne samo razne specijalnosti unutar medicinske struke, nego i šira javnost kako bi se u liječenju te problematike postigao za početak barem minimalni konsenzus.

Ove godine tema našeg tečaja je "cervikobrahijalni sindrom". Opće je naime poznato iz literature da gotovo 85% populacije u dobi od 65 godina ima razvijene degenerativne promjene na vratnoj kralježnici. Teže je, međutim, shvatljivo da je "spondiloska mijelopatična" najčešći uzročnik spastičke parapareze u starijoj životnoj dobi. Kako cervikobrahijalni sindrom predstavlja jedan od najčešćih kliničkih entiteta s kojim se susreću liječnici opće medicine, s javnozdravstvenog aspekta potrebno je isti objasniti s nekoliko različitih gledišta. Zbog toga su ovdje i zastupljene raznorodne medicinske struke, npr. epidemiolozi, fizijatri, neurolozi, radiolozi, neurokirurzi itd. Posebnost je tečaja što je priliku da svoje mišljenje javno iznosi pred medicinarima dobila i kiropraktičarska struka. Kada se, naime, radi o javnozdravstvenom problemu, medicina zaista mora angažirati u rješavanje istoga sve ljude na bilo koji način s tim problemom povezane. U tom smislu nismo imali predrasuda.

Kako su operacije degenerativnih oboljenja vratne kralježnice najzastupljenije neurokirurške operacije u Sjedinjenim Državama, vjerojatno će u budućnosti broj operativnih zahvata na vratnoj kralježnici porasti i u nas. Ovaj će tečaj dati priliku raznim strukama da kažu svoje mišljenje i iznesu svoje rezultate u liječenju tako jedinstvene problematike. Kako je ovaj tečaj, koliko je meni poznato, prvi ovakve vrste u Hrvatskoj, za očekivati je da će rasprava na završetku istoga biti plodonosna i da će se svi sudionici vratiti kući obogaćeni za nove spoznaje, ili će tijekom trajanja tečaja rješiti neke svoje osobne dvojbe, a sve s ciljem da nakon tečaja naši pacijenti budu zadovoljniji. Nema većeg zadovoljstva za liječnika od zadovoljnog pacijenta.

U tom smislu dopustite da svim sudionicima tečaja zaželim ugordan boravak i uspjeh u radu. Zahvaljujem i Liječničkoj komori, koja je i ove godine odlučila bodovati naš tečaj. I to nešto govori o našem radu.

S poštovanjem,

prof. dr. sc. Lucijan Negovetić

Program:

8-9	Registracija sudionika
9-9.10	Uvodna riječ – prof. dr. Lucijan Negovetić
9.10-9.30	Epidemiološke značajke degenerativnih oboljenja vratne kralježnice – prim. dr. Ladislav Krapac, KB Dubrava, fizijatar
9.30-9.50	Funkcionalna anatomija vratne kralježnice – prof. dr. Ana Marušić, Medicinski fakultet
9.50-10.10	Suvremena radiološka dijagnostika degenerativnih bolesti vratne kralježnice – dr. Josip Hat, KB Sestre milosrdnice, radiolog
10.10-10.30	Klinički pregled, elektrofiziološka dijagnostika te mogućnosti medikamentoznog liječenja bolesnika s cervikobrahijalnim sindromom – dr. sc. Ivan Mikula, KB Sestre milosrdnice, neurolog
10.30-10.50	Načela fizičke terapije u liječenju cervikobrahijalnog sindroma – prim. dr. Maja Dubravica, KB Sestre milosrdnice, fizijatar
10.50-11.20	Odmor
11.20-11.45	Uloga kiropraktike u liječenju cervikobrahijalnog sindroma – dr. Michael Šantek, Zagreb, kiropraktičar
11.45-12.15	Kirurška terapija degenerativnih bolesti vratne kralježnice prednjim pristupom – dr. sc. Miroslav Vukić, KB Sestre milosrdnice, neurokirurg
12.15-12.45	Korpektomije i foraminotomije kod degenerativnih bolesti vratne kralježnice – dr. Neven Eškinja, KBC Rijeka, neurokirurg
12.45-13	Završna riječ – prof. dr. Lucijan Negovetić, KB Sestre milosrdnice, neurokirurg
13-13.30	Okrugli stol: Cervikobrahijalni sindrom: gdje smo bili i što donosi budućnost? – moderator: prof. dr. Lucijan Negovetić; u raspravi sudjeluju predavači i svi sudionici

Epidemiološke značajke degenerativnih oboljenja vratne kralježnice (primjer cervikobrahijalnog sindroma – CBS-a)

prim. dr. sc. Ladislav Krapac

Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KB Dubrava, Zagreb

Sve veća učestalost tegoba i bolesti vratne kralježnice u radno aktivnom stanovništvu, kao i značajna proporcija cervikobrahijalnog sindroma (CBS) kao razloga za privremenu, pa i trajnu nesposobnost za rad nameće potrebu aktivnog epidemiološkog praćenja bolesti "sjedećih ljudi". U epidemiološkoj studiji praćenja čestih kroničnih bolesti u uzorku od 2359 ispitanika (1321 žena i 1038 muškaraca) izraženi simptomi degenerativnih promjena vratne kralježnice zabilježeni su u 29 % žena i 15% muškaraca u slučajnom uzorku stanovništva srednje životne dobi. Kliničkim istraživanjem u 120 ispitanika s izraženim CBS-om uz naslijedenu sklonost kao i prisutnost drugih kroničnih bolesti zapaženi su i egzogeni čimbenici vezani uz rad, navike kao i provođenje slobodnog vremena koji pridonose nastanku i ili pogoršanju CBS-a

Iako je vratna kralježnica, kao najviši segment "*homo erectus*", bila značajan uzročnik tegoba i ili bolesti u ljudi u ranijim razdobljima, tek druga polovica XX. stoljeća eksponira vratnu kralježnicu i u djelima likovnih umjetnika. Djela A. Modiglianija i S. Dalija posebice ističu upravo vrat. Anatomska je činjenica da niti u jednom dijelu tijela kroz tako malo područje ne prolazi tako velik broj vitalnih struktura, posebice žila i živaca, kao što je to vratna kralježnica. I male morfološke promjene mogu u tom uskom području imati znatne reperkusije na smetnje inervacije, cirkulacije, disanja, gutanja... Nažlost, vratna je kralježnica sve češće mjesto somatizacije tegoba u psihičkih bolesnika. Nepravilna opterećenja u radu, nepoštovanje ergonomskih principa (nužno miran, prisilan položaj tijela i glave pri radu u modernim tehnologijama), pomanjkanje doziranih opterećenja u sportsko-rekreativnim aktivnostima, ali i sve češće izrazito preopterećenje u prometnim nesrećama dodatni su čimbenik nastanka i ili pogoršanja cervikobrahijalnog sindroma¹⁻¹³.

Dok je kod "*homo erectus*" održana fiziološka krivina vratne kralježnice, sačuvana trofika i tonus paravertebralnih mišića kao i muskulature ramenog obruča, kod "*homo sedens*", čovjeka XXI. stoljeća, dolazi do smanjenja lordoze, hipotrofije muskulature, "visecih ramena", ali i povećanja prsnе kifoze. Kakve sve reperkusije mogu imati ove promjene na kliničku sliku CBS-a pokazat će ortopedска, neurološka, neurokirurška i fizijatrijska praksa u budućnosti. Zasigurno će nam u tome biti potrebna pomoći informaticara, ergonoma, statičara, tehologa, antropologa, ali i psihologa i sociologa¹⁴⁻²⁴.

U radovima profesora M. Mimice i suradnika iz Odjela za opću kliničku medicinu Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada navedeni su podaci iz epidemiološke studije kroničnih bolesti u uzorcima stanovništva srednje i starije životne dobi iz šest područja Hrvatske⁽⁴⁻⁸⁾. Umjereno izražene tegobe vratne kralježnice navodile su značajno češće žene (19% prema 14% u muškaraca; P<0,01). Jako izražene simptome degenerativnih promjene vratne

kralježnice su također značajno češće u uzorku žena (2% prema 1% u muškaraca, P<0,01). S rastućom životnom dobi povećavao se i postotak ispitanika s bolnim sindromima vratne kralježnice, osobito onih izraženom kliničkom slikom. Porast je izrazitiji u žena (6,4% prema 4,8% u muškaraca), ali ta razlika statistički nije potvrđena kao značajna.

Kliničkim istraživanjem cervikobrahijalnog sindroma obuhvaćeno je 120 ispitanika s jasnim CBS-om (70 muškaraca i 50 žena)¹⁸⁻²³. Poredbenu skupinu činio je isti broj ispitanika koji nisu imali niti jedan karakteristični simptom koji bi ukazivao na CBS. Opažene su izvjesne razlike s obzirom na obrazovanje ispitanika. Očigledna je razlika u žena sa završenom samo osnovnom školom, čak 42% ispitanica s CBS-om prema 12% ispitanica bez CBS-a; P<0,01. S obzirom na "sadašnje zanimanje" nešto više ispitanika s CBS-om bili su nekvalificirani radnici (30% muškaraca i 10% žena prema 21% muškaraca i 8% žena iz poredbene skupine). S obzirom na podatke o "prijašnjim" zanimanjima i pojavi CBS-a uočeni su slični odnosi, ali niti tu razlike nisu dosegle razinu statističke značajnosti. Prateći neke navike (soljenje hrane) prehranu (osobito konzumiranje mljekova i mlječnih proizvoda i crne kave) te pušenje duvana nismo uočili značajnu razliku u ispitanika s CBS-om i onih bez CBS-a. Naravno da je uzimanje analgetika bilo značajno češće u ispitanika s CBS-om. Redovito je analgetike u većim dozama uzimalo 6% muškaraca i 8% žena s CBS-om, a niti jedan ispitanik iz poredbene skupine, dok je u manjim dozama taj odnos bio 23% muškaraca i 38% žena s CBS-om prema 4% muškaraca i 6% žena bez CBS-a.

Temeljem izjave o subjektivnom doživljaju zdravlja, kao "loše" je zdravlje ocijenilo 38% žena s CBS-om, a 18% iz poredbene skupine (P<0,01). Slično tome odnosili su se i podaci o subjektivnoj procjeni radne sposobnosti, gdje je 86% muškaraca i 68% žena s CBS-om izjavilo da je njihova radna sposobnost loša.

Prateći komorbiditet u ispitanika, i u muškaraca i u žena s CBS-om dijagnosticirana je češće neuroza. U jačem obliku je dijagnosticirana samo kod žena s CBS-om (26%;12%), a relativni rizik da

Tablica 1. Neke kronične bolesti i stanja ispitanika i CBS

n=120 (M=70, Ž=50)

	Blago izražena		Umjereni izražena		Jako izražena	
	M	Ž	M	Ž	M	Ž
Adipozitet						
Nema CBS	14,3%	16,0%	18,6%	16,0%	7,1%	24,0%
Ima CBS	22,6%	12,0%	15,7%	28,0%	8,6%	20,0%
Stenokardija						
Nema CBS	8,6%	6,0%	0	0	0	0
Ima CBS	11,4%	12,0%	0	0	0	0
Ateroskleroz						
Nema CBS	22,9%	8,0%	5,7%	2,0%	0	0
Ima CBS	42,4%**	12,0%	15,4%	12,0%	0	0
Varikoziteti potkoljenica						
Nema CBS	8,6%	12,0%	10,0%	15,0%	0	0
Ima CBS	25,7%	8,0%	14,3%	8,0%	0	0

** P < 0,01

će se neuroza razviti u ispitanika s CBS-om utvrđena je u žena 3,35 prema 2,04 u muškaraca.

Neke kronične bolesti i stanja ispitanika prikazane su u TABLICAMA 1. i 2.

Nije utvrđena izrazitija povezanost CBS-a s obzirom na adipozitet. Stenokardija izražena u blagom obliku češće je izražena u bolesnika s CBS-om, ali razlike statistički nisu potvrđene kao značajne. Arterioskleroz žila ekstremiteta, izražena u blažem obliku, značajno je bila češća u muškaraca s CBS-om ($P<0,01$), dok češći varikoziteti potkoljenica nisu dosegli razinu statističke značajnosti. Artrotske promjene u ramenima i šakama i bolesnika s CBS-om češće su i u muškaraca i žena. U šakama su dosegli razinu statističke značajnosti ($p<0,01$).

TABLICA 3. prikazuje podatke s obzirom na izjave o načinu rada ispitanika s CBS-om i poredbene skupine.

Približno 17% muškaraca i 26% žena s CBS-om kao i 13% muškaraca i 8% žena iz poredbene skupine radilo je u prisilnom položaju tijela. Uspravan položaj tijela pri radu navodilo je samo 20% muškaraca i 16% žena iz ispitivane, a čak 44% muškaraca i 60% žena iz poredbene skupine ($P<0,01$). Relativni rizik ispitanika koji rade u pognutom položaju za nastanak CBS-a je u muškaraca bio je 3,57, a u žena čak 6,91. Neke druge nokse na radu (nepovoljni mikroklimatski uvjeti, manje ozljede, vibracije) nisu značajno češće utvrđene u ispitanika s CBS-om. Dizanje i nošenje težih tereta i u muškaraca i u žena faktor su rizika za nastanak i/ili pogoršanje CBS-a.

Iako su uočene razlike u provođenju dnevnog, tjednog i godišnjeg odmora, te razlike u dvije ispitivane skupine nisu dosegle razinu statističke značajnosti. Povremeno ili redovito bavljenje nekim hobijem bilo je nešto češće u muškaraca bez cervikobrahijalnog sindroma. Uočena je značajna razlika s obzirom na tvrdoču ležaja ispitanika, kao i korištenje jastuka. Detalji su prikazani u TABLICI 4.

Na TABLICI 5. prikazani su neki anamnistički podaci s obzirom na obiteljsku anamnezu, ranije traume kao i korištenje ortopedskih pomagala.

Značajno češće su reumatske tegobe zabilježene u roditelja ispitanika s CBS-om, relativni rizik u muškaraca iznosi 2,13, a u žena je čak dva puta veći, tj. 4,28. Iako su traume kralježnice nešto češće navodili ispitanici s CBS-om, razlike nisu statistički značajne. Schanzov ovratnik nosilo je samo 22% žena i 6% muškaraca s CBS-om.

Bolovanje je koristilo 2/3 bolesnika s CBS-om, a samo 3% muškaraca i 12% žena nije zbog te bolesti bilo na bolovanju. S obzirom na liječenje tegoba vratne kralježnice, među ispitanicima s CBS-om bilo je čak 30% muškaraca i 10% žena koji se zbog tih tegoba nisu obraćali liječniku. Analizirajući pak način liječenja, bilo ranije ili u trenutku istraživanja, najčešće su ispitanici s CBS-om mirovali (30% muškaraca i 52% žena), uzimali analgetike (40%:26%) i liječili se elektroterapijom (25%:36%)^{18,20,21}.

U 317 dječatnica kojih znatan dio radnog vremena provode sjedeći uz računalno praćenje sindrom zamora i boli u lokomotornom sustavu. Bol se značajno češće javlja u vratnoj i slabinskoj kralježnici, ali i u zglobovima dominantne, najčešće desne ruke. Bol se tijekom rada izrazito povećava čak kod 35,7% pregledanih. Ispitanice na videoterminalima ove tegobe u 47% povezuju s nepovoljnim uvjetima rada, dok je to u poredbenoj skupini ispitanica sa slobodnim ritmom rada navodilo 17,9% radnica^{24,25}.

U skupini od 114 invalidskih umirovljenika koji su pozvani na kontrolnu zdravstvenu obradu utvrđena je značajna razlika u izraženosti kliničke slike CBS-a s obzirom na ranije zanimanje. Poredbeno je skupinu činilo 57 invalida kojima se CBS mogao sa sigurnošću isključiti. U obje skupine je na prvom mjestu razlog umirovljenja zbog bolesti koštano-zglobnog sustava bio bolni sindromi slabinske kralježnice (77%), dok su funkcionalne promjene vratne kralježnice zabilježene u 30% ispitanika.

Utvrđena je statistički značajna razlika u zastupljenosti cervikobrahijalnog sindroma s obzirom na ranije zanimanje. U ispitivanoj su skupini bili značajno češće zastupljeni nekvalificirani radnici (31,6% prema 12,3% NKV radnika u poredbenoj skupini; $P<0,05$). U kućanskim aktivnostima su znatno više naprezali ruke

Tablica 2. Neke bolesti lokomotornog sistema i CBS

n=120 (M=70, Ž=50)

	Blago izražena		Umjereni izražena		Jako izražena	
	M	Ž	M	Ž	M	Ž
Osteoartroza ramena						
Nema CBS	11,4%	8,0%	7,1%	0	0	0
Ima CBS	24,3%*	28,0%**	12,9%*	8,0%	0	0
Osteoartroza šaka						
Nema CBS	27,1%	26,0%	8,6%	6,0%	0	0
Ima CBS	47,1%**	40,0%**	24,7%**	30,0%**	0	0

* P < 0,05 ** P < 0,01

Tablica 3. Neke ergonomiske osobitosti položaja tijela pri radu i CBS

n=120 (M=70, Ž=50)

Mogućnost promjene položaja tijela pri radu

	Nema		Ima	
	M	Ž	M	Ž
Nema CBS	12,9%	8,0%	87,1%	92,0%**
Ima CBS	17,1%	26,0%**	82,9%	74,0%

Ponavljanje istih pokreta pri radu

	Ne		Da		Ne zna	
	M	Ž	M	Ž	M	Ž
Nema CBS	55,7%	50,0%**	41,4%	50,0%	2,9%	0
Ima CBS	42,9%	18,0%	52,9%	80,0%**	4,3%	2,0%

Položaj tijela pri radu

	Uspravan		Pognut		Nagnut na stranu		Posao s uzdignutim rukama	
	M	Ž	M	Ž	M	Ž	M	Ž
Nema CBS	44,3%**	60,0%**	48,6%	38,0%	5,7%	0	1,4%	2,0%
Ima CBS	20,0%	16,0%	74,3%*	72,0%**	4,2%	6,0%	1,4%	6,0%

** P < 0,01

Tablica 4. Provodenje slobodnog vremena ispitanika i CBS

n=120 (M=70, Ž=50)

Hobi

	Nema		Povremeno		Redovito	
	M	Ž	M	Ž	M	Ž
Nema CBS	54,3%	58,0%	40,0%	34,0%	5,7%	8,0%
Ima CBS	70,0%	46,0%	30,0%	52,0%	0	2,0%

Tvrdota ležaja

	Spava na mekom		Spava na tvrdom		Ne zna	
	M	Ž	M	Ž	M	Ž
Nema CBS	62,9%	38,0%	22,3%	52,0%	14,3%	10,0%
Ima CBS	24,3%	18,0%	62,3%	68,0%	12,9%	14,0%

Korištenje jastuka

	Bez jastuka		S jednim jastukom		S više jastuka	
	M	Ž	M	Ž	M	Ž
Nema CBS	7,1%	16,0%	42,9%	66,0%	50,0%**	18,0%**
Ima CBS	24,3%**	46,0%**	48,7%	44,0%	27,1%	10,0%

** P < 0,01

Tablica 5. Neki anamnestički podaci i CBS

n=120 (M=70, Ž=50)

Reumatske tegobe u obitelji

	Nema		Majka-otac		Braća-sestre	
	M	Ž	M	Ž	M	Ž
Nema CBS	68,6%**	74,0%**	25,7%	24,0%	5,7%	2,0%
Ima CBS	50,0%	36,0%	40,0%**	50,0%**	10,0%	14,0%

Traume kralježnice

	Nema		Vratne		Slabinske		Kombinirano	
	M	Ž	M	Ž	M	Ž	M	Ž
Nema CBS	87,1%	96,0%	4,3%	2,0%	7,1%	2,0%	1,4%	0
Ima CBS	75,7%	86,0%	7,1%	12,0%	11,4%	2,0%	5,7%	0

Vrsta ortopedskih pomagala

	Ulošci		Cipele		Ovratnik	
	M	Ž	M	Ž	M	Ž
Nema CBS	15,7%	20,0%	0	2,0%	0	0
Ima CBS	25,7%	30,0%	1,4%	12,0%	8,6%	22,0%

** P < 0,01