

ZBORNIK / XXV. KONGRES OBITELJSKE MEDICINE

Izdavač
Hrvatska udružba obiteljske medicine

Urednici
Marion Tomičić
Zlata Ožvačić Adžić

Naslovnica
Plitvička jezera

Grafička priprema i tisk
Redak

Predsjednica organizacijskog odbora
Prim. Suzana Kumbrija

Organizacijski odbor
Marko Rađa
Marija Petrovčić
Vesna Samardžić Ilić
Prim. Tatjana Cikač
Prim. Josip Lončar
Doc . dr. sc. Marion Tomičić
Sanja Žužić Furlan

Predsjednica znanstvenog odbora
Doc . dr. sc. Marion Tomičić

Znanstveni odbor
Prof. dr. sc. Mirjana Rumboldt
Prof. dr. sc. Rudika Gmajnić
Prof. dr. sc. Sanda Pribić
Doc. dr. sc. Venija Cerovečki
Doc. dr. sc. Zlata Ožvačić Adžić
Doc. dr. sc. Davorka Vrdoljak
Prim. Dragomir Petric

CIP - Katalogizacija u publikaciji
SVEUČILIŠNA KNJIŽNICA
U SPLITU

UDK 61-027.553(062)
614.4(062)
616-053.2(062)

KONGRES obiteljske medicine (25 ; 2018 ;
Zagreb)
Akutne infekcije u obiteljskoj medicini
; Skrb za malo dijete u obiteljskoj
medicini : zbornik / XXV. kongres
obiteljske medicine ; <urednici Marion
Tomičić, Zlata Ožvačić Adžić>. - Zagreb :
Hrvatska udružba obiteljske medicine, 2018.

Bibliografija uz svaki rad. - Summaries.

ISBN 978-953-7255-10-7

1. Kongres obiteljske medicine (25 ; 2018
; Zagreb): Skrb za malo dijete u
obiteljskoj medicini
I. Obiteljska medicina -- Hrvatska --
Zbornik II. Djeca -- Obiteljska medicina --
Zbornik III. Akutne infekcije --
Obiteljsk medicina -- Zbornik

170406032

Ovaj zbornik je zaštićen autorskim pravima i ne smije se ni
djelomično reproducirati, pohraniti u sustavu za reproduciranje,
fotokopirati niti prenositi u bilo kojem obliku i na bilo koji način
bez pismenog dopuštenja autora ili izdavača.* Sva prava Hrvatska
udružba obiteljske medicine.



Hrvatska udružba obiteljske medicine
Croatian association of family medicine

ZBORNIK

XXV. KONGRES OBITELJSKE MEDICINE

**Akutne infekcije u obiteljskoj medicini
Skrb za malo dijete u obiteljskoj medicini**

Pod visokim pokroviteljstvom
predsjednice Republike Hrvatske Kolinde Grabar Kitarović
Ministarstva zdravstva
Hrvatske liječničke komore

Zagreb, 2018.

PROSLOV

Drage kolegice i kolege,

u vašim je rukama XXV. Zbornik radova kongresa obiteljske medicine. Jubilarni broj je svakako povod da se osvrnemo na prethodne godine, kao i na ono što nas čeka u budućnosti.

Udruga specijalista i specijalizanata opće/obiteljske medicine, HUOM, nastao je tijekom 1992. godine, u turbulentnom vremenu za struku, društvo i državu. To je vrijeme kad se obiteljska medicina dovodila u pitanje kao struka i kada je naglo zamrla specijalizacija opće medicine. Godine koje su slijedile donijele su ipak neke pozitivne pomake, a HUOM i njegovo vodstvo bili su inicijatori i aktivni sudionici tih promjena. Nakon desetak godina bez specijalizacije opće medicine, specijalizacija iz obiteljske medicine je pokrenuta 2003. godine. U razdoblju od 1992. do 2003. godine događale su se velike organizacijske promjene u obiteljskoj medicini i PZZ-u, pretvorba od društvenog, preko državnog, do privatnog vlasništva nad ordinacijama. Posljednjih godina to kretanje se dijelom usporilo zbog povrata velikog broja ordinacija PZZ-a u vlasništvo regionalne samouprave.

Danas više nitko ne dovodi u pitanje potrebu postojanja specijalizacije iz obiteljske medicine, ali aktualni problem je način njenog financiranja. Model koji je trajao do 2015. godine više ne postoji pa se država okreće drugim izvorima. Premda je finansiranje iz određenih europskih fondova realizirano prošle godine, dugoročno to nije održiv model jer se oslanja na strukturne i kohezijske fondove. Kako oni imaju svoj vijek trajanja, valja pronaći druge, dugoročne održive modele podrške. Osim novčanih, suočavamo se i s drugim problemima vezanim uz specijalizaciju. Prema Prijedlogu novog zakona o zdravstvenoj zaštiti, domovi zdravlja nisu zamišljeni kao ustanove koje upućuju kolege na specijalizaciju, bez jasne odrednice preuzima li tu ulogu resorno ministarstvo (centralizirana specijalizacija). Nadalje, privatne specijalističke ordinacije obiteljske medicine u predloženom zakonu nisu prepoznate kao mjesto edukacije i provođenja specijalizacije. Nadam se da se slijedećih godina nećemo baviti istim problemima koje su osnivači HUOM-a rješavali godinama nakon osnutka.

Pored navedenih izazova koji nas očekuju važno je osvrnuti se na baštinu HUOM-a na koju možemo biti ponosni.

Dosadašnji kongresi HUOM-a iznjedrili su dvadeset i četiri zbornika radova s preko 850 članaka, čiji su autori uglavnom kolege iz obiteljske medicine. Naši kongresi

često su bili prvo mjesto javnog nastupa, prezentacije i objave rada. To je nešto što trebamo njegovati i poticati kolege, pogotovo specijalizante, da aktivno i u velikom broju sudjeluju jer kao struka imamo što prikazati. Danas, u informatičko doba, obiteljska medicina raspolaže velikim brojem lako dostupnih podataka. Na nama je da ih iskoristimo i prezentiramo kako bi doprinijeli jačanju obiteljske medicine kao nezamjenjive i posebne struke unutar zdravstvenog sustava s ciljem pružanja što kvalitetnije zdravstvene skrbi za naše pacijente. Dvadeset i šest radova koji se nalaze na stranicama ispred vas još su jedan vrijedan prilog našoj struci.

Zahvaljujem svim autorima na uloženom trudu, a naročito se radujem mladim kolegama, specijalizantima obiteljske medicine, koji prvi put dolaze na kongres kao autori i na tome im iskreno čestitam.

Na kraju, pozivam vas na još aktivnije promicanje struke, kako kroz naš časopis „Medicina Familiaris Croatica“, tako i na kongresima obiteljske medicine idućih godina.

Marko Rađa, dr. med.
Predsjednik HUOM-a

STAFILOKOKNA SEPSA – PRIKAZ SLUČAJA

STAPHYLOCOCCUS SEPSIS – CASE REPORT

Ivana Novak,¹ Nevenka Vinter-Repalust²

Sažetak

Stafilococi su dio uobičajene bakterijske flore, ali u određenim situacijama mogu uzrokovati infekciju. Najpatogeniji je zlatni stafilocok (*Staphylococcus aureus*). Nalazimo ga kod 10-40% odrasle zdrave populacije, a najčešće kolonizira sluznicu prednjeg nosnog hodnika. Infekciju uzrokuje prodom u tkivo ili produkcijom toksina. Prodom je moguć u slučaju kontaminacije oštećene kože, pri čemu se razvija kožna infekcija ili apsces. Nepravovremenim i nepravilnim liječenjem kožne infekcije omogućeno je intravensko širenje uzročnika (bakterijemija). U slučaju sistemske reakcije organizma na prisutnost bakterije u krvi govorimo o sepsi. Smrtnost neliječene streptokokne sepsa iznosi 80%. Širenjem stafilocoka do organa mogu se razviti pneumonija, endokarditis, osteomijelitis, septički artritis, miozitis... Na ishod infekcije utječu prethodno zdravstveno stanje oboljele osobe, vrsta infekcije, vrijeme početka liječenja, rezistencija uzročnika i pravilan izbor antibiotika.

Prikazan je 21. godišnji pacijent koji je liječen zbog stafilocokne sepsa, apscesa ilijskog mišića i sakroileitisa. Mjesto prodora bakterije u organizam je najvjerojatnije bio žulj u području pete. Liječen je flukloksacilinom u trajanju od 8 tjedana (6 tjedana iv. i 2 tjedna po.).

Primjerom iz prakse prikazana je moguća posljedica nepravovremenog liječenja kožne infekcije, čime je omogućeno daljnje širenje mikroorganizma i razvoj ozbiljne, po život opasne infekcije.

Ključne riječi: zlatni stafilocok, bakterijemija, sepsa, septički artritis

Summary

*Staphylococci are part of the normal human flora but under certain circumstances they may cause infection. The most pathogenic among them is *Staphylococcus aureus*, seen in 10-40% of healthy adults, mostly colonizing the anterior part of the nasal cavity. Causes infection by tissue penetration or toxin production. The penetration is possible when bacteria contaminate damaged skin. In that case, skin infection or abscess develops. Untimely and improper treatment of skin*

¹ Ordinacija obiteljske medicine, Zagreb

² Specijalistička ordinacija obiteljske medicine "dr. Nevenka Vinter-Repalust", Zagreb
Kontakt: ivananovak.dr@gmail.com

infection facilitates the vascular spread (bacteremia). Sepsis is the systemic response of the organism to the presence of bacteria in bloodstream. The mortality rate in untreated staphylococcal sepsis amounts at 80%. When staphylococci spread, pneumonia, endocarditis, osteomyelitis, septic arthritis or myositis may occur. The outcome of the infection depends on the previous health condition of the affected person, the type of infection, the beginning of treatment, the resistance of the bacteria and on the proper choice of antibiotics.

The following is a case report of a 21-year-old male patient treated for streptococcal sepsis, iliac abscess and sacroileitis. Bacteria, most likely, penetrated the body through a heelblister. The patient was treated with flucloxacillin for 8 weeks (6 weeks intravenous and 2 weeks orally). Most probably this is the result of delayed treatment of skin infection, which enabled the spread of microorganisms and development of life-threatening infection.

Keywords: *Staphylococcus aureus, bacteremia, sepsis, septic arthritis*

Uvod

Stafilococi su aerobne, gram-pozitivne bakterije, dio normalne bakterijske flore. Postoji više od 30 različitih tipova koji mogu uzrokovati infekciju kod ljudi (1). Dva najznačajnija predstavnika su epidermalni (*Staphylococcus epidermidis*) i zlatni stafilocok (*Staphylococcus aureus*). Epidermalni stafilocok je dio uobičajene bakterijske flore zdrave ljudske kože (2,3). Najpatogeniji je zlatni stafilocok. Nalazimo ga kod 10-40% odrasle zdrave populacije (4). Najčešće se nalazi na sluznici prednjeg nosnog hodnika. Ostala područja koja nastanjuje su ždrijelo, aksilarno, perinealno, ingvinalno područje i rodnica (5). Prema tipu nazalne kolonizacije zlatnim stafilocokom u populaciji razlikujemo 3 skupine ljudi: stalni kliconoše (20%), povremeni kliconoše (60%) i ne-kliconoše (20%) (6-9). Bolest nastaje prodom bakterije u tkivo ili produkcijom toksina. Prodom je moguć ako bakterija kontaminira oštećeno područje kože s narušenom obrambenom funkcijom (područje mikrotraume, ekcema, laceracije, operativne incizije, mjesto ulaska vaskularnog katetera). Na koži nastaje apsces, a mikroorganizam se dalje može širiti hematogenim putem. Intravensko širenje stafilocoka poznato je pod nazivom bakterijemija ili sepsa. Stafilocokna bakterijemija označava prisutnost stafilocoka u krvi. U slučaju sistemske reakcije na prisutnost stafilocoka u krvi (hipotenzija, febrilitet, tresavica) govorimo o stafilocoknoj sepsi. Ona vodi u cirkulatorni kolaps, stanje šoka i smrt. Smrtnost neliječene stafilocokne sepsa iznosi 80%. Širenjem streptokoka do organa mogu se razviti: pneumonija, apsces pluća, endokarditis, infekcija srčanih zalistaka, srčano zatajenje, osteomijelitis, septički artritis, tromboflebitis, miozitis, infekcija parotidne žljezde, očiju, jetre, slezene, bubrega i središnjeg živčanog sustava (1,10). Egzotoksi koji mogu uzrokovati bolest su enterotoksin, TSST-1 (toxic shock syndrome toxin 1) i eksfolijativni toksin. Enterotoksin uzrokuje sindrom trovanja hransom. Uzrok infekcije je kontaminacija nekuhane ili djelomično kuhanje hrane od strane osobe koja je kliconoša ili ima aktivnu kožnu infekciju. Zlatni stafilocok producira enterotoksin koji 2-8 sati nakon ingestije hrane uzrokuje povraćanje sa

ili bez proljeva. Bolest je samolimitirajuća i najčešće prolazi kroz 24-48 sati. Oboljeli nisu zarazni za svoju okolinu budući da se toksin ne prenosi kontaktom. Toksični šok sindrom nastaje djelovanjem TSST-1 toksina koji uzrokuje febrilitet, povraćanje, proljev, mijalgiju, difuzni eritematozni osip i deskvamaciju kože, hipotenziju, te zahvaća 3 ili više organskih sustava. Među oboljelima su često žene koje menstruiraju i koriste tampone. Eksfolijativni toksin uzrokuje sindrom opečene kože, koji se najčešće javlja kod neonata i male djece (1,7,10,11).

Zlatni stafilocok najčešće uzrokuje kožne infekcije (folikulitis, furunkul, karbunkul, celulitis, impetigo). One su uglavnom samolimitirajuće, ali u slučaju hematogene diseminacije mogu biti životno ugrožavajuće. Oboljela osoba je zarazna sve dok se u potpunosti ne izliječi. Uzročnik se najčešće prenosi izravnim kontaktom s inficiranim kožom, ali je moguć i prijenos preko osobnih predmeta (britvica, ručnik, bandaze i predmeti u teretani i sportskim dvoranama). Uobičajeni kontakt, koji uključuje poljubac i zagrljavljivanje, najčešće ne nosi povećani rizik od prijenosa infekcije (1).

Osobe koje su pod povećanim rizikom od razvoja stafilocokne infekcije su novo-rođenčad, dojilje, kronični bolesnici (osobe koje boluju od dijabetes melitusa, karcinoma, bolesti krvnih žila, plućnih bolesti, bolesnici na hemodializi i peritonejskoj dializi), intravenski ovisnici, kirurški pacijenti, osobe kojima je postavljen intravenski kateter ili drugo strano tijelo (proteza, stent, graft), osobe oslabljenog imunološkog sustava i bolesnici na imunosupresivnoj terapiji (1,7,10,12).

U slučaju blaže kožne infekcije dijagnoza se najčešće postavlja kliničkim pregledom (inspekциjom kožne promjene). U slučaju ozbiljnije infekcije potrebno je napraviti KKS, DKS, CRP, SE. Uz porast CRP-a i SE najčešće je prisutna leukocitoza sa skretanjem u lijevo. Kod sumnje na bakterijemiju obavezna je hemokultura s antibiogramom. Transezofagealnu ehokardiografiju (TEE) treba napraviti u slučaju novonastalog srčanog šuma, petehija, pozitivne hemokulture pet ili više dana nakon uvođenja prikladne antibiotičke terapije, prisutnosti intravenskih katetera i umjetnih srčanih zalistaka zbog mogućeg endokarditisa. Kod osteomijelitisa može se napraviti RTG zahvaćene kosti, ali su promjene ranije vidljive na CT-u i scintigrafiji kosti (1,7,12).

U liječenju stafilocokne infekcije dostupni su nam različiti lokalni, peroralni i intravenski antibiotici. Izbor terapije ovisi o tipu infekcije. Blage kožne infekcije liječe se topičkim (mupirocin), a teže peroralnim antibiotikom. U slučaju apscesa potrebna je kirurška drenaža. Intravenska primjena antibiotika obavezna je kod ozbiljnih infekcija. Najčešće se koriste cefazolin, cefaleksin, vankomicin, klindamicin, eritromicin, klaritromicin, azitromicin, rifampin i linezolid. Sve veći problem u liječenju stafilocoknih infekcija predstavlja razvoj rezistencije. Postoje 2 tipa MRSA-e (meticilin rezistentan *Staphylococcus aureus*) - u društvenoj zajednici zadobiveni (engl. community acquired) na meticilin rezistentni *S. aureus* (CA-MRSA) i hospitalni (engl. health care-acquired) na meticilin rezistentni *S. aureus* (HA-MRSA). CA-MRSA

je manje otporan na višestruke lijekove od HA-MRSA. Ovi sojevi su često osjetljivi na trimetroprim-sulfometoksazol, doksiciklin, minociklin i klindamicin. Vankomicin je učinkovit protiv većine hospitalnih MRSA, ponekad uz dodatak rifampicina i amino-glikozida (1,7).

Prevencija stafilokokne infekcije u bolnicama postiže se aseptičnim mjerama (pažljivo pranje ruku između dvaju pregleda, sterilizacija zajedničke opreme). Nosioci otpornih uzročnika izoliraju se do izlječenja infekcije. Stafilokokno trovanje hranom sprječava se pravilom pripremom hrane (kuhanje, pohranjivanje hrane u hladnjaku).

Asimptomatski nosioci stafilokoka u prednjem nosnom hodniku se izoliraju samo pri sumnji na MRSA soj bakterije ili kod povećanog rizika od širenja epidemije. Izvor epidemije najčešće su osobe koje sudjeluju u prometu ili proizvodnji hrane (pekarji, mesari, kuvari). Na redovitom sanitarnom pregledu detaljno im se pregledavaju respiratori sustav i koža. Ako postoji indikacija (respiratori simptomi-šmrcajanje; kožne promjene-ekcem, pustule) radi se bris nosa ili bris kožne promjene. U slučaju pozitivne kulture na *Staphylococcus aureus* obavezni su liječenje i izolacija (1,7).

Prednost nazalnog skrininga na *Staphylococcus aureus* i lokalnog liječenja mupirocinom dokazana je i kod kirurških bolesnika, oboljelih u jedinicama intenzivnog liječenja i kod bolesnika na hemodializi i peritonejskoj dijalizi. Problem je recidivirajuće kliconoštvo u 50% slučajeva i razvoj rezistencije (13).

Prikaz slučaja

Pacijent je rođen 1995. godine u Dubrovniku. Radi studija na Ekonomskom fakultetu doselio se u Zagreb i živi s bakom u stanu. U dobi od 6 godina liječen je zbog sumnje na meningitis. Od djetinjstva ima astmu. Koristi Alvesco 1x1 udah i Ventolin po potrebi. Otac je srčani bolesnik, a majka se liječi zbog karcinoma maternice.

Javlja se u ambulantu liječnika obiteljske medicine nakon bolničkog liječenja u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“. Bolest je započela iznenada, 2 dana prije hospitalizacije, s febrilitetom do 39,6°C uz zimicu, opću slabost i umor. Dan kasnije javili su se jaki bolovi u križima i desnom kuku sa širenjem duž desne noge, praćeni osjećajem trnjenja desne noge. Apetit je bio smanjen, stolica uredna, bez dizurije, ali je mokrio uz osjećaj nepotpunog pražnjenja mokraćnog mjehura. Treći dan bolesti izvadio je krv u privatnom laboratoriju: CRP 95, L 18.5 (seg 94%), E 4.21, Hb 131, Htc 0.38, MCV 90, Tr 183. Zbog visokih upalnih parametara, febriliteta, bolova u križima, kuku i desnoj nozi uz osjećaj nepotpunog pražnjenja mokraćnog mjehura javio se na pregled u Kliniku za infektivne bolesti. Bio je pri svijesti, srednje teškog općeg stanja, nepokretan zbog bolova u desnom kuku i desnoj nozi. Temperatura 38.8°C, RR 115/70 mm Hg, puls 104/min, RF 24/min, SaO₂ 96%. Odstupanja u statusu: jezik obložen, ždrijelo blaže injicirano, obostrano grublji šum disanja nad plućnim parenhimom, blaga osjetljivost abdomena na palpaciju u području desnog hemiabdomena,

jetra palpabilna jedan poprečan prst ispod desnog rebrenog luka, bolna osjetljivost kralježnice na sukusiju u lumbalnom području (razina L3-L5), otežano podizanje desne noge od podloge uz izrazitu bolnost prilikom izvođenja pokreta, brojne akne po koži leđa i gluteusa uz nekoliko manjih krusti, na koži lijeve pete, iznad Ahilove teticе, krusta s okolnim crvenilom, bez fluktuacije. Učinjeni su kontrolni laboratorijski nalazi: SE 24, CRP 125.3, L 18.6, (neu 85.3, ly 2.5, mo 12.0, eo 0, ba 0.2), E 4.22, Hb 126, Htc 0.369, MCV 87.6, Tr 178, kreatinin 90, uk. bil 22, AST 20, ALT 38, GGT 42, ALP 91, LDH 148, sediment urina-L 2-3, E 2-3, nešto bakterija. Nekoliko dana prije pojave febriliteta istiskivao je prištić u području gluteusa, a 2 tjedna ranije mu se zagnojio žulj na lijevoj peti. Negirao je kontakt sa životnjama i ubod krpelja. Pacijent je hospitaliziran radi daljnje obrade i liječenja.

Nalaz urinokulture je bio sterilan. Uzeta su 3 uzorka krvi za hemokulturu i u svima je bio izoliran *Staphylococcus aureus*, osjetljiv na sve ispitivane antibiotike (flukloksacilin, azitromicin, klaritromicin, klindamicin, kotrimoksazol, ciprofoksacin, gentamicin, rifampicin, linezolid, mupirocin, tigeciklin) osim na penicilin. EKG, RTG srca i pluća i UZV srca su bili bez osobitosti. MR torakalne, lumbalne kralježnice i sakruma uz primjenu kontrasta pokazao je apses u formiranju u visini sakroilijakalnog zgloba desno u m. ilijakusu, uz značajni edem okolnih struktura. Provedeno je liječenje parenteralnim flukloksacilinom u trajanju od ukupno 6 tjedana. Prva 3 tjedna primjenjena je doza od 2 grama, 6 puta dnevno, potom 2 grama, 4 puta dnevno. Nakon 4 tjedna liječenja bio je trajno afebrilan. Žalio se na bolove u desnom kuku i bedru, što se do otpusta povlačilo, uz zaostalo šepanje u hodu. Kontrolni nalazi pred otpust: SE 70, CRP 6.9, L 6.1 (seg 54, ly 32, mo 11, eo 2, ba 1), E 3.99, Hb 119, Htc 0.351, MCV 88.2, Tr 430. MR lumbalne kralježnice i zdjelice prije otpusta odgovarao je sakroileitusu, prvenstveno infektivnom, uz upalu i edem m. ilijakusa, piriformisa, gluteusa maksimusa i erekta spine, te smanjenje veličine apsesa u m. ilijakusu. Pregledan je od strane kirurga koji je preporučio nastavak konzervativnog liječenja uz poštodu od trčanja, skakanja i sportskih aktivnosti. Otpušten je iz Klinike za infektivne bolesti nakon 6 tjedana liječenja s preporukom uzimanja peroralnog flukloksacilina (4x2 tablete a 500 mg) do kontrolnog pregleda za 2 tjedna.

Po otpustu iz bolnice bio je afebrilan, a intenzitet bolova desno sakralno se postupno smanjivao. Bolovi su bili prisutni samo prilikom hodanja po neravnom terenu i pri saginjanju. Nakon 2 tjedna učinjeni su kontrolni laboratorijski nalazi (SE 13, CRP 1.6, L 6.2, ne 39, ly 43, mo 13, eo 1, E 4.55, Hb 139, Tr 229) s kojima se javio na ranije dogovoreni pregled infektologa. Budući da je subjektivno stanje pacijenta bilo u poboljšanju, a upalni parametri su bili posve mirni nije produženo antibiotsko liječenje.

Dva mjeseca po otpustu obavio je kontrolnu MR zdjelice i sakroilijakalnih zglobova koja je pokazala daljnje smanjenje apsesa u m. ilijakusu i djelomično povlačenje sakroileitisa desno. Bolovi u desnom kuku su se javljali samo prilikom trčanja.

U statusu je bila prisutna blaga bolnost spinalnih nastavaka lumbalne kralježnice na palpaciju. Ostatak kliničkog nalaza je bio uredan. Ortoped je isključio indikaciju za stabilizaciju sakroilijakalnog zglobova. Preporučena je fizikalna terapija za slabinsku kralježnicu i sakroilijakalne zglobove.

Budući da se zdravstveno stanje pacijenta s vremenom u potpunosti oporavilo i da su bolovi u području desnog sakroilijakalnog zglobova nestali i u naporu, nije bilo indikacije za dalnjim kirurškim i infektološkim liječenjem.

Rasprava

Prikazan je 21 godišnji pacijent sa stafilocoknom sepsom. Dva tjedna prije hospitalizacije primijetio je inficirani žulj na lijevoj peti kojeg je zanemario i radi kojeg se nije javio na pregled. Neliječena kožna infekcija dovela je do razvoja sepse koja se očitovala visokom tjelesnom temperaturom (febrilitet do 39.6°C), općom slabošću i umorom. Bakterijemija je omogućila prodor bakterije u tkiva i organe što je u ovom slučaju rezultiralo razvojem apscesa ilijskog mišića i desnostranog sakroileitisa koji su uzrokovali bolnost u području križa i desnog kuka sa širenjem u desnu nogu. Treći dan od pojave sistemskih znakova infekcije u krvnoj slici je bila prisutna leukocitoza sa skretanjem u lijevo uz visoke upalne parametre. Pregledan je u Klinici za infektivne bolesti i hospitaliziran radi daljnje obrade i liječenja. Uzeta su 3 uzorka krvi za hemokulturu s antibiogramom i u svima je izoliran zlatni stafilocok. Rentgenom srca i pluća isključena je pneumonija, a ultrazvukom srca endokarditis. Zbog bоловa u križima i desnom kuku snimljena je magnetska rezonanca torakalne, lumbalne kralježnice i sakruma koja je pokazala apses u formiranju u visini sakroilijakalnog zglobova desno u m. ilijakusu, uz signifikantni edem okolnih struktura. Provedeno je parenteralno liječenje flokloksacilinom u trajanju od 6 tjedana. Kontrolni MR prije otpusta odgovarao je sakroileitisu uz povlačenje apscesa ilijskog mišića. Otpušten je kući afebrilan, hemodinamski stabilan, sa zaostalim manjim bolovima u desnom bedru i šepanjem pri hodu. Dogovoren je kontrolni pregled infektologa za 2 tjedna, a ortopeda za 2 mjeseca. Budući da se subjektivno stanje postupno sve više poboljšavalo i da su kontrolni laboratorijski i radiološki nalazi pokazali daljnju regresiju upale preporučena je fizikalna terapija i daljnja kontrola u slučaju febriliteta ili pogoršanja tadašnjeg zdravstvenog stanja.

Zaključak

Lokalne kožne infekcije dio su svakodnevnog rada liječnika obiteljske medicine. U većini slučajeva lako su rješive primjenom lokalnog ili peroralnog antibiotika. Izostanak pravovremenog liječenja može dovesti do razvoja ozbiljne, po život opasne infekcije. Najugroženiji su imunokompromitirani bolesnici, ali se komplikacije nerijetko javljaju i kod mladih, prethodno zdravih ljudi. Iz toga je jasno vidljiva važnost

pravilne njege defekata kože, ranog prepoznavanja i odgovarajućeg liječenja kožnih infekcija, kako bi se izbjeglo daljnje širenje infekcije i razvoj ozbiljnih komplikacija koje zahtijevaju bolničko i dugotrajno parenteralno liječenje.

Literatura

1. Staph infection facts. Dostupno na: https://www.medicinenet.com/staph_infection/article.htm. Pristupljeno 13.01.2017.
2. Kloos WE, Musselwhite MS. Distribution and persistence of staphylococcus and micrococcus species and other aerobic bacteria on human skin. *Appl Microbiol* 1975;30:381-95.
3. Kligman AM, Leyden JJ, McGinley KJ. Bacteriology. *J Invest Dermatol* 1976;67:160-8.
4. Baron S. Medical microbiology, 4. izd. Galveston: University of Texas, 1996. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7617/>. Pristupljeno 13. 01. 2017.
5. Otto M. Staphylococcus colonization of the skin and antimicrobial peptides: *Expert Rev Dermatol* 2010;5:183-95.
6. Ruimy R, Angebault C, Djossou F. Are host genetics the predominant determinant of persistent nasal *Staphylococcus aureus* carriage in humans. *J Infect Dis* 2010; 202:924-34.
7. Stafilocokne infekcije. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/infektologija/gram-pozitivni-koki/stafilocokne-infekcije>. Pristupljeno 13. 01. 2017.
8. Weidenmaier C, Goerke C, Wolz C. *Staphylococcus aureus* determinants for nasal colonization. *Trends Microbiol* 2012;20:243-50.
9. Kluytmans J, Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:505-20.
10. *Staphylococcus aureus* infection. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/971358-overview#a6>. Pristupljeno 14. 01. 2017.
11. Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:16-34.
12. Staphylococcal infections treatment and management. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/228816-treatment>. Pristupljeno 14. 01. 2017
13. Warnke P, Harnack T, Ottl P. Nasal screening for *Staphylococcus aureus* - daily routine with improvement potentials. *PLoS One* 2014;9(2):e89667.

INFEKCIJA HUMANIM PARVOVIRUSOM B19: „PETA BOLEST“ U ODRASLOJ DOBI – PRIKAZ SLUČAJA

HUMAN PARVOVIRUS B19 INFECTION: “FIFTH DISEASE” IN ADULTS - A CASE REPORT

Ada Drčelić Matutinović,¹ Mira Vujević Hršak,² Aleksandar Veseli,³ Suzana Kumbrija⁴

Sažetak

Erythema infectiosum, česta je bolest dječje dobi, uzrokovana humanim parvovirusom B19 (HPV- B19). Naziva se još i „peta“ bolest, megaliteritem i bolest „ispljuskanih obraza“. U odraslih je tijek bolesti teži, karakterističnog osipa najčešće nema, a osnovni klinički simptom je artropatiјa. Za etiološku dijagnozu akutne HPV- B19 artropatiјe koristi se dokazivanje imunoglobulin M i imunoglobulin G protutijela u serumu bolesnika ELISA metodom. Liječenje je najčešće simptomatsko, nesteroidnim antireumaticima. U ovom radu prikazan je slučaj 49 - godišnje pacijentice oboljele od artropatiјe uzrokovane parvovirusom B19. Budući da naša pacijentica ima atopijsku predispoziciju (alergijski rinitis) moguće je da je imunomodulatorni efekt nesteroidnog antireumatika odgovoran za brz nestanak simptoma i kompletну remisiju njene bolesti. Kod svake posjete pacijenta radi iznenadnih poliartralgiјa ili poliartritisa trebalo bi razmišljati o infekciji parvovirusom B19.

Ključne riječi: *humani parvovirus B18, peta bolest, nesteroidni antireumatici*

Summary

Erythema infectiosum is a common childhood disease, caused by human parvovirus B19 (HPV- B19). It is also known as the „fifth disease“, megalerythema and „slapped cheek disease“. In adults, clinical manifestations of the disease are more severe, often without characteristic rash, and with arthropathy. Etiological diagnosis of an acute HPV- B19 arthropathy can be determined by ELISA for immunoglobulin M and immunoglobulin G antibodies detection in patient's serum. Treatment is usually symptomatic, with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). This paper presents a 49-year-old lady suffering from a HPV B19 arthropathy. Since she was having

¹ DZ Zagreb Istok

² DZ Krapinsko zagorske županije

³ DZ Virovitičko podravske županije

⁴ Specijalistička ordinacija obiteljske medicine „dr. Suzana Kumbrija“, Zagreb
Kontakt: adadrcevic@yahoo.com

atopic predisposition (allergic rhinitis) it is possible that the NSAIDs immunomodulatory effect is responsible for rapid and complete remission of the disease. Whenever a patient suffering from an acute arthralgia or arthritis is seen, a HPV B19 infection should be taken in consideration.

Keywords: *human parvovirus B19, fifth disease, non steroidai anti-inflammatory drugs*

Uvod

Erythema infectiosum, česta je bolest dječje dobi, uzrokovana humanim parvovirusom B19 (HPV-B19). Naziva se još i „peta“ bolest, megaleritem i bolest „ispljuskanih obraza“. Parvovirus B19 je DNK virus koji se replicira u prekursorima humanih eritrocita. Prenosi se kapljičnim putem; respiratornim sekretom i to bliskim kontaktom, primjerice unutar obitelji, u školama i dječjim vrtićima. Izvor infekcije je bolesnik (1). Virus prelazi feto-placentarnu barijeru. Infekcija se javlja sporadično i endem-epidemično, u kasnu zimu, proljeće i ranu jesen, u većem broju svake 3-4 godine (1). Inkubacija traje od 4 do 14 dana, ponekad i 3 tjedna. Od infektivnog eritema najčešće obolijevaju djeca u dobi od 5-14 godina, a 50% djece u dobi od 15 godina posjeduje specifična protutijela. Među odraslima 10% populacije ne posjeduje specifična protutijela radi čega su prijemljivi za infekciju. Infekcije koje uzrokuje parvovirus B19 najčešće imaju subklinički, odnosno asymptotički tijek (1). Najčešće se klinički očituje kao infektivni eritem. Klinička slika infektivnog eritema u dječjoj dobi obično je blaga i benigna. Bolest ima bifazičan tijek. U prvoj fazi javljaju se umjereni povisjeni temperaturi, zimica, glavobolja, serozna sekrecija iz nosa, ponekad mučnina i povraćanje. Prva faza traje 2-3 dana i ne mora biti izražena. Bolesnik je zarazan 24-48 sati prije pojave prodromalnih simptoma. Druga faza započinje nakon 2-7 dana afebrilnog razdoblja, pojavom osipa. U vrijeme izbijanja osipa bolesnik više nije zarazan. Osip prolazi kroz tri razvojna stadija. Započinje na licu u obliku simetričnog, izdignutog i dobro ograničenog eritema (bolest „ispljuskanih obraza“). Potom nakon jedan do dva dana izbjija eritematozni, makulopapulozni konfluirajući osip po trupu i ekstremitetima, uz poštedu dlanova i tabana. Treći razvojni stadij započinje 7 dana od izbijanja i patognomoničan je. Osip nestaje na trupu, ali ostaje vidljiv na ekstremitetima. Eflorescencije blijede u centralnom dijelu, rub ostaje izdignut te osip poprima mrežoliki izgled. Treći stadij traje 10 dana, ali u 1 % bolesnika može potrajati 80 dana. Vanjski podražaji poput sunca, pothlađivanja, stresa pojačavaju njegov intenzitet (1). Komplikacije su rijetke, a uključuju encefalitis, encefalopatiju, neurološke ispade i pneumonitis.

U odraslih je tijek bolesti teži, karakterističnog osipa najčešće nema, a osnovni klinički simptom je artropatija, uz opće simptome koji mogu i ne moraju biti prisutni. Artralgije su moguće u malom postotku i kod djece, ali kod odraslih su prisutne u 77% slučajeva. Artritis pogoda 60% zaraženih odraslih. Od artropatija, artralgija ili artritisa, uzrokovnih parvovirusom B19 češće obolijevaju žene. Bolest simetrično zahvaća koljena i male zglobove šaka i stopala. Tegobe traju 1-3 tjedna iako mogu trajati

ili vraćati se mjesecima i godinama. Budući da se u početnoj fazi bolesti u krvi oboljelih može naći povišen reumatoидni faktor, diferencijalno dijagnostički važno je isključiti reumatoидni artritis. Parvovirus B19 ne izaziva destrukciju zglobova, a u liječenju se ne primjenjuju imunosupresivi. Laboratorijskim pretragama krvi 7 dana od početka viremije nađe se snižena razina hemoglobina, retikulocita, neutrofila, limfocita i trombocita. Imunoglobulin M (IgM) protutijela nastaju 10-12 dana od inokulacije virusa, a ostaju pozitivna 2-3 mjeseca. Imunoglobulin G (IgG) protutijela započinju se stvarati 2 tjedna od inokulacije i ostaju pozitivna cijeli život. Ponovnim izlaganjima njihova se koncentracija može povećavati, što treba imati na umu pri tumačenju rezultata seroloških pretraga (3-5).

U bolesnika koji bolju od hemolitičnih anemija, poput srpaste anemije ili talasemije, parvovirus B19 može izazvati prolaznu aplastičnu krizu. Kod imunosuprimiranih izaziva kroničnu infekciju i čistu ertitrocitnu aplaziju. Infekcija parvovirusom B19 tijekom trudnoće može izazvati anemiju, miokarditis i pobačaj ploda te fetalni hidrops. Liječenje infektivnog eritema je simptomatsko, bolest prolazi sama od sebe. Artropatija se liječi nesteroidnim antireumaticima (NSAR). U liječenju imunosuprimiranih koriste se imunoglobulini, a fetalni hidrops može se liječiti intrauterinom transfuzijom krvi. Specifični antiviralni lijek ne postoji.

Prikaz slučaja

Pacijentica S. N., stara 49 godina, samohrana majka jednog djeteta, do sada je bila uglavnom zdrava. Od mladosti ima alergijski rinitis i povremeno uzima antihistaminike.

U ordinaciju se javila 2014. godine radi migrirajućih bolova u šakama, ramenima i koljenima, prisutnim unazad 2 dana. Bolovi su počeli iz „punog zdravlja“. Opće stanje je dobro iako se doima umorno, a fizikalnim pregledom utvrđimo da je afebrilna, normalno uhranjena, RR 110/70 mmHg, puls 66/min. Stolica i mokrenje su uredni, koža je bez osipa. Fizikalnim pregledom nisu nađeni znakovi artritisa - nije bilo otoka ili topline zglobova. Pacijentica se žali na jake bolove koji migriraju od ramena do šaka, pa potom u ručne zglove i koljena praćene ograničenom pokretljivošću zahvaćenih zglobova. Napravljene su slijedeće laboratorijske pretrage: KKS, CRP, hepatogram i urin. Pošto je pacijentica majka djeteta koje pohađa osnovnu školu, a 2014. godine u Zagrebu je bila epidemija parvovirusa B19, posumnjalo se na moguću povezanost simptoma i HPV- B19 te je dodatno upućena da uradi serološke pretrage. Od terapije je preporučen ketoprofen à 150 mg 1x1 do kontrole za tri dana. Na kontroli pacijentica navodi potpuni oporavak uz nestanak bolova u zglobovima. U laboratorijskim nalazima CRP i hepatogram su bili uredni, nađena je samo snižena razina hemoglobina (115 g/l), a dva tjedna potom pozitivnim nalazom IgM protutijela - titar 293, i IgG protutijela titar > 150 potvrđimo dijagnozu HPV-B19 infekcije.

Rasprava

Artritis uzrokovani virusima čine 1% od svih akutnih artritisa (2). Parvovirus B19 najčešći je uzročnik virusnog artritisa u Evropi, dok su artritis uzrokovani virusom rubeole, te hepatita B i C sve rjeđi (3). Čak 60% odraslih žena i 30% odraslih muškaraca nema karakterističan osip, već se kod njih infekcija parvovirusom B19 očituje kao artropatija ili artritis (4). Prepostavlja se da je artropatija imunološki posredovana. Klinički se očituje kao simetrični periferni poliartritis, koji najčešće zahvaća metakarpofalangealne zglobove, koljena, ručni zglob i gležnjeve ne uzrokujući erozivne promjene. Budući da se u serumu oboljelih u ranoj fazi bolesti mogu naći pozitivna antinuklearna protutijela i reumatoidni faktor, diferencijalno dijagnostički potrebno ga je razlučiti od reumatoidnog artritisa, sistemnog lupusa i vaskulitisa. Parvovirus B19 spominja se kao mogući uzrok reumatoidnog artritisa, no to još uvijek nije potvrđeno studijama. Za utvrđivanje dijagnoze artropatije uzokovane parvovirusom B19 potrebno je osim detaljne osobne anamneze, fizikalnog pregleda, laboratorijskih i seroloških pretraga, uzeti i epidemiološku anamnezu. Obiteljski liječnik trebao bi poznavati epidemiološku situaciju mesta u kojem radi.

Za etiološku dijagnozu akutne HPV-B19 artropatije najčešće se koristi dokazivanje IgM i IgG protutijela u serumu bolesnika ELISA metodom. Nažalost nalaz IgM protutijela ponekad nije lako interpretirati, budući da u akutno bolesnih s visokom viremijom može doći do stvaranja virus-protutijela kompleksa i tada je nalaz IgM protutijela negativan (5). U imunosuprimiranih osoba ne dolazi do stvaranja veće količine protutijela, stoga se kod njih za dokazivanje infekcije koristi PCR metoda dokazivanja virusne DNK iz krvi i drugih tkiva oboljelog. Ograničenje te metode jest činjenica da se mala količina virusne DNK može naći u tkivima i krvi i 4 mjeseca nakon akutne infekcije, ponekad i godinama iza preboljele infekcije (6). Za etiološku dijagnozu idealno bi bilo kombinirati obje metode. Ipak za dijagnozu akutne infekcije kod trudnica treba napraviti serologiju na parvovirus B19. Pozitivna IgM i IgG protutijela ukazuju na infekciju unazad 7-120 dana. Pozitivna IgM protutijela ukazuju na akutnu infekciju. Negativna IgM i pozitivna IgG protutijela ukazuju na preboljelu infekciju nekada u prošlosti. Sa svakim ponovnim izlaganjem virusu, titar IgG protutijela može porasti.

Liječenje artropatije uzokovane parvovirusom B19 najčešće nije potrebno jer bolest prolazi spontano. Ipak nesteroidni antireumatici mogu ublažiti bolove i olakšati tegobe bolesnika. Kod onih s produženom infekcijom neki autori preporučuju višoke doze C vitamina (7). Neke studije, brzi nestanak poliartralgija i mialgija nakon liječenja nesteroidnim antireumaticima u pacijenata s atopijskom predispozicijom, povezuju s imunomodulatornim efektom NSAR (8). Prema njima pacijenti sa atopijskim dermatitisom i alergijskim rinitisom skloni su razviti autoimunu bolest zbog

hipersenzitivnosti pomoćničkih T (Th2) limfocita ili zbog disregulacije aktivnosti B-limfocita. Pacijentima predisponiranim za atopijske bolesti, poput alergijskog rinitisa i atopijskog dermatitisa, HPV-B19 infekcija može biti okidač za aktivaciju limfocita. Patogeneza simptoma kod takvih pacijenata povezana je s jačim imunološkim odgovorom. NSAR kod njih ublažavaju simptome odmah nakon upotrebe. Studije potvrđuju da NSAR inhibiraju migraciju leukocita ili lučenja citokinai/ili ciklooksigenaza (COX) i prema tome djeluju imunomodulatorno. Imunomodulatorni utjecaj ovih lijekova kroz represiju aktivnosti limfocita dovode do brze i trajne remisije bolesti.(8)

Zaključak

Iako je parvovirus B19 najčešće uzročnik blage bolesti u djece, treba zapamtiti da je 10% odraslih prijemljivo za infekciju. Postoji niz kliničkih simptoma infekcije parvovirusom B19, a u imunokompetentnih odraslih najčešće se očituje akutnom artropatijom. Virusni artritisi najčešće prolaze spontano, nesteroidni antireumatici daju se za ublažavanje neugodnih simptoma poput boli, ali njihova uloga u nastanku kroničnih artropatija poput reumatoidnog artritisa još se istražuje (9). Budući da naša pacijentica ima atopijsku predispoziciju (alegijski rinitis) moguće je da je imunomodulatorni efekt NSAR odgovoran za brz nestanak simptoma i potpunu remisiju njene bolesti. Kod svake posjete pacijenta radi iznenadnih poliartralgijskih ili poliartritisnih trebalо bi razmišljati o infekciji parvovirusom B19.

Literatura

1. Božinović D. Bolesti uzrokovane virusima: Parvovirus B19. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S, ur. Infektologija, Zagreb: Profil, 2006:439-44.
2. Marks M, Marks JL. Viral arthritis, Clin Med (Lond) 2016;16:129-34.
3. Sixdorf U, Märker-Hermann E. Viral arthritis and vasculitis, Z. Rheumatol 2016; 75:878-84.
4. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 8. izd. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2015;2:1840-7.
5. Bredl S, Plentz A, Wenzel JJ, Pfister H, Möst J, Modrow S. False-negative serology in patients with acute parvovirus B19 infection. J Clin Virol 2011;51:115-20.
6. Söderlund-Venermo M, Hokynar K, Nieminen J, Rautakorpi H, Hedman K. Persistence of human parvovirus B 19 in human tissues. Pathol Biol (Paris) 2002;50:307-16.
7. Lallament A, Zandotti C, Brouqui P. Persistent parvovirus B19 viremia with chronic arthralgia treated with ascorbic acid: a case report. J Med Case Rep 2015;9:1.

8. Kazama I, Sasagawa N, Nakajima T. Complete remission of human parvovirus B19 associated symptoms by loxoprofen in patients with atopic predispositions. Case Rep Med 2012;2012:703281. doi: 10.1155/2012/703281.
9. Fransilla R, Hedman K. Infection and musculoskeletal conditions: viral causes of arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006;20:1139-57.

VIRUSNI MIOKARDITIS UZROKOVAN COXSACKIE VIRUSOM - PRIKAZ SLUČAJA

VIRAL MYOCARDITIS CAUSED BY COXSACKIEVIRUS INFECTIONS-CASE REPORT

Ina Mariani Petrović,¹ Jadranka Sekovska²

Sažetak

Miomarditis je upalna bolest miokarda koja se klinički može manifestirati različitim sindromima, a dijagnoza se postavlja klinički, serološki i histopatološki. Najčešći virusi koji uzrokuju miomarditis su: adenovirus, parvovirus B19, virus hepatitisa C, humani herpesvirus tip 6 (HHV-6), citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) te Coxsackie virus B3. Coxsackie virusi najčešće uzrokuju respiratorne infekcije, a infekcija započinje visokom temperaturom, grlobojom, kašljem i općom slabotiću. Dva tjedna nakon početnih respiratornih simptoma, povišene temperature i gastrointestinalnih simptoma, Coxsackie virus B3 uzrokuje miomarditis i to najčešće u mlađih osoba. Najveći broj pacijenata je bez simptoma, a u simptomatskim pacijenata klinička slika varira od nespecifičnih abnormalnosti u EKG-u do iznenadne srčane smrti. U ovom radu prikazan je mladi pacijent koji je tri tjedna nakon respiratorne infekcije razvio miomarditis s posljedičnom dilatacijskom kardiomiopatijom. Infekcija Coxsackie virusom je potvrđena serološkom dijagnostikom četverostrukim porastom titra IgM protutijela. Ne postoji nažalost dijagnostička metoda ranog otkrivanja respiratorne infekcije uzrokovanе Coxsackie virusom. Za dijagnozu virusne infekcije dostupne su serološke pretrage kojima se utvrđuje povišeni titar protutijela te biopsija miokarda kod koje se uz pomoć PCR tehnike dokazuje prisutnost samog virusa. Mnogi smatraju kako biopsija miokarda nije opravdana metoda, iako je neke bolnice ipak primjenjuju. Za liječnika obiteljske medicine važno je osvijestiti da obrate pažnju na pacijente, posebno mlađe ljude koji se nakon respiratorne infekcije javlja u ambulantu sa simptomima poput zaduhe ili boli u prsištu. Kod asimptomatskih bolesnika je nažalost daleko teže posumnjati na razvoj miomarditisa te pravodobno prepoznati razvoj zatajenja srca.

Ključne riječi: Coxsackie virus, virusni miomarditis, obiteljska medicina

¹ DZ Splitsko-dalmatinske županije

² Specijalistička ordinacija obiteljske medicine „dr. Jadranka Sekovska“, Split
Kontakt: inamariani25@gmail.com

Summary

Myocarditis is an inflammatory disease of the myocardium, that can manifest clinically with different symptoms, and diagnosis is set clinically, serologically and histopathologically. Most common viruses that cause myocarditis include: Adenovirus, parovirus B19, hepatitis C virus, human herpesvirus 6 (HHV-6), CMV and EBV, and Coxsackie virus B3. Coxsackie virus usually causes respiratory infections starting with high fever, sore throat, cough and general weakness. Two weeks after the onset of respiratory symptoms, increased temperature and gastrointestinal symptoms, Coxsackie virus B3 causes myocarditis, most frequently in younger individuals. Highest number of patients are asymptomatic, while in symptomatic patient clinical picture varies from unspecific abnormalities in ECG to sudden cardiac death. This case report is presenting a young patient that developed myocarditis three weeks after respiratory infection, with consequent dilated cardiomyopathy. Coxsackie virus was diagnosed serologically, as IgM antibodies were increased four-folds. Unfortunately, there is no way to identify respiratory infection caused by Coxsackie virus in a timely manner. To diagnose this virus, today we have serological tests that detect increased antibody titer and myocardial biopsy that includes PCR techniques to determine presence of the virus itself. Many consider myocardial biopsy as a non-justified method, although it is applied in certain hospitals. For a family physician it is important to pay attention to young people that report to the practice with symptoms such as shortness of breath and chest pain following a respiratory infection. Unfortunately, in case of asymptomatic patients, it is not possible to recognize heart failure development in a timely manner.

Keywords: Coxsackie virus, viral myocarditis, family medicine

Uvod

Miomarditis je upalna bolest miokarda, koja se klinički može manifestirati različitim sindromima, a dijagnoza se postavlja klinički, serološki i histopatološki. Miomarditis nastaje kao posljedica infekcije, autoimunih bolesti, vaskulitisa i lijekova (1,2). Kasnih 1990.-tih godina upotreboom PCR tehnike otkriveno je da brojni virusi mogu dovesti do akutnog miomarditisa (3,4). Najčešći virusi koji uzrokuju miomarditis su: adenovirus, parvovirus B19, hepatitis C, humani herpesvirus tip 6 (HHV-6), citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) te Coxsackievirus B3 (5-10). Coxsackievirus spada u porodicu Enterovirusa koji su picornavirusi, RNA virusi. Coxsackievirusi se dijele na grupu A koja ima 24 serotipa i na grupu B koja ima 6 serotipova. Mogu uzrokovati različite sindrome uključujući aseptični meningitis, hemoragični konjunktivitis, Bornholmovu bolest, bolest šaka-stopala-usta, herpanginu, osip, respiratorne infekcije, mioperikarditis, dijabetes. Coxsackievirusi uzrokuju epidemije najčešće ljeti i u jesen. Prenose se fekooralnim i respiratornim putem (11). Inkubacija traje 2 do 5 dana, virus se izlučuje slinom i fecesom prvi tjedan, u nekim slučajvima dokazano je širenje infekcije i par tjedana. Najčešće uzrokuju respiratorne infekcije koje obično započinju visokom temperaturom, grlobojom, kašljem i općom slabošću. Dva tjedna nakon početnih respiratornih simptoma, povišene temperature i gastrointestinalnih

simptoma, Coxsackie virus B3 uzrokuje miokarditis i to najčešće u mlađih osoba te češće u muškaraca, nego u žena (2:1) (12). Najveći broj pacijenata je asimptomatski, a u simptomatskih pacijenata klinička slika varira od nespecifičnih abnormalnosti u EKG-u do iznenadne srčane smrti. U ESETCID studiji koja je obuhvaćala 3055 pacijenta, 72% pacijenata kao vodeći simptom imalo je dispneju, 32% stenokardiju, a 18% je imalo aritmiju u EKG-u (13,14). Virusni miokarditis uzrokovan Coxsackievirusom B3 kod velikog broja pacijenata dovodi do dilatacijske kardiomiopatije, koja s vremenom može dovesti do srčanog zatajenja (15).

Prikaz slučaja

Pacijent u dobi od 46 godina, do sada zdrav, ne uzima lijekove, zaposlen kao kuhanar. Iz obiteljske anamneze se doznaće da mu majka boluje od arterijske hipertenzije. Pacijent dolazi u ambulantu dovodeći sina na pregled zbog grlobolje, pri tome navodi kako bi volio da se i njega pregleda jer posljednjih tjedan dana ima pritisak u prsima i osjeća se nemoćno. Navodi kako je pritisak u prsima povremeno prisutan, te nije povezan s naporom. Uvidom u medicinsku dokumentaciju utvrđeno je da je pacijent tri tjedna ranije imao respiratorični infekt s povиenom tjelesnom temperaturom do 38,8°C, produktivan kašalj, CRP 60, auskultacijski nad plućima obostrano hropci u ekspiriju te da je liječen amoksicilin/klavulanskom kiselinom u dozi 2x1 gram kroz tjedan dana. Pacijent je bio naručen na kontrolu na koju nije došao. Kada se pacijent sada javio sa simptomima zaduhe i pritiska u prsima, uzeta je anamnezu i učinjen fizikalni status. Pacijent je jače koštanomistične građe, eupnoičan u mirovanju, afebrilan. Auskultacijski nad plućima obostrano nečujan šum disanja. Akcija srca nepravilna, frekvencija oko 75/min, šumova se ne čuje. RR 120/70 mm Hg. TV 175 cm, TT 102 kg, OS 128 cm, OB 126 cm, ITM 33,31, SpO₂ 98%. U EKG-u pronađena fibrilacija atrija, s odgovorom kljetki od 130/min, ljevostrana električna os te negativni T valovi u prekordijalnim odvodima od V3-V6. Pacijent je sanitetskim vozilom upućen u bolnicu na hitni interni prijem. Jedanaestog dana po prijemu otpušten je sa Klinike za kardiologiju pod dijagnozama *Myocarditis dilatativa subacuta decompenzatum - NYHA III-IV, FA persistens, Hydrothorax bilateralis, Diabetes mellitus tip 2*. U laboratorijskim nalazima pri prijemu L 11,7 x 10e9/L, GUK 10,8 mmol/L, GGT 202 U/L, LDH 222 U/L, CRP 17,8, proBNP 786 pg/ml; a nakon 5 dana hospitalizacije proBNP 385,7 pg/ml, HIV neg, HCV neg, HBV neg, opijati neg, tumorski markeri neg. Na RTG snimci toraksa: srčana sjena jače uvećana, a ehokardiografija ukazuje na pleuralni izljevi obostrano, blaga dilatativna kardiomiopatija sa teško reduciranim sistoličkom funkcijom, blaga mitralna i blaga do umjerena trikuspsna regurgitacija, EF 23%. Urađena je serološka obrada na slijedeće viruse: parvovirus B12 IgM negativan, Coxsackie virus IgM pozitivan, influenca virus negativan, HHV-6 IgM negativan, HCV negativan, HIV negativan, CMV negativan, EBV negativan. Pacijent je iz

bolnice otpušten sa terapijom: metildigoksin a 0,1 mg 1x1, eplerenon a 50 mg 1x1, carvedilol a 6,25 mg 2x1, furosemid a 40 mg 3x1, rivaroxaban a 20 mg 1x1, atorvastatin a 40 mg 1x1, sacubitril/valsartan a 24mg/26 mg 2x1, metformin a 850mg 2x1. Po preporuci kardiologa određena je kontrola GUP-a kod liječnika obiteljske medicine (LOM). Pacijent je nakon tjedan dana upućen da ponovno odredi razinu GUP; vrijednost GUP je iznosila 14 mmol/L, HbA1c 8,3%, profil GUP : GUP natašte 11 mmol/L, GUP postprandijalno 14 mmol/L. Zbog povišene razine GUP-a, uz metformin koji je pacijent već uzimao LOM je uključio gliklazid 2x60mg. Pacijentu su dane upute o prehrani te je jedanput mjesечно naručivan na kontrolu. Nakon tri mjeseca na kontrolnoj ehokardiografiji EF lijevog ventrikula je iznosila 60%, GUP 6,8 mmol/L, HbA1c 7%, a ostali laboratorijski nalazi su bili u granicama referentnih vrijednosti.

Rasprava

Prikazani pacijent je imao karakterističnu sliku miokarditisa nakon respiratorne infekcije Coxsackie virusom B3. Miokarditis je kod ovog pacijenta doveo do dilatativne kardiomiopatije i poslijedičnog zatajenja srca. Ehokardiografija je pokazala blagu dilatativnu kardiomiopatiju sa teško reduciranim sistoličkom funkcijom, blagu mitralnu i blago do umjerenu trikuspisnu regurgitaciju uz EF 23%. Serologijom je potvrđen povišeni titar IgM antitijela na Coxsackie virus. Ne postoji nažalost rani način otkrivanja infekcije uzrokovane Coxsackie virusom. Za dijagnozu virusne infekcije dostupne su serološke pretrage kojima se utvrđuje povišeni titar protutijela te biopsija miokarda kod koje se uz pomoć PCR tehnike dokazuje prisutnost samog virusa. Mnogi smatraju kako biopsija miokarda nije opravdana metoda (16). Povećanju virulencije doprinosi malnutricija, pojačana tjelovježba, poremećena razina spolnih hormona te dob bolesnika kao i genetski faktori koji determiniraju imunološki odgovor svake osobe i koji igraju ključnu ulogu prema sklonosti infekciji (17-21). Od terapije su na raspolaganju su imunosupresivi i imunoglobulini, koji su za sada u fazi kliničkog ispitivanja te nisu dostupni u redovitoj skrbi za ove bolesnike. Neka istraživanja ukazuju da će manje pacijenata razviti zatajenje srca ukoliko se intravenski imunoglobulini započnu primjenjivati što ranije od trenutka postavljene dijagnoze (16). Tri mjeseca nakon provedenog liječenja pacijentu je EF iznosila 60%.

Zaključak

Miokarditis je upalna bolest miokarda koja se klinički može manifestirati različitim sindromima, a dijagnoza se postavlja klinički, serološki i histopatološki. Najčešći virusi koji uzrokuju miokarditis su: adenovirus, parvovirus B19, hepatitis C, humani herpesvirus tip 6, CMV i EBV, te Coxsackie virus B3 (5-10). Miokarditis se obično javlja kod mlađih ljudi, najčešće 2-3 tjedna nakon respiratorne infekcije. Pacijenti su većinom asimptomatski, a od simptoma pacijenti najčešće navode bol u prsištu,

zaduhu te se često mogu pronaći nepravilnosti u EKG-u. Miokarditis često dovodi do zatajenja srca, stoga je važno na vrijeme uočiti simptome kako bi se što ranije moglo započeti sa adekvatnim liječenjem. Brojna istraživanja nažalost pokazuju da su rana dijagnoza i prevencija gotovo nemoguće obzirom na veliki broj pacijenata bez simptoma, uz značaju varijabilnost kliničke slike kod simptomatskih pacijenata. Za liječnike obiteljske medicine ključno je da kod osoba, posebno mlađe životne dobi, koje se nakon respiratorne infekcije javе u ambulantu sa simptomima zaduhe, nemoći ili boli u prštu razmotre mogućnost virusnog miokarditisa kao uzroka opisanih tegoba kako bi se bolest na vrijeme dijagnosticirala i započelo s liječenjem.

Literatura

1. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation* 1999;99:1091-100.
2. Bowles NE, Richardson PJ, Olsen EG, Archard LC. Detection of Coxsackie-B-virus-specific RNA sequences in myocardial biopsy samples from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1986; 1(8490):1120-3.
3. D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, i sur. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart* 2001;85:499-504.
4. Why HJ, Meany BT, Richardson PJ, i sur. Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1994;89:2582-9.
5. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, i sur. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with “idiopathic” left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005;111:887-93.
6. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, i sur. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004;109:1250-8.
7. Kuhl U, Pauschinger M, Bock T, i sur. Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:945-50.
8. Bock CT, Klingel K, Kandolf R. Human parvovirus B19-associated myocarditis. *N Engl J Med* 2010;362:1248-9.
9. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009;360:1526-38.
10. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP. HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail* 2010;16: e1-194. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.04.004.
11. Mark H. Beers. The Merc manual. XVIII. Split; Placebo d.o.o;2010.
12. Ciccone MM, Dentamaro I, Carbonara S, Ricci G, Vestito D, Marzullo A, i sur. Fulminant Peripartum myocarditis associated with sudden cardiac death: a case report. *Cardiovasc Pathol* 2016;25:87-9.

13. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, i sur. A clinical trial of immuno-suppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial investigators. *N Engl J Med* 1995;333:269-75.
14. Hufnagel G, Pankweit S, Richter A, Schonian U, Maisch B. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results. *Herz* 2000;25:279-85.
15. Cheng Zheng, Li-Sha Ge, Yue-Chun Li. Autonomic Nervous System in Viral Myocarditis: Pathophysiology and Therapy. *CPD Current Pharmaceutical Design* 2016;22:485-98.
16. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Cooper L, Bohm M. Update on Myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;59: 779-92.
17. Woodruff JF. Viral myocarditis: a review. *Am J Pathol* 1980;101:425-83.
18. Gatmaitan BG, Chason JL, Lerner AM. Augmentation of the virulence of murine coxsackievirus B-3 myocardopathy by exercise. *J Exp Med* 1970;131:1121-36.
19. Huber SA, Job LP, Auld KP. Influence of sex hormones on coxsackie B-3 virus infection in Balb/c mice. *Cell Immunol* 1982;67:173-189.
20. Lyden DC, Huber SA. Aggravation of coxsackievirus, group B, type 3-induced myocarditis and increase in cellular immunity to myocyte antigens in pregnant Balb/c mice and animals treated with progesterone. *Cell Immunol*. 1984;87:462-472.
21. Lyden D, Olszewski J, Huber SA. Influence of sex hormones on coxsackie virus group B, type 3 induced myocarditis in Balb/c mice. *Eur Heart J*. 1987;8(suppl J):389-391.

AKUTNE RESPIRATORNE INFEKCIJE KOD SPLENEKTOMIRANIH PACIJENATA

ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN SPLENECTOMIZED PATIENTS

Sanja Žužić Furlan¹

Sažetak

*Splenektomirane pacijente treba cijepiti protiv infekcija izazvanih inkapsuliranim bakterijama kao što su *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae* te također protiv virusa influenze. U slučaju povišene temperature moraju odmah dobiti empirijsku antimikrobnu zaštitu, dok je profilaktička antimikrobna zaštita važna u prvim godinama nakon splenektomije. Kod postsplenektomiskog infekta razmjerno često može doći i do fatalnog ishoda.. U prikazu slučaja razvidno je koliko infekt kod splenektomirane osobe može imati protrahirani tijek te težu kliničku sliku.*

Ključne riječi: splenektomija, cijepljenje, antimikrobna zaštita

Summary

*The patients underwent splenectomy should be vaccinated against infections induced by encapsulated bacteria: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* and also against influenza viruses. In case of elevated temperature should receive empirical antimicrobial protection immediately while prophylactic antimicrobial protection is important in the first years following splenectomy. In postsplenectomy infection, a fatal outcome can often occur. In a case report, it is clear that the patients underwent splenectomy may have a prolonged clinical course and a more severe clinical picture.*

Keywords: splenectomy, vaccination, antimicrobial protection

Uvod

Slezena ima funkciju imuno fagocitnog organa. Mjesto je nastajanja i sazrijevanja T i B limfocita koji stvaraju humoralna protutijela. Fagocitna uloga se odnosi na uklanjanje bakterija obloženih protutijelima, uklanjanje starih ili oštećenih eritrocita i

¹ Katedra obiteljske medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu
Specijalistička ordinacija obiteljske medicine DZ Splitsko-dalmatinske županije
Kontakt: sanjazuzic@yahoo.co.uk

krvnih stanica optočenih protutijelima. Najčešći uzroci splenektomije su hematološke i onkološke bolesti te traumatske ozljede slezene. Intaktna slezena štiti od ozbiljnih infekcija inkapsuliranim bakterijama pa splenektomirane bolesnike valja cijepiti protiv infekcija izazvanih *S.pneumoniae*, *N. meningitidis* i *H. influenzae* te virusom influence (1,2). Inicijalno cijepljenje ovisi o povijesti imunizacije, ali obično se sastoji od 13-valentnog pneumokognog konjugata, kvadrivalentnog meningokognog konjugata, meningokognog serogrupe B i *Haemophilus influenzae* serotip b (Hib) cjepliva (1).

Splenektomirani pacijenti koji obole od infektivne bolesti uzrokovane inkapsuliranim bakterijama imaju visok rizik razvoja progresivne sepse, koje su fatalne u čak 50% slučajeva. Profilaktička antimikrobna zaštita se preporuča djeci do 5 godina života, odraslima 1-2 godine nakon splenektomije te osobama koje su imale epizodu posplenektomijske sepse. Splenektomirani bolesnici u slučaju povišene temperature moraju odmah primiti empirijsku antimikrobnu zaštitu (3,4).

Prema nekim istraživanjima čini se da splenektomirani bolesnici zbog traume imaju manji rizik od infekcije od onih koji su podvrgnuti splenektomiji zbog drugih indikacija.

Iako se pri otpustu splenektomirane pacijente upozori na opasnost kojoj su izloženi, mnogi ne shvaćaju ozbiljno preporuke o pridržavanju smjernica za smanjenje rizika nastanka teških infekcija (4,5). U istraživanju Di Sabatina i suradnika istaknuto je kako je od 21 slučaja postsplenektomijske infekcije 8 bilo fatalno, od čega je 5 bilo moguće prevenirati cjepljenjem (2)!

Prikaz slučaja

Pacijent D.L., star 60 godina, oženjen, otac dvoje djece. Splenektomiran je 1978. godine nakon prometne nesreće, povremeno ima povišene vrijednosti krvnog tlaka, ne uzima kroničnu terapiju. Ranije cijepljen protiv pnemokoka, ali zadnjih 15 godina nije. U ordinaciju obiteljske medicine se javlja u popodnevним satima u pratnji vidno uznemirene supruge.

Od jučer febrilan $39,5^{\circ}\text{C}$, povratio je dva puta, dehidriran, bistre svijesti, pokretan, eupnoičan, subikteričan, srednje teškog općeg stanja. Koža bez osipa.

Ždrijelo hiperemično, vidljive afte po usnoj šupljini, na plućima auskultacijski balzano obostrano po koji vlažni hropac. Srčana akcija ritmična, tahikardna, tonovi jasni bez čujnog patološkog šuma, cp 108/min, RR 130/80 mm Hg. Na trbuhu je vidljiv postoperacijski ožiljak od splenektomije, palpacijski mekan, bezbolan, bez organomegalije, čujne peristaltike a lumbalna suksija je obostrano bezbolna. Orijentacijski neurološki status uredan. Meningitički znakovi negativni.

Dg *Febris causae ignotae*

Zbog prostriranosti, srednjeg teškog općeg lošeg stanja i anamnestičkog podatka o splenektomiji pacijenta se upućuje na Prijem Klinike za infektologiju, KBC Split gdje su ga nakon pregleda hospitalizirali.

Tijekom hospitalizacije provedeni su slijedeći dijagnostički postupci:

- EKG: sinus ritam, f 107/min, intermedijarna električna os
- RTG pluća: bez svježih infiltrativnih promjena
- hemokulture bez porasta
- obrisak ždrijela: fiziološka flora usne šupljine i ždrijela; urinokultura sterilna.

Liječen je ceftriaksonom intravenozno, potom cefuroksimom peroralno, paracetamolom, infuzijama kristaloidnih otopina i ostalom simptomatskom terapijom. Otpušten iz bolnice nakon 9 dana pod otpusnom dijagnozom akutni tonsilofaringitis nejasne etiologije.

Nakon otpusta svakodnevno subfebrilan do febrilan, uglavnom u večernjim satima. Temperatura je rasla maksimalno do 38,6°C aksilarno, bez tresavice. Žali se na glavobolju u febrilitetu te kratkoću udaha. Ponovno je upućen na Kliniku za infektologiju KBC Split, gdje su ponovljeni laboratorijski nalazi i uzet uzorak za hemokulturu, a u konzilijarni pregled je pozvan otorinolaringolog. Opserviran je na Klinici do idućeg dana, a pošto temperatura nije prelazila 37,2 °C otpušten je sa zaključkom da se moguće radilo o virusnom infektu pošto se epidemiološki doznaje da je kćerka febrilna.

Pacijent još 5 dana subfebrilan u večernjim satima, bez ostale simptomatologije. Nakon što je 7 dana bio afebrilan konzultira se epidemiolog te se pacijent cjepi konjugiranim pneumokoknim cjepivom. Pacijentu su date upute o potrebi redovnog se cijepanja protiv virusa influence te da u zimskim mjesecima izbjegava zatvorene prostore u kojima boravi mnogo ljudi.

Zaključak

Iz prikazanog slučaja razvidno je koliko infekt kod splenektomirane osobe može imati protrahirani tijek te težu kliničku sliku. Splenektomirani pacijenti imaju visok rizik razvoja progresivne sepse te je zbog toga neophodna postsplenektomijska profilaktička antimikrobna zaštita djeci do 5 godina života, odraslima 1-2 godine nakon splenektomije te osobama koje su imale epizodu posplenektomijske sepse. U slučaju povišene temperature moraju odmah dobiti empirijsku antimikrobnu zaštitu. Splenektomirane pacijente treba cijepiti protiv infekcija izazvanih inkapsuliranim bakterijama: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae* te također protiv virusa influenze

Literatura

1. Dionne B, Dehority W, Brett M, Howdieshell TR. The Asplenic Patient: Post-Insult Immunocompetence, Infection, and Vaccination. *Surg Infect (Larchmt)* 2017;18:536-44.

2. Di Sabatino A, Lenti MV, Tinozzi FP, Lanave M, Aquino I, Klersy C i sur. Vaccination coverage and mortality after splenectomy: results from an Italian single-centre study. *Intern Emerg Med* 2017;12:1139-47.
3. Rubin LG, Schaffner W. Care of the Asplenic Patient. *N Engl J Med* 2014; 371:349-56.
4. Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-Maggs PH; British Committee for Standards in Haematology. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. *Br J Haematol.* 2011;155:308-17.
5. Carrico RM, Goss L, Wojcik J, Broughton-Miller K, Pentecost K, Frisbie M i sur. Postsplenectomy vaccination guideline adherence: Opportunities for improvement. *J Am Assoc Nurse Pract* 2017;29:612-7.

Q - GROZNICA U ORDINACIJI OBITELJSKE MEDICINE - PRIKAZ SLUČAJA

Q - FEVER IN GENERAL PRACTICE- CASE REPORT

Nada Ivičević,¹ Ljubica Pavelin,² Marion Tomičić³

Sažetak

Q-groznica je akutna, rijetko kronična bolest i najčešća antropozoozoza na svijetu. Uzročnik je Coxiella burnetii koja se u nepovoljnim uvjetima održava u obliku endospora. Iako primarno prirodno žarišna zoonoza, ova se bolest adaptirala na domaće životinje ovce i krave, u novije vrijeme i koze, koje su glavni izvor infekcije za ljude. U posteljici, plodnim ovojima i plodnoj vodi, u vrijeme okota životinje izbacuju velike količine mikroorganizama u vanjsku sredinu, a isparavanjem i sušenjem stvara se inficirani aerosol, pripravan za širenje infekcije udisanjem. Klinički simptomi i znakovi bolesti variraju od akutne bolesti s visokom temperaturom, upalom pluća, endokarditisa, hepatitisa, osteomijelitisa ili se javlja kao infekcijom s dominantnim neurološkim manifestacijama. Kako je dijagnozu teško postaviti temeljem anamneze, kliničke slike, rendgenskih i rutinskih laboratorijskih nalaza, za konačnu potvrdu dijagnoze potrebna je serološka metoda, izolacija mikroorganizma ili PCR. U liječenju Q-groznice antibiotici izbora su tetraciklini (doksiciklin), a djelotvorni su i makrolidi (azitromicin) te kinoloni (ciprofloksacin). U ovom radu je prikazan pacijent sa Q- groznicom, sa naglaskom na važnost pravilnog uzimanja epidemiološke anamneze koje vodi ka bržem postavljanju dijagnoze i pravodobnom liječenju Q- groznice.

Ključne riječi: Q-groznica, Coxiella burnetii, atipična pneumonija

Summary

Q fever is an acute, and rarely chronic, zoonotic disease. It is caused by Coxiella burnetii which survives unfavorable conditions in the form of endospores. Although Q fever was primarily a zoonotic disease affecting wild animals, it has adapted to domestic animals, i.e. sheep, cattle and recently goats, which are the main sources of infection for humans. During birthing the organisms are shed in high numbers within the amniotic fluids and the placenta, people are usually infected by inhaling the infected aerosol. Clinical symptoms are manifested in various clinical

¹ Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije

² Specijalistička ordinacija obiteljske medicine „dr. Ljubica Pavelin“, Kaštel Gomilica

³ Katedra obiteljske medicine, Medicinski fakultet Split Sveučilišta u Splitu

Specijalistička ordinacija obiteljske medicine DZ Splitsko- dalmatinske županije

Kontakt:nada.ivicevic@gmail.com

syndromes, such as acute disease with elevated temperature, pneumonia, endocarditis, hepatitis, osteomyelitis or infection with dominant neurological manifestations. Diagnosis is difficult to set basis on anamnesis, clinical status, X-ray or routine blood test. For the final confirmation of the diagnosis, serological method, isolation of microorganisms or PCR is required. Tetracyclines (doxycycline) are the antibiotics of choice in the treatment of Q fever. Macrolides (azithromycin) and quinolones (ciprofloxacin) have also proven efficient. This paper presents the approach and treatment of patients with Q fever and points to the importance of proper taking of epidemiological anamnesis to perform timely treatment.

Keywords: *Q fever, Coxiella burnetii, atypical pneumonia*

Uvod

Q-groznica je akutna, a u rijetkim slučajevima i kronična bolest te najčešća antropozoozoza raširena diljem svijeta. Glavni simptomi bolesti su vrućica, jaka glavobolja, bolovi u mišićima, umor i opća slabost. Pojava drugih simptoma ovisna je o zahvaćenosti pojedinih organa. Za razliku od drugih rikecijskih bolesti u Q-groznici osip se ne javlja često. Uzročnik Q-groznice *Coxiella burnetii*, pleomorfni je kokobacil obvezatnog unutarstaničnog smještaja, osnovne strukture stanične stijenke nalik onoj kod gram-negativnih bakterija a udisanje aerosola je glavni način prijenosa. U posteljici, plodnim ovojima i plodnoj vodi, u vrijeme okota životinje izbacuju velike količine mikroorganizama u vanjsku sredinu, a isparavanjem i sušenjem stvara se inficirani aerosol, pripravan za širenje infekcije udisanjem. *C. burnetii* pokazuje sklonost antigenim promjenama (1-4). Do danas je poznato šest različitih sojeva *C. burnetii* nejednake rasprostranjenosti u različitim dijelovima svijeta. U nepovoljnim uvjetima održava se u obliku endospora, pokazuje veliku otpornost na utjecaje vanjske sredine i dugo ostaje infekciozna. Podatci govore da preživljava u vuni na temperaturi od 15 do 20 °C do 10 mjeseci i više od jednog mjeseca u svježe smrznutom mesu. Grijanje pri 63 °C samo je djelomično uništava, te je za sigurno uništenje u mlijeku potrebna pasterizacija 15 sekunda pri 71,5 °C (1,2,4). Da bi se čovjek zarazio dostatan je samo jedan mikroorganizam (1). Iako krpelji mogu prenositi bolest i na ljude, glavni put prijenosa sa životinja na ljude je udisanje aerosola. U nas su ovce najčešći izvor infekcije za ljude (4). Najčešći oblik infekcije je akutna bolest praćena povиšenom temperaturom, bez upale pluća i drugih težih simptoma, u trajanju od 2 do 14 dana. Klinički ishod je dobar, a kako bolest često nije prepoznata antibiotska terapija se ne provodi. Upala pluća prezentira se kao atipična pneumonija praćena visokom temperaturom, jakom čeonom glavoboljom, te suhim nadražajnim kašljem. Klinička slika, epidemiološka anamneza, rendgenski i rutinski laboratorijski nalazi imaju manju važnost u dijagnosticiranju infekcije u odnosu na serološke metode, izolaciju mikroorganizma ili detekciju nukleinske kiseline polimeraznom lančanom reakcijom (PCR od eng. Polymerase Chain Reaction) (1,4). Iako je *C. burnetii* osjetljiva in vitro na brojne antibiotike osim betalaktamskih, još uvijek nije posve jasna njihova učinkovitost u

liječenju Q-groznice. Jasne i nedvojbene su kliničke spoznaje da se njihovom primjenom skraćuje febrilna faza bolesti, ubrzava regresija upalnoga pneumoničnog infiltrata, ranije nastupa poboljšanje općeg stanja bolesnika, a smanjuje se i pojava recidiva bolesti (1,4,6). Najučinkovitiji su i najčešće se upotrebljavaju tetraciclini i to doksiciklin 2×100 mg/dan, 10 do 14 dana, a alternativni lijekovi su makrolidi, kinoloni i rifampicin (4).

Prikaz slučaja

Pacijent A. Ć. star 38 godina, vozač u pekarnici, dolazi na pregled u ordinaciju obiteljske medicine zbog suhog nadražajnog kašla koji traje posljednja 4 dana, te osjećaja malaksalosti. Večer prije dolaska imao je tresavicu, temperaturu nije izmjerio, a preko noći se preznojavao. Navodi kako kćerka ima bronhitis. Prije 15-ak dana je bio na selu blizu ovaca. Pacijent do sada nije teže bolovao i ne uzima lijekove. Fizikalnim pregledom utvrđeno je da je pacijent subfebrilan $37,5^{\circ}\text{C}$, urednog kontakta, RR 130/80 mm Hg, PO₂ 98%, c/p 80/min, bljeđeg aspekta, izraženih podočnjaka, nešto slabije hidriran, anikteričan, eupnoičan. Koža je bez osipa. Limfni čvorovi nisu uvećani. Jezik vlažan i obložen, zubalo manjkavo i kariozno. Ždrijelo ružičasto, bez eksudata. Auskultacijski difuzno tiši šum disanja. Srčana akcija ritmična, tonovi jasni, bez šumova. Trbuš mekan, bezbolan na palpaciju, bez organomegalije, čujne peristaltike. Lumbalna sukusija bezbolna, ekstremiteti uredne boje i palpabilnih perifernih arterijskih pulsacija. Funkcije i navike: apetit uredan, stolica redovita, mokrenje uredno. Puši 15-ak cigareta dnevno posljednjih 20 godina, ne konzumira alkohol. Alergije na lijekove negira. Laboratorijskim nalazima L 12.3, SE 41, DKS seg 82%, E 4.85, Hct 0.43, Hgb 146, T 176, GUP 6.4, ureaja 5, kreatinin 91, AST 42, ALT 24, GGT 46, LDH 176, bilirubin 10.6, Na 135, K 3.8, CRP 195.4. Rendgenogram pluća difuzno grublji plućni crtež uz ovalna inhomogena zasjenjenja bilateralno. Pacijentu se savjetuje daljnja obrada na Hitnom infektološkom prijemu KBC Split, nakon čega je hospitaliziran u trajanju od 8 dana zbog sumnje na atipičnu obostranu pneumoniju. Napravljena je serološka obrada na *Legionella Ag* iz urina te je dobiven negativan nalaz, i uzet je serum za atipične pneumonije koji ukazuje na Q-groznici. Liječen je moksifloksacnom, doksiciklinom te simptomatskom terapijom uslijed čega je došlo do poboljšanja kliničko-laboratorijskog, ali ne i radiološkog nalaza. Otpušta se kući s preporukom uzimanja doksiciklina 2×100 mg još 7 dana te je naručen na kontrolni pregled sa kontrolnom snimkom rendgenograma pluća. Tek tada, nakon mjesec dana se vidi početna regresija multiplih obostranih infiltrativnih promjena.

Rasprrava

Za održavanje i prijenos *C. burnetii* veliku važnost imaju krpelji i drugi člankonošci, koji ubodom ili inficiranim fecesom kroz kožu inokuliraju mikroorganizam u domaće i druge životinje. U tih životinja infekcija najčešće ima asimptomatski oblik,

te rijetko rezultira abortusom ili okotom mrtvog ploda. Inhalacijom inficiranog aerosola mikroorganizmi dospiju u pluća, a poslije u cirkulaciju. Infekcija rezultira pojmom različitih simptoma i znakova, ali i različitih kliničkih oblika akutne i kronične Q-groznice, što ovisi o inhaliranoj dozi i soju mikroorganizma te imunosnom statusu osobe (1,4). Inkubacija traje 20 (14 do 39) dana. Klinički simptomi i znakovi mogu varirati od akutne bolesti s visokom temperaturom, upale pluća, endokarditisa, hepatitis do osteomijelitisa. Dio zaraženih ima infekciju s dominantnim neurološkim manifestacijama (encefalitis, serozni meningitis, promjene stanja svijesti, demencija, ekstrapiramidni simptomi) (1,4). Dominantni simptomi i znakovi bolesti koja zahvaća pluća su visoka temperatura, jaka, uglavnom čeona glavobolja, u trajanju od deset ili više dana i suhi nadražajni kašalj, koji se obično pojavljuje nakon pet do sedam dana. Česta pojava je bol u mišićima i zglobovima, umor, mučnina, povraćanje i proljev (7). Hepatomegalija je čest nalaz, a splenomegalija se javlja kod manjeg broja bolesnika (1). Pojava makulopapulognog osipa u bolesnika s Q-groznicom je izuzetno rijetka što je u suprotnosti s većinom drugih rikecijskih bolesti. Fizikalnim pregledom (auskultacijom) u inspiriju nalaze se hropčići, a u bolesnika s brzo progresivnom upalom muklina, kao posljedica konsolidacije plućnog parenhima. Zbog visoke temperature, jake glavobolje, somnolencije i smetenosti klinički se često posumnja na meningitis. Rendgenske snimke pluća pokazuju najčešće inhomogene sjene, slično kao i kod drugih upala plućnog intersticija, ali obično jače izraženosti i veće površine, mogu zahvatiti čak i cijeli režanj ili su upalna žarišta rasuta u oba plućna krila. U nekim se nalazi pluralni izljev oskudna sadržaja, atelektaza ili hilarna adenopatija, nalik pseudotumoru, u trajanju od 10 do 70 (prosječno 30 dana) (4,8). Regresija upalnog infiltrata uslijedi nakon 3 do 5 tjedana, rijetko kasnije. Dvostruko do trostruko (rijetko višestruko), povišene vrijednosti alanin-aminotransferaze (ALT) i aspartat-aminotransferaze (AST) nalaze se u većine bolesnika. Krvna slika uglavnom je neizmijenjena, a sedimentacija eritrocita ima normalnu ili blago povišenu vrijednost (4,8).

Kako je dijagnozu teško postaviti temeljem anamneze, kliničke slike, rendgenskih i rutinskih laboratorijskih nalaza, za konačnu potvrdu dijagnoze potrebna je serološka metoda, izolacija mikroorganizma ili PCR. Izolacija *C. burnetii* izvodi se samo u referentnim opremljenim laboratorijima (1,4). Od seroloških metoda rabe se: mikroaglutinacija (MA), reakcija vezanja komplementa (RVK), mikroimunofluorescentni test (m-IF) i imunoenzimatski test (ELISA) (9). Dijagnostičko značenje ima četverostruk porast titra protutijela u parnim serumima (akutni i rekonvalescentni). Najveću dijagnostičku važnost ima nalaz IgM-protutijela na antigen faze 2, koja se pojavljuju u drugom tjednu nakon infekcije, a titar im se smanjuje nakon trećeg mjeseca. Takav nalaz može biti dvojben i treba ga pomno interpretirati zbog činjenice da se IgM-protutijela mogu održati i do godinu dana poslije infekcije (1,4). Najviši tistar IgG-protutijela otkrivenih m-IF-testom registrira se od 4-8 tjedna, a otkrivenih

RVK-testom 12 tjedana nakon početka infekcije (1,4,9). U stvaranju protutijela između *C. burnetii* i drugih uzročnika nije poznata križna reaktivnost. Zadnjih nekoliko godina u dijagnostici Q-groznice primjenjuje se detekcija DNK *C. burnetii* u kliničkim uzorcima (krv, tkivo) primjenom PCR (10). Q-groznici liječimo antibioticima iako nije posve jasna njihova učinkovitost. Nedvojbeno se njihovom primjenom skraćuje febrilna faza bolesti, ubrzava regresiju upalnoga pneumoničnog infiltrata, ranije nastupa poboljšanje općeg stanja bolesnika, a smanjuje se i pojавa recidiva bolesti (1,6). Najučinkovitiji su i najčešće se upotrebljavaju tetraciklini - doksiciklin 2×100 mg/dan 10 do 14 dana, a alternativni lijekovi su makrolidi, kinoloni i rifampicin (4).

Preventivne mjere uključuju edukaciju ljudi o izvoru i načinu prijenosa infekcije, te postupcima dezinfekcije te odlaganja životinjskih produkata koji sadržavaju *C. burnetii* (1,4). Budući da se infekcija uglavnom prenosi inhalacijom inficiranog aerosola, a ne samo kontaktom ljudi vezanih prirodnom posla ili hobijem s ovcama i/ili drugim domaćim životinjama, ovakve preventivne mjere nemaju učinka. Pasterizacija mlijeka je učinkovita i obvezatna preventivna mjeru (1,4). Preventivne mjere uključuju i održavanje zatvorenih pašnjaka udaljenih od naselja te obvezatan veterinarski pregled i provjera jesu li ovce inficirane *C. burnetii* prije njihova ulaska u postojeće stado (11). U Australiji i u nekim drugim zemljama proizvedeno je cjepivo, te se preporuča cijepljenje osoba kod kojih postoji mogućnost potencijalne infekcije s *C. burnetii* (laboratorijsko osoblje, veterinari, radnici u klaonicama stoke) (1,12).

Zaključak

Q-groznica je bolest koju teško dijagnosticiramo temeljem anamneze, kliničke slike te laboratorijskih i rendgenskih nalaza, pa je konačnu dijagnozu moguće postaviti isključivo serološkim nalazom. Liječnik obiteljske medicine temeljem anamneze, epidemiološke anamneze te kliničkog statusa može posumnjati na Q-groznici. Nekad se postojeći simptomi Q-groznice mogu preklapati sa tipičnim simptomima gripe u sezoni pojavljivanja. Zato je važno da LOM prilikom uzimanja anamneze uzme u obzir i epidemiološku anamnezu, što uvelike može proširiti vidike u smislu pravilnog i pravodobnog dijagnosticiranja i liječenja.

Literatura

1. Thomas JM. *Coxiella burnetii* (Q Fever). U: Mandell GL i sur. (ur.) *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone;2000;2043-50.
2. Leedom JM. Q fever: An update. U: Ruminngrom JS i sur. (ur.) *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*. New York: McGraw-Hill;1980:304-31.
3. Sawyer LA, Fishbein DB, Madade JE. Q fever: Current concepts. *Rev Infect Dis* 1987;9:935-6.
4. Dželalija B. Q – grozna. *Medicus* 2005;14:115-119

5. Borčić B. Epidemiologija zaraznih bolesti. Zagreb, Odabrana predavanja, 1998.
6. Kuzman I. Pneumonije-uzročnici, dijagnostika i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada, 1999.
7. Lim KCL, Kang JYU. Q fever presenting with gastroenteritis. *Med J Aust* 1980;1:327.
8. Biggs BA, Douglas JG, Grant IWB. Prolonged Q fever associated with inappropriate secretion of anti-diuretic hormon. *J Infect* 1984;8:61-3.
9. Urso FP. The pathologic findings in rickettsial pneumonia. *Am J Clin Pathol* 1975;64:335-42.
10. Fiset P, Ormsbee RA, Silbermaan R. A microagglutination technique for detection and measurement of rickettsial antibodies. *Acta Virol* 1969;13:60-6.
11. Medić A, Dželalija B, Punda-Polić V, Gjeneromargan I, Turković B, Gilić V. Q fever epidemic among employees in a factory in the suburb of Zadar, Croatia. *Croat Med J* 2005;46:315-9.
12. Marmion BP, Ormsbee RAD, Kyrkou M i sur. Vaccine prophylaxis of abattoir-associated Q fever. *Lancet* 1984;2:1411-2.

GONOREJA KAO IZAZOV U ORDINACIJI OBITELJSKE MEDICINE

THE CHALLENGE OF GONORRHEA IN A FAMILY MEDICINE PRACTICE

Vinter Hrvoje,¹ Petrak Sunčica,¹ Bojanić Katarina,² Šašlin Iva,³ Šimunec Ivan,¹

Jurković Ljiljanka⁴

Sažetak

Gonoreja predstavlja drugu najčešću spolno prenosivu bolest (SPB) uzrokovana bakterijama u razvijenim zemljama svijeta, uključujući Hrvatsku. Uzročnik je bakterija Neisseria gonorrhoeae koja se prenosi isključivo spolnim putem. Nedostupnost dijagnostičkih metoda kao i neadekvatna terapija u određenim socioekonomskim populacijama stanovništva i u zemljama u razvoju doprinosi razvoju rezistentnih sojeva te čini gonoreju i dalje jednim od vodećih javnozdravstvenih problema u svijetu. Liječnici obiteljske medicine trebaju posjedovati kompetencije za prepoznavanje kliničke slike bolesti, poznavanje mogućnosti dijagnosticiranja gonokokne infekcije te provođenje antibiotskog liječenja. Anamneza, klinički pregled te posebice epidemiološka anamneza su ključni u postavljanju dijagnoze. Jednokratna dualna terapija cefalosporinom (ceftriaxon u dozi od 250 mg parenteralno ili cefixim u dozi od 400 mg peroralno) i azitromicinom u dozi od 1g peroralno sprječava širenje infekcije i nastanak teških komplikacija neliječenih akutnih gonokoknih infekcija koje prelaze u kroničnu infekciju i izazivaju teške posljedice od kojih je najčešća neplodnost u oba spola.

Ključne riječi: gonoreja, spolno prenosiva bolest, klinička slika, terapija, obiteljska medicina

Summary

Gonorrhea is the second most common sexually transmitted disease (STD) caused by bacteria in developed countries of the world, including Croatia. The pathogen is bacteria Neisseria gonorrhoeae, which is transmitted only by sexual contact. The lack of diagnostic techniques and

1 Dom zdravlja Zagreb Zapad

2 Dom zdravlja Zagreb Centar

3 Dom zdravlja Zagreb Istok

4 Katedra za obiteljsku medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Specijalistička ordinacija opće medicine „dr. Ljiljanka Jurković“, Zagreb

Kontakt: dr.hrvojevinter@gmail.com

inadequate therapy, particularly in some socioeconomic populations and large parts of the developing countries, has resulted in the emergence of an increasing number of resistant strains of Neisseria gonorrhoeae which makes gonorrhea still one of the leading public health problems in the world. Family medicine physicians should have the competence to recognize the clinical presentation of the disease, know the ability to diagnose gonococcal infections and conduct antibiotic treatment. Anamnesis, clinical examination, and especially epidemiological history are key in diagnosing. Dual therapy with cephalosporin (ceftriaxone in a single dose of 250 mg parenterally or cefixime in a single dose of 400 mg orally) and azithromycin 1g in a single dose orally prevents the spread of infection and the occurrence of severe complications of untreated acute gonococcal infections that turn into chronic infection and cause serious consequences of which is the most common infertility in both sexes.

Keywords: gonorrhea, sexually transmitted disease, clinical manifestations, treatment, family medicine / general practice

Uvod

Gonoreju uzrokuje gram-negativna bakterija, aerobni diplokok (gonokok) *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*). Od najranije povijesti pa do današnjih dana gonoreja predstavlja značajan javnozdravstveni problem s važnim utjecajem na spolno zdravlje i mogućim ozbiljnim posljedicama kao što su neplodnost, sljepoča, a u nekim slučajevima i smrt. Gonoreja je najčešća bakterijska spolno prenosiva bolest (SPB) u svijetu, uz značajne razlike u epidemiološkim pokazateljima pojavnosti gono-reje među siromašnim zemljama i zemljama u razvoju u odnosu na razvijene zemlje. Istraživanja provedena u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju pokazuju da je bakterija *N. gonorrhoeae* najčešći uzročnik uretritisa u muškaraca uz pojavnost od čak 53-80% slučajeva, odnosno između 20-40% u populaciji seksualnih radnica te između 3-10% u populaciji trudnica (1). Što se razvijenih zemalja tiče, pojavnost gono-reje opada u gotovo svim zapadnim zemljama. Epidemiološki podaci za Sjedinjene Američke Države (SAD) gdje je gonoreja nakon *Chlamydiae trachomatis* druga po učestalosti u skupini SPB izazvanih bakterijom, ukazuju na opadanje prevalencije gono-reje u općoj populaciji; sličan trend zabilježen je i u Švedskoj (1). Smanjuje se i omjer broja prijavljenih slučajeva u muškaraca i žena, što se povezuje s unaprjeđenjem programa probira za žene i posljedično boljim otkrivanjem zaraženih partnera.

Usprkos višedesetljetnoj upotrebi antibiotika specifičnih za terapiju ove bakterijske bolesti, gono-reja i dalje ostaje jedan od vodećih javnozdravstvenih problema među SPB u svijetu, a posebice u siromašnim zemljama i zemljama u razvoju. Povjesna uloga putnika u širenju SBP je dobro dokumentirana (2). Novije epidemiološke studije pokazuju da infekcija bakterijom *N. gonorrhoeae* pogoduje pojavi drugih SPB, uključujući infekciju HIV-om (1). U odnosu na dob, najveći broj oboljelih je u dobi od 19 do 24 godine (2). Žene su puno osjetljivije na infekciju od muškog spolnog partnera: muškarci imaju 20% vjerojatnost oboljevanja nakon spolnog odnosa sa zaraženom

ženom, dok 50% žena oboli nakon spolnog odnosa s muškarcem koji boluje od gonoreje. Novorođenče se može inficirati uzročnikom gonoreje tijekom prolaska kroz porodajni kanal oboljele majke (3). Infekcija se prenosi najčešće spolnim kontaktom: vaginalnim putem, oralno ili analno. Budući da je bakterija *N. gonorrhoeae* izrazito osjetljiva na čimbenike okoliša, drugi načini prijenosa bolesti su izuzetno rijetki. Trajanje inkubacije bolesti uobičajeno iznosi između 4-7 dana, no ima slučajeva gdje se prvi simptomi bolesti javljaju 12 sati od trenutka infekcije pa sve do 15-30 dana od kontakta sa zaraženim seksualnim partnerom. Dužina inkubacije ovisi o virulenciji uzročnika i načinu reakcije organizma domaćina. Između 30-60% oboljelih ima asimptomatski ili supklinički oblik bolesti (4).

Gonoreja zahvaća ponajprije genitalni sustav, no treba naglasiti da može zahvatiti i druge organske sustave te se može manifestirati različitim simptomima. Klinička slika gonoreje nepromijenjena je u posljednjim desetljećima. U muškaraca se najčešće javљa akutna upala mokraćne cijevi; nakon kratke inkubacije bolesnik počinje osjećati peckanje u mokraćnoj cijevi te bol pri mokrenju uz pojavu žućkasto-zelenkastog iscjetka. Ukoliko se ne liječi, akutna faza prelazi u kroničnu koja je karakterizirana smrivanjem i blažim simptomima. Iscjedak postaje oskudan i postupno nestaje. Dalnjim širenjem mogu se javiti komplikacije u vidu epididimitisa, prostatitisa i diseminirane gonokokne infekcije. U žena su česti slučajevi s vrlo slabo izraženim simptomima pa akutna faza prelazi u kroničnu i kliconoštvo. Upala mokraćne cijevi kod žena javlja se već nakon nekoliko dana inkubacije, započinje pojavom oskudnog iscjetka koji ubrzano postaje gnojan uz bol pri mokrenju. Najčešći akutni oblici bolesti u žena su upala mokraćne cijevi, bartolinitis ili upala Bartolinijevih žlijezda te upala sluznice vrata maternice. Akutna upala brzo prelazi u kronični stadij, s mnogobrojnim bakterijama koje predstavljaju trajni izvor širenja zaraze na susjedne organe. Kao posljedica komplikacija primarne bolesti može nastati sterilitet ili izvanmaternična trudnoća. Laboratorijski testovi za dijagnosticiranje gonoreje uključuju sljedeće metode: bojenje po Gramu, kulturu, *Nucleic Acid Amplification Tests* (NAATs) te testove za dijagnostiku ostalih SPB. Liječenje se provodi antibioticima, a terapija od izbora u liječenju gonoreje danas su cefalosporinski preparati u kombinaciji s makrolidima.

Prikaz slučaja

U ovom radu prikazan je slučaj 36-godišnjeg pacijenta, po struci ugostitelja. Pacijent živi u velikom gradu. Nije oženjen, živi s djevojkom s kojom je vezi već 4 godine u dvosobnom stanu. U radnom odnosu je i nema djece. U djetinjstvu je prebolio vodene kozice i šarlah. Apendektomiran je u školskoj dobi. Radi se o izrazito pristojnom pacijentu, nemametljivom, u ordinaciju dolazi povremeno radi regulacije bolovanja kada je akutno bolestan. Povremeno ima problema sa hemoroidima. Nije dosad teže bolovao, ne uzima trajnu terapiju. U obitelji nema kroničnih bolesti. Puši

do 30 cigareta dnevno već 15 godina, alkohol konzumira prigodno, stolica redovita, mokrenje bez smetnji. Alergije na lijekove negira.

Pacijent se u petak javio u ordinaciju liječnika obiteljske medicine zbog učestalog mokrenja praćenog jakim, oštrim bolovima i pečenjem te pojavom žuto-zelenog gustog sekreta kojeg je primijetio ujutro na donjem rublju. Prema vizualno analognoj skali (VAS) bol je procijenjena intenzitetom 8 od 10. Tegobe traju unatrag dva dana, a pojavile su se iznenada tijekom boravka u Irskoj gdje je bio kod rodbine. Nije se javio liječniku u mjestu gdje je boravio, jer mu je bilo neugodno te je čekao povratak u Zagreb kako bi došao u ordinaciju svog liječnika obiteljske medicine. U razgovoru navodi da je tijekom putovanja presjedao s aviona na avion i prespavao u Budimpešti te da je tamo imao nezaštićen oralni seksualni odnos s nepoznatom ženskom osobom koju je upoznao u noćnom provodu. Od rizičnog događaja do pojave simptoma prošlo je 7 dana. Simptomi su počeli naglo izrazito jakim bolovima u spolovilu prilikom mokrenja, a popraćeni su bili žutim sekretom iz mokraće cijevi. Ima osjećaj da mu smeta donje rublje. Popio je ukupno četiri tablete ibuprofena 400 mg koje mu je rođakinja dala kako bi izdržao bolove. Temperaturu nije mjerio, imao je zimicu bez tresavice. Pri pregledu izmjerena mu je tjelesna temperatura od 37,9 °C aksilarno i arterijski tlak od 120/75 mm Hg. Kardiopulmonalno kompenziran. Ždrijelo ružičasto, bez eksudata, auskultacijski nad plućima uredan šum disanja. Abdomen pri pregledu u razini prsnog koša, mekan, bez bolova, bez organomegalije, lumbalna sukusija negativna. Na donjem rublju vidljiv obilan žuto-zeleni sekret. Javlja jaku bolnost prilikom pregleda spolovila te je vidljiv žuto-zeleni iscijedak iz uretre i jako crvenilo vanjskog ušća uretre. Testisi bezbolni, pritisak na međicu bezbolan. U analnoj regiji vidljiv jedan vanjski hemoroid na 3 sata, bez znakova upale. Digitorektalnim pregledom ne javlja bolnost, ampula prazna, prostata bezbolna, veličine kestena, bez patoloških rezistencija, održanog sulkusa. Koža ružičasta bez eflorescencija. Limfni čvorovi dostupni palpaciji bolni u preponama obostrano, uz dva povećana limfna čvora veličine 1,5 cm desno i 2 cm lijevo u preponskoj regiji. Učinjeno je testiranje urina test trakom koje je pokazalo prisutnost leukocita (+++). Obzirom na kliničku sliku i obzirom na činjenicu da je pacijent došao pred kraj radnog vremena u ordinaciju u petak, ordinirana mu je empirijska antibiotska terapija. Radi sumnje na uretritis prouzročen gonokokom ordinirana mu je dvojna terapija s jednokratnom dozom 400 mg cefiksima peroralno (jedna tabletta) i 1 g azitromicina peroralno (dvije tablete azitromicina od 500 mg). Dobio je pismenu uputu da isti dan preda uzorak urina radi mikrobiološke potvrde sumnje na gonokoknu infekciju, a tek nakon davanja uzorka urina provede antibiotsku terapiju. Seksualna i životna partnerica pacijenta je u skrbi drugog liječnika obiteljske medicine. Pacijent je naveo kako nije imao seksualni odnos s partnericom nakon povratka s puta. Rečeno mu je kako je potrebno suzdržavanje od seksualnih odnosa 7 dana od početka antibiotske terapije te kako bi trebao informirati partnericu o trenutnom zdravstvenom stanju. Kao i uvijek kod antibiotskog liječenja, pacijentu

je preporučen unos fermentiranih namirnica i probiotika (kiseli kupus, kiselo zelje, jogurt, acidofil) i smanjenje, odnosno izostavljanje unosa rafiniranih šećera i ugljikohidrata. Objasnjeno mu je da održava higijenu genitalne regije, ali da izbjegava kemijske iritanse prilikom higijene i nošenje sintetskog donjeg rublja. Ponovljeno mu je kako je potrebno prakticirati zaštićeni spolni odnos (pridržavati se pravila o uporabi kondoma, porazgovarati o toj temi prije nego što se partnerica seksualno uzbudi). Otvoreno mu je bolovanje i naručen je za tri dana na kontrolni pregled. Pacijent se javio na dogovoren kontrolni pregled. Bolnost pri mokrenju i pečenje su nestali, a također žuto-zeleni sekret je nestao. Fizikalnim pregledom nije nađen ranije opisan uretralni sekret. Limfni čvorovi preponske regije su se smanjili te više nisu bili bolni. Zaključeno mu je bolovanje i napomenuto mu je da se javi u ordinaciju kada dobije nalaz mikrobiološke pretrage urina. Ponovljen je savjet o potrebi suzdržavanja od seksualnih odnosa 7 dana od početka antibiotske terapije. Deset dana od prvog pregleda pacijent se javio na kontrolni pregled i donosi nalaz mikrobiološke analize urina. U nalazu kulture urina potvrđena je bakterija *N. gonorrhoeae*, osjetljiva na ceftriakson, cefixim, azitromicin, a rezistentna na ciprofloksacin, amoksicilin, doksiciklin i gentamicin. Poslana je Prijava zarazne bolesti Epidemiološkoj službi Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Pacijent navodi da nema nikakvih tegoba i da se u partnerice nisu pojavili nikakvi simptomi. Ponovljene su mu preporuke o zaštićenom seksualnom odnosu i mogućim komplikacijama koje mogu nastati ponovljenom infekcijom.

Rasprava

U Hrvatskoj je epidemiološka situacija po pitanju gonokokne infekcije izrazito povoljna. U 2016. godini nastavilo se stanje niske učestalosti sa samo 13 zabilježenih bolesnika (u 2015. godini bilo ih je 18). Prema podatcima Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC - *The European Centre for Disease Prevention and Control*) u 2015. godini stopa prijavljivanja oboljelih u Europi (EU/EEA) iznosila je 18,75 na 100 000 stanovnika dok je stopa u Hrvatskoj 2016. godine iznosila 0,3 na 100 000 stanovnika (5).

Lociranje skupina stanovništva s više faktora rizika poglavito je značajno u cilju provođenja programa prevencije za rizične skupine. Neki od najvažnijih faktora rizika su: muškarci i žene mlađi od 25 godina, preboljela infekcija bakterijom *N. gonorrhoeae*, ostale zabilježene SPB (klamidiјa, HIV, sifilis), mnogobrojni seksualni partneri, neupotreba mehaničkih metoda zaštite, seksualni radnici, muškarci koji imaju seksualne odnose s muškarcima (MSM), osobe niskog socioekonomskog statusa (6). Probir oboljelih od gonoreje pokazao se uspješnim u rizičnim populacijama poglavito iz razloga što većina oboljelih ima asimptomatski, subklinički tijek bolesti te činjenicu kako infekcija u 10-40% slučajeva protječe asimptomatski. Probir opće populacije nije pokazao zadovoljavajuće rezultate te se ne provodi (7).

Iako spada među najučestalije spolno prenosive infekcije, učestalost gonoreje i u svijetu i u nas opada (8). Obzirom da liječnik obiteljske medicine predstavlja liječnika primarne zdravstvene zaštite i liječnika primarnog kontakta s pacijentom i oboljelima, potrebno je poznavati kliničku sliku gonokokne infekcije, imati znanje kako pristupiti dijagnosticiranju i empirijskom antibiotskom liječenju infekcije bakterijom *N. gonorrhoeae* te promocijom zdravlja i edukacijom o prevenciji SPB utjecati na zdravlje pacijenata o kojima skrbi.

U muškaraca se gonoreja manifestira izraženijim simptomima nego u žena. Uretritis je akutan i jak, prisutni su svrbež, pečenje uretre ($>80\%$), učestalo i bolno mokrenje ($>50\%$) te obilan purulentan žućkastozelenkasti iscijedak s crvenilom vanjskog ušća uretre (uretritis anterior); proširenjem infekcije na stražnji dio uretre javlja se još učestalije mokrenje, bolne erekcije, tupa bol u međici te povišena temperatura. Daljnje česte lokalne komplikacije su gonokokni epididimitis s bolnošću i otokom testisa i epididimisa te gonokokni prostatitis (boli, jake dizurične smetnje, apsesi, fistule). Pacijent se prezentirao tipičnom kliničkom slikom koja je uz anamnističke podatke potpomogla donošenju konačne dijagnoze (9-11).

Gonokokna infekcija u žena najčešće je infekcija vrata maternice i uretre, a vrlo rijetko rodnice i vulve. Infekcija se manifestira obilnim gnojnim iscjetkom, dizurijom, neredovitim menstrualnim krvarenjem i krvarenjem nakon seksualnog odnosa. U najvećem broju slučajeva infekcija vrata maternice javlja se u kombinaciji s infekcijom uretre. Ascendentno širenje bolesti dovodi do nastanka zdjelične upalne bolesti s bolima, grčevima, povišenom temperaturom, nepravilnim krvarenjima, povraćanjem i drugim simptomima. Infekcije prouzročene bakterijom *N. gonorrhoeae*, jednako kao i one *Chlamydiom trachomatis*, važne su jer su najčešći uzrok zdjelične upalne bolesti žena. Zdjelična upalna bolest rezultira ozbiljnim posljedicama kao što su kronična bol u zdjelici, često i izvanmaternična trudnoća, a naposljetku i infertilitet (12). Infekcije rektuma (gonokokni proktitis) i ždrijela (gonokokni faringitis) u oba su spola najčešće asimptomatske, pri čemu se kod proktitisa javljaju tenezmi, svrbež, sekret ili krvarenje iz rektuma, a kod faringitisa mukopurulentni eksudat ždrijela. Asimptomatska gonoreja stalni je neotkriveni izvor infekcije, a predstavlja rizik za komplikacije odnosno diseminiranu gonokoknu infekciju (9). Žene češće (do 75%) u odnosu na muškarce (1-2%) boluju od asimptomatske genitalne gonoreje; asimptomatska anorektalna gonoreja puno je češća među MSM populacijom. Asimptomatska gonoreja ili neliječena/neadekvatno liječena gonoreja može rezultirati različitim komplikacijama kao što su zdjelična upalna bolest, neplodnost, a u oba spola (ipak danas rijetko) perihepatitis (Fitz-Hugh-Curtisov sindrom). Sistemsko širenje bolesti ili diseminirana gonokokna infekcija rezultira nastankom asimetričnog tenosinovitisa, septičkog artritisa s čestim petehijalnim i pustuloznim promjenama na koži, rjeđe je kompllicirana endokardititom i meningitom (4).

Bojenje po Gramu je klasična, brza i jeftina dijagnostička metoda prisutnosti bakterije *N. gonorrhoeae*. Ova metoda je osjetljiva i specifična za muškarce s uretralnim iscjetkom. Međutim, negativno bojenje po Gramu ne isključuje infekciju u asymptotičkih muškaraca. Osjetljivost i specifičnost ove metode znatno su niže za endocervikalne i rektalne uzorke, a metoda nije pogodna za orofaringalne uzorke. Kultura gonokoka je osjetljiva i specifična metoda, ali budući da su gonokoki osjetljivi mikroorganizmi, uzorci uzeti obriskom moraju se vrlo brzo prenijeti u odgovarajući medij (modificirani Thayer-Martinov medij) i nasaditi. Rezultati rasta u kulturi vidljivi su za 24-48 sati stoga je potrebno započeti empirijsku antibiotsku terapiju prije nalaza. *Nucleic Acid Amplification Tests* (NAATs) – testovi amplifikacije nukleinske kiseline najosjetljiviji su i najspecifičniji; oni otkrivaju, tj. amplificiraju DNK bakterije *N. gonorrhoeae*. Danas su raspoloživi različiti NAAT-testovi, koji detektiraju bakteriju *N. gonorrhoeae* u obrisku uretre muškaraca, endocervikalnom brisu žena te u urinu u oba spola. Ovi su testovi brži od kulture, specifičniji od imunoeseja i ne zahtijevaju detekciju vidljivih mikroorganizama. Što se tiče testova za detekciju ostalih SPB, kod potvrđenih slučajeva gonoreje, moraju se napraviti serološki testovi na sifilis, kao i testovi probira na klamidijsku infekciju. U asymptotičkih pacijenata s visokim rizikom od SPB može se vršiti screening NAAT-testovima na uzorcima urina. U ovu skupinu ulaze pacijenti s prethodnom povijesti SPB, pacijenti s visokorizičnim poнаšanjem (seksualni radnici, multipli seksualni partneri, odnosi bez kondoma), seksualno aktivni odrasli i adolescenti mlađi od 24 godine, kao i trudnice mlađe od 24 godine (13).

Liječenje gonoreje komplikirano je sposobnošću bakterije *N. gonorrhoeae* da razvije otpornost na antimikrobne lijekove (14). Pitanje antimikrobne rezistencije je visoko na listi prioriteta u Europskoj uniji, a provođenje pojačanog praćenja antimikrobne rezistencije na nacionalnoj i međunarodnoj razini je naglašeno i u Programu rada ECDC-a za 2017. godinu (15). Zbog izrazitog porasta sojeva bakterije *N. gonorrhoeae* koji produciraju penicilinazu, a koji se nalaze u 15-80% izoliranih sojeva te sojeva s rezistencijom na tetracikline, koja varira između 20-65% izolata, penicilinski i tetraciklinski se preparati već dugo ne rabe u terapiji gonoreje. Zbog pojave kinolonrezistenčnih sojeva gonokoka od 2000. godine, dolazi i do redukcije primjene fluorokinolona u liječenju, da bi se ta terapija potpuno izbacila iz upotrebe u SAD-u i Velikoj Britaniji 2006. godine u liječenju gonokokne infekcije (16). Terapija izbora danas u liječenju gonoreje su cefalosporinski preparati i makrolid azitromicin. Nažalost, rezistencija bakterije *N. gonorrhoeae* na antibiotike koji se trenutno koriste u njenom liječenju (cefiksime, ceftriakson, azitromicin) također je zadnjih godina u porastu. Zbog pojave slučajeva smanjene osjetljivosti gonokoka na antibiotike i neadekvatnog liječenja diljem Europe, ECDC od 2009. godine provodi program nadzora nad antimikrobnom

rezistencijom gonokoka u Evropi (*European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme; Euro-GASP*). U programu Euro-GASP, u kojem sudjeluju države članice EU/EEA, testira se osjetljivost sojeva bakterije *N. gonorrhoeae* na antibiotike preporučene za liječenje gonoreje. Upravo radi navedenoga učinjena je kultura urina pacijenta kako bi se dobio antibiogram i uvid u osjetljivost i rezistenciju uzročnika. Najnoviji dostupni podaci izvještaja ECDC-a pokazuju porast rezistencije na dva preporučena antibiotika iz europskih smjernica za antimikrobno liječenje gonoreje (ceftriakson/cefiksime i azitromicin). Prvi Euro-GASP izolati s rezistencijom na ceftriakson ($>0,125$ mg/L) su evidentirani 2011. godine, a radi se o 10 izolata iz Austrije i Njemačke. Udio rezistencije na ciprofloksacin bio je oko 50%, a na azitromicin oko 4%. Učestalost gonoreje rezistentne na cefiksime je veća u oboljelih žena i heteroseksualnih muškaraca (17).

Obzirom da su klinička slika i epidemiološki anamnestički podatci govorili u prilog gonokokne infekcije uretre, pristupilo se empirijskom antibiotskom liječenju nekomplikiranog gonokoknog uretritisa pacijenta. Nekomplicirana urogenitalna ili anorektalna infekcija gonorejom lijeći se dvojnom antibiotskom terapijom cefalosporinom (ceftriakson ili cefiksime) i azitromicinom. Kao dvojna terapija, ceftriakson i azitromicin bi trebali biti davani zajedno istog dana, poželjno i istovremeno. Preporučuje se jednokratno intramuskularno davanje ceftriaksona u dozi od 250 mg ili jednokratno peroralno uzimanje cefiksima u dozi od 400 mg, zajedno sa azitromicinom 1 gram per os, jednokratno (18). Cefalosporinska peroralna terapija ima jednaku učinkovitost kao liječenje ceftriaksonom. Ceftriakson u pojedinačnoj intramuskularnoj injekciji od 250 mg osigurava trajnu, visoko baktericidnu koncentraciju u krvi. Klinička ispitivanja ukazuju na opsežno kliničko iskustvo da je ceftriakson siguran i učinkovit u liječenju 99,2% nekomplikiranih urogenitalnih i anorektalnih te 98,9% gonokoknih infekcija ždrijela. Također ne postoje podatci koji podupiru korištenje doze ceftriaksona u dozama višim od 250 mg (19,20). Uporabu 400 mg oralne doze cefiksima treba uzeti u obzir kao alternativnu terapiju ceftriaksonu, ukoliko isti nije dostupan. Klinička istraživanja pokazala su učinkovitost azitromicina u dozi od 1 g za liječenje nekomplikiranih urogenitalnih gonokoknih infekcija (21,22). Budući da se gonokokna infekcija u većini slučajeva javlja konkomitantno s infekcijom bakterijom *Chlamydia trachomatis*, paralelno liječenje klamidijske infekcije indicirano je i pokriveno azitromicinom kod svih oblika gonoreje (tbl. 1). Ova se terapija ne provodi jedino ako je dijagnostičkim metodama sigurno isključena klamidijska infekcija. Oboljelima koji su alergični na cefalosporinske pripravke preporučuje se spektinomycin jednokratno u dozi od 2 g intramuskularno (18,23).

Tablica 1. Prikaz pristupa antibiotskom liječenju nekomplikirane gonokokne infekcije uretre i rektuma (prilagođeno prema referencama 18,23).

LIJEČENJE NEKOMPLICIRANE GONOKOKNE INFEKCIJE URETRE I REKTUMA
ceftriakson 250 mg i.m. u jednokratnoj dozi ili cefiksime 400 mg oralno u jednokratnoj dozi + azitromicin 1g oralno u jednokratnoj dozi

Gonokokna upala ždrijela u najvećem je broju slučajeva asimptomatska i teško se eradicira u odnosu na genitourinarni i anogenitalni oblik bolesti. Liječenje se provodi ceftriaksonom u jednokratnoj intramuskularnoj dozi od 250 mg i jednokratno azitromicinom 1 gram per os. Cefalosporinski peroralni preparati nisu se pokazali uspješnima u liječenju gonokokne upale ždrijela te se ne preporučuju (tbl. 2.) (16,18).

Tablica 2. Prikaz pristupa antibiotskom liječenju nekomplikiranog gonokoknog faringitisa (prilagođeno prema referencama 18,23)

LIJEČENJE NEKOMPLICIRANOG GONOKOKNOG FARINGITISA
ceftriakson 250 mg i.m. u jednokratnoj dozi + azitromicin 1g oralno u jednokratnoj dozi

Diseminirana gonokokna infekcija, liječenje gonokokne infekcije u žena, kao i parenteralna primjena antibiotika u slučajevima alergije na cefalosporinske antibiotike, u skrbi su sekundarne zdravstvene zaštite.

Nedavne seksualne partnerne (tj. osobe koje su imale seksualni kontakt sa zaraženim pacijentom unutar 60 dana od početka simptoma ili dijagnoze gonoreje) treba evaluirati, testirati na gonoreju i ostale SPB i eventualno provesti dvostruku antibiotsku terapiju. Ako je posljednja potencijalna seksualna izloženost bolesnika bila ranije od 60 dana do početka simptoma ili postavljanja dijagnoze, najnovijeg seksualnog partnera treba profilaktički liječiti. Da bi se izbjegla ponovna infekcija, seksualne

partnerne treba uputiti da se suzdrže od nezaštićenih spolnih odnosa 7 dana nakon što su oni i njihovi spolni partneri završili liječenje, uključujući i situaciju ranijeg prestanka simptoma, ukoliko su simptomi bili prisutni. Empirijska antibiotska terapija seksualnih partnera provodi se jednokratnom peroralnom terapijom cefiksimom u dozi od 400 mg zajedno sa jednokratnom peroralnom dozom azitromicina u dozi od 1 g (19,20). Potrebno je educirati partnerne o njihovoj izloženosti gonoreji, rizicima koje nosi neliječenje te mogućim neuspjesima liječenja. Empirijska antibiotska terapija se ne smije smatrati rutinskim načinom liječenja gonoreje partnera u MSM populaciji (24). Potrebno je savjetovanje te dodatno testiranje na ostale SPB, a posebice HIV.

Naknadna testiranja kod liječenih od nekomplikiranih oblika gonoreje bez kliničkih znakova bolesti nisu indicirana. Oboljelima s perzistirajućim simptomima bolesti (duže od 7 dana), kao i u slučajevima recidiviranja gonoreje potrebno je napraviti kulturu i nastaviti liječenje prema antibiogramu (25).

Odnos između putovanja i zaraznih bolesti javno-zdravstveni je problem iz dva glavna razloga. Prvo, putovanja mogu olakšati međunarodno širenje bolesti. Drugo, putovanje može biti povezano s dodatnim bolestima zbog različitih rizika i izloženosti u zemlji odredišta u usporedbi s zemljom podrijetla (26). Takav specifični rizik može opravdati ciljane preventivne mjere kao što su cijepljenje, profilaksa ili u slučaju SPB, pružanje savjeta prije odlaska i testiranje nakon povratka (27). Putovanje je također poznati faktor rizika za SPB zbog brojnih razloga, uključujući promjene u seksualnom ponašanju prilikom putovanja. Tako je pokazano da putovanje uklanja društvene tabue i povećava vjerojatnost povremenih seksualnih odnosa, što je očigledno bio i slučaj kod pacijenta u ovome prikazu. Putovanje je također povezano s niskom uporabom kondoma, a seks može biti i glavni cilj putovanja (seksualni turizam) (28). Putnici također mogu imati seksualne odnose s populacijama s većom učestalošću SPB, kao što su seksualni radnici, MSM ili možda posjećuju zemlje s visokom učestalošću SPB-i time povećavaju rizik od infekcije. Osim toga, pojava sojeva gonoreje otpornih na antibiotike povezana je sa zemljama u jugoistočnoj Aziji i Japanu pa bi stoga putnici mogli prenijeti takve sojeve u Europu (29). Slično tome, prevalencija sojeva otpornih na antimikrobne lijekove mogla bi biti veća u drugim zemljama / regijama izvan Europe i dovesti do uvoza otpornih sojeva (28).

Zaključak

Gonoreja predstavlja drugu najčešću spolno prenosivu bolest (SPB) današnjice, kako u svijetu tako i u Hrvatskoj. Uzročnik je bakterija *Neisseria gonorrhoeae* koja se prenosi isključivo spolnim putem. Liječnici obiteljske medicine trebaju usvojiti znanje kako prepoznati kliničku sliku bolesti i koje su mogućnosti dijagnosticiranja gonokokne infekcije te imati kompetencije za empirijsko antibiotsko liječenje. Anamneza, klinički pregled, a naročito epidemiološka anamneza su ključni u postavljanju dijagnoze.

U mnogim zemljama proporcija gonokoknih sojeva rezistentnih na antibiotike izravno je visoka. Nepravilna upotreba antibiotika doprinosi razvoju rezistentnih sojeva. Jednokratna dualna terapija cefalosporinom (parenteralnim ceftriaksonom u dozi od 250mg ili peroralnim cefiximom u dozi od 400 mg) i peroralno azitromicinom u dozi od 1g sprječava širenje infekcije i nastanak teških komplikacija neliječenih akutnih gonokoknih infekcija koje prelaze u kroničnu infekciju i izazivaju teške posljedice od kojih je najčešća neplodnost u oba spola.

Literatura

1. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect* 1999;75:3-17.
2. Stanimirović A, Vujić G. Gonoreja danas. *Medicus* 2009;18: 111-6.
3. Van Duynhoven T. The epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* in Europe. *Microbes and Infection* 1999;1:455–64.
4. Kumar Vinay, Abbas Abul K, Fausto Nelson Mitchell, Richard N. Robbins Basic Pathology 8. izd. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007:705-6.
5. Kurečić Filipović S. Zarazne bolesti u Hrvatskoj 2016. Hrvatski zavod za javno zdravstvo,. Preuzeto s https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/10/ZBVHR_2016_Final.pdf
6. CDC. MMWR Recomm Rep 2015;64(No. RR-3): 60.
7. LeFevre ML. USPSTF: screening for chlamydia and gonorrhea. *Ann Intern Med* 2014;161:902–10.
8. Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Infect* 1999;75(1):3-17 29
9. Hook EW III, Handsfield HH. Gonococcal infections in the adult. In Holmes KK, Sparling PF, et al (eds.), Sexually Transmitted Diseases 4th ed. New York, NY. McGraw Hill 2008; 627-45.
10. Sherrard J, Barlow D. Gonorrhoea in men: clinical and diagnostic aspects. *Genitourin Med* 1996;72:422-6.
11. Lewis DA, Bond M, Butt KD, Smith CP, Shafi MS, Murphy SM. A one-year survey of gonococcal infection seen in the genitourinary medicine department of a London district general hospital. *Int J STD AIDS* 1999;10:588-94.
12. Barlow D, Phillips I. Gonorrhoea in women: diagnostic, clinical and laboratory aspects. *Lancet* 1978;1:761-4.
13. Papp JR, Schachter J, Gaydos C, et al. Recommendations for the laboratory-based detection of Chlamydia trachomatis and *Neisseria gonorrhoeae*—2014. *MMWR Recomm Rep* 2014;63(No. RR-02)

14. Workowski KA, Berman SM, Douglas JM, Jr. Emerging antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: urgent need to strengthen prevention strategies. *Ann Intern Med* 2008;148:606–13.
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.
16. CDC. Sexually transmitted disease surveillance 2005 supplement: Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) annual report, 2005. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2007.
17. European Centre for Disease Prevention and Control. Euro-GASP external quality assessment (EQA) scheme for *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial susceptibility testing. Stockholm: ECDC; 2017.
18. CDC. MMWR Recomm Rep 2015;64(No. RR-3): 63.
19. Moran JS, Levine WC. Drugs of choice for the treatment of uncomplicated gonococcal infections. *Clin Infect Dis* 1995;20(Suppl 1):S47–65.
20. Newman LM, Moran JS, Workowski KA. Update on the management of gonorrhea in adults in the United States. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl 3):S84–101.
21. Steingrimsson O, Olafsson JH, Thorarinsson H, et al. Azithromycin in the treatment of sexually transmitted disease. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):109–14.
22. Waugh MA. Open study of the safety and efficacy of a single oral dose of azithromycin for the treatment of uncomplicated gonorrhoea in men and women. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl E):193–8.
23. IUSTI/WHO, 2012. European Guideline on the Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea in Adults. Preuzeto s https://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2012/Gonorrhoea_2012.pdf
24. Golden MR, Whittington WL, Handsfield HH, et al. Effect of expedited treatment of sex partners on recurrent or persistent gonorrhea or chlamydial infection. *N Engl J Med* 2005;352:676–85.
25. Kissinger P, Mohammed H, Richardson-Alston G, et al. Patient delivered partner treatment for male urethritis: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2005;41:623–9.
26. Brunette GW. CDC Health Information for International Travel 2014: The Yellow Book. Oxford University Press; 2013. 781 p.
27. Abdullah ASM, Ebrahim SH, Fielding R, Morisky DE. Sexually transmitted infections in travelers: implications for prevention and control. *Clin Infect Dis* 2004;39:533–8.
28. Ericsson CD, Steffen R, Matteelli A, Carosi G. Sexually transmitted diseases in travelers. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1063–7.
29. Tapsall JW. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Clin Infect Dis*. 2005;41(s4) Suppl 4:S263–8.

GENTAMICIN – I NAKON 55 GODINA POSTOJANJA U SREDIŠTU ZANIMANJA

GENTAMICIN – AFTER A 55 YEAR STILL IN THE FOCUS OF INTEREST

Danijela Kužić Terzić,¹ Marijana Borotha,² Irena Matijašec,³ Suzana Kumbrija⁴

Sažetak

Gentamicin je aminoglikozidni antibiotik koji se koristi već preko 50 godina u liječenju različitih infektivnih bolesti. Kroz to razdoblje mogli smo dobro upoznati njegove prednosti kao što su širok antimikrobnii spektar, relativno mala rezistencija te finansijska isplativost, a i mane ototoksičnost, nefrotoksičnost i neuromuskularna toksičnost. Zbog rastuće rezistencije na druge vrste antibiotika koje imaju manje nuspojava od aminoglikozida i više su se koristili, gentamicin se sve češće nameće kao lijek izbora pogotovo u liječenju infekcija uzrokovanih gram-negativnim bakterijama. Stoga i u ambulanti obiteljske medicine možemo češće očekivati pacijenta koji je bio liječen gentamicinom ili još uvjek jeste te biti spremni primjereno za njega skrbiti. Unatoč brojnim istraživanjima još nije poznato kako bi se nuspojave mogle spriječiti, no postoje načini kako ih umanjiti. Ototoksičnost je smanjena kod istodobne primjene acetilsalicilne kiseline. Nefrotoksičnost i ototoksičnost se mogu smanjiti primjenom jedne dnevne doze lijeka, kraćim trajanjem terapije, te praćenjem serumske koncentracije lijeka, klirensa kreatinina i ureje u krvi.

Ključne riječi: gentamicin, ototoksičnost, nefrotoksičnost

Abstract

Gentamicin is an aminoglycoside antibiotic that has been used for the treatment of various infectious diseases for more than 50 years. During this period, we could well see its advantages, a broad antimicrobial spectrum, relatively low rate of true resistance, and financial profitability, as well as its ototoxicity, nephrotoxicity, and neuromuscular toxicity. Due to growing resistance to other widely used types of antibiotics with fewer side effects than aminoglycosides, focus has returned to gentamicin, especially in the treatment of infections caused by gram-negative bacteria.

1 DZ Zagreb Zapad

2 DZ Zagreb Zapad

3 DZ Varaždinske županije

4 Specijalistička ordinacija obiteljske medicine „dr. Suzana Kumbrija“, Zagreb

Kontakt: danijelakuzic@gmail.com

Therefore, in family medicine we may often see a patient who has been or still is on gentamicin therapy and should be prepared to take proper care. Despite numerous studies, it is not yet known how its side-effects could be prevented, but there are ways to reduce them. Ototoxicity was reduced by concomitant administration of acetylsalicylic acids. Nephrotoxicity and ototoxicity may be diminished by once-daily dosing, shorter medication and monitoring serum drug concentration or creatinine clearance.

Keywords: gentamicin, ototoxicity, nephrotoxicity

Uvod

Aminoglikozidi se koriste u kliničkoj praksi već više od 60 godina. Kroz to vrijeme pokazali su široko animikrobno djelovanje prvenstveno na gram negativne bakterije, ali i značajne nuspojave poput nefrotoksičnosti, ototoksičnosti i neuromuskularne blokade. Zbog toga je njihova klinička uporaba bila ograničena i potisnuta su na marge s otkrićem modernijih antibiotika širokog spektra poput fluorokinolona, cefalosporina, karbapenema, makrolida, koji su imali znatno manje nuspojava. U zadnje vrijeme, zbog rastuće rezistencije na antibiotike i pojave multirezistentnih bakterija, ponovo se vraćaju u središte zanimanja, pogotovo gentamicin, kao jedan od najučinkovitijih među njima. Zato je sve češći izbor kliničara kao "rezervni antibiotik" u liječenju infekcija uzrokovanih rezistentnim bakterijama, pneumonije, peritonitisa, sepsa, tvrdokornih rekurirajućih infekcija urogenitalnog trakta ili kao profilaksa prije operativnih zahvata. Rezistencija na gentamicin je još relativno mala, a i zbog svoje niske cijene i financijski isplativ (1). Ovim pregledom literature pokušali smo istaknuti najnovije spoznaje o gentamicinu, koje nam mogu biti korisne u skrbi za pacijente u ambulanti obiteljske medicine, koliko je njegova primjena sigurna i na što trebamo obratiti pozornost kako bismo bitno smanjili pojavu nuspojava. Iako ga najviše vezujemo uz bolničko liječenje, u praksi možemo primjetiti i preporuke ambulantnog liječenja pacijenata gentamicinom, bilo kao nastavak bolničkog ili za liječenje rekurišućih infekcija.

Pregledana je dostupna literatura po ključnim riječima: gentamicin, odrasli (adults), doziranje, indikacije. Pretražene je baza Medline bez vremenskog ograničenja publiciranja i Portal elektroničkih izvora za hrvatsku akademsku i znanstvenu zajednicu Nacionalne sveučilišne knjižnice u Zagrebu

Gentamicin

Prvi aminoglikozidi izolirani su 1943. godine iz gram pozitivnih bakterija *Streptomyces spp.* i *Micromonospora spp.*, koje su široko rasprostranjene u tlu i vodi (2). Ubrzo se prvi od njih, streptomycin, već sredinom 1940.-ih počeo uspješno klinički primjenjivati u liječenju tuberkuloze (3). Gentamicin je izoliran 1963. iz bakterije *Micromonospora purpurea* (4). Kao i ostali aminoglikozidi, pokazao se učinkovit na gram-negativne bakterije, osobito *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Serratia spp.* i

Neisseria gonorrhoeae, te gram-pozitivnih *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis*. I uz druge vrste antibiotika, koji imaju manje nuspojava, gentamicin je i dalje lijek izbora u liječenju septičkih stanja, peritonitisa, infekcija mokraćnog sustava i pneumonija (3,5).

Aminoglikozidi su polikationski, izrazito polarni spojevi koji se elektrostatički vežu za vanjsku membranu gram-negativnih bakterija. Transport kroz citoplazmatsku bakterijsku membranu je aktivan i ovisi o prisustvu kisika, što objašnjava slabu djelotvornost aminoglikozida u anaerobnim uvjetima. Ovaj transport ometaju povišena osmolalnost i nizak pH okoline (6).

Baktericidni učinak ostvaruje vezanjem za bakterijsku ribosomsku podjedinicu 30S, te tako onemogućava sintezu bakterijskih proteina, remeti translokaciju aminokiselina i istodobno oštećeće citoplazmatsku membranu (7). Iznimno je stabilna molekula, vodotopiva, te se jako malo metabolizira u organizmu. Izlučuje se glomerularnom filtracijom u urin gotovo nepromijenjen. Ne apsorbira se iz probavnog trakta, te se stoga koristi intravenski, intramuskularno ili lokalno. U stanicama proksimalnih tubula se djelomično reapsorbira adsorptivnom endocitozom, veže se o lizosome i taloži unutar stanice, oštećujući je (8). Prolazi i do endolimfe nutarnjeg uha i taloži se u osjetnim stanicama vestibularnog sustava i Cortijevog organa uzrokujući njihovo oštećenje (9). Svojstvo aminoglikozida je i izrazit postantibiotski efekt, tj. rezidualna baktericidna aktivnost nakon što se koncentracija u plazmi smanji ispod minimalne inhibicijske koncentracije (10). Zanimljivo je spomenuti da na učinkovitost gentamicina u urinarnim infekcijama, značajan utjecaj ima pH i osmolalanost urina. Nizak pH i visoka osmolalnost značajno mu smanjuju učinak (11,12).

Nefrotoksičnost

Jednom kada se nađe u stanicama proksimalnih tubula vezan na lizosom ometa cijeli niz unutarstaničnih procesa te dovodi do oštećenja stanica i posljedične nekroze, tubularne nekroze, sve do akutnog zatajenja bubrega (13,14). Rastu vrijednosti serumskog kreatinina, uree u krvi, učestalost albuminurije, a smanjuje se glomerularna filtracija (14). U različitim kliničkim studijama se pojам nefrotoksičnosti različito definira, no uvriježeno je da je to povećanje razine serumskog kreatinina za 0,5 mg/dl ili 50% povećanje od početne vrijednosti (15). Primjećen je i utjecaj cirkardijanog ritma na pojavu nefrotoksičnosti, koja je bila češća i izraženija ako se gentamicin aplikirao u vrijeme kada organizam miruje, od ponoći do 7,30 h. Ta činjenica je dovela do preporuke da se gentamicin, ako se radi o jednoj dozi na dan daje u 13,30 h, a iskustvo je pokazalo da je aplikacija prijepodne, jedan put dnevno u što kraćem razdoblju najsigurnija (15,16).

Znanstvena zajednica je i dalje u potrazi za optimalnim pristupom kojim bi smanjili nefrotoksičnost i ulaže velike napore u proučavanje i razumijevanje patofizioloških

mehanizama njenog nastanka. Cijeli niz lijekova, spojeva, antioksidansa, hormona, biljnih ekstrakata je doveden u vezu sa smanjenom ili povećanom toksičnošću gentamicina i sa mnogima od njih se i dalje provode istraživanja. Tako se utvrđuju moguće interakcije između lijekova i identificiraju rizični bolesnici koje je potrebno pažljivije pratiti (16). Jedan od primjera su i blokatori kalcijevih kanala, nifedipin i amlodipin smanjuju nefrotoksičnost gentamicina (17), ali verapamil je povećava (18). Ono što će sigurno povećati nefrotoksičnost su starija životna dob, oštećenja jetre, dugotrajna upotreba gentamicina, upotreba diuretika i već postojeće oštećenje, bolest bubrega. To su nam visokorizični pacijenti (19) i kod njih je potrebno češće, nekad i na dnevnoj bazi pratiti ranije navedene pokazatelje bubrežne funkcije. I tu su se najvažniji i najznačajniji pomaci osjetili uvođenjem jedne dnevne doze gentamicina (8).

Ototoksičnost

Ototoksičnost (kohlearna i vestibularna) se ne mora pojaviti istodobno ni istim intenzitetom. Mehanizam nastanka u oba slučaja je sličan. Za razliku od nefrotoksičnosti, ova oštećenja su najčešće irreverzibilna (15). Kod skoro 20% pacijenata koji su bili na terapiji aminoglikozidima utvrđeno je oštećenje vestibularnog sustava i oštećenje sluha (20). Ali kada se audiometrijskim ispitivanjem viših frekvencija testiraju svi pacijenti, sa i bez tegoba, oštećenje se može utvrditi kod skoro 50% pacijenata. To je ujedno i najčešći uzrok jatrogenog oštećenja sluha (21). Lijek prelazi iz krvi u endolimfu unutarnjeg uha i ulazi u osjetne stanice s dlačicama vestibularnog i kohlearnog sustava preko njihovih mehanoreceptora ili drugih kationskih kanala (22) i uzrokuje njihovo oštećenje, najvjerojatnije mehanizmima oksidativnog stresa. Neka istraživanja su išla smjeru smanjivanja ototoksičnosti primjenom antioksidansa (23), ali sa vrlo ograničenim učinkom zbog dugog poluživota aminoglikozida kad se jednom nađu u tim stanicama (24). Gentamicin je prvenstveno vestibulotoksičan, pri bilo kojoj dozi, načinu apliciranja i koncentraciji u serumu i može izazvati trajni poremećaj ravnoteže, prije nego gubitak sluha. Nakupine lijeka se mogu pronaći u stanicama unutarnjeg uha i 6-12 mjeseci nakon aplikacije, pa se i simptomi oštećenja mogu pojaviti dugo nakon terapije (22).

Značajan pomak je napravljen u istraživanju salicilata kao antioksidansa i spojeva koji bi mogli djelovati protektivno na slušni organ. U jednoj prospektivnoj dvostruko slijepoj studiji utvrđena je znatno manja ototoksičnost (3%) gentamicina kod pacijenata koji su primali lijek u 2 doze, 80-160 mg kroz 5-7 dana i uzimali 3g acetilsalicilne kiseline 14 dana, u odnosu na kontrolnu skupinu koja je uz gentamicin dobivala placebo (13%) (25).

Nemaju svi aminoglikozidi jednak afinitet prema osjetnim stanicama unutarnjeg uha zbog svojih strukturnih razlika. Kao što gentamicin ima osobit afinitet prema osjetnim stanicama vestibularnog sustava (9), tako postoji aminoglikozidi koji imaju

znatno manju ototoksičnost, ali i manji baktericidni učinak. Istraživanja na novim dizajnerskim aminoglikozidima pokušavaju, promjenama strukture aminoglikozida, dobiti učinkovit a manje toksičan lijek (3,26).

Dok s jedne strane pokušavamo smanjiti ototoksičnost, prilagođavanjem doze i sintezom novih aminoglikozida, koji će imati manji afinitet prema osjetnim stanicama slušnog i vestibularnog sustava, s druge strane se koristi vestibulotoksičnost aminoglikozida u liječenju Menierove bolesti. Naime, pokušava se intratimpaničkom primjenom gentamicina utjecati na pojavnost i intenzitet tegoba kod Menierove bolesti (27–29).

Također opisani su slučajevi uspješnog tretiranja intralabirintnog švanoma, rijetkog benignog tumora koji zahvaća završetke kohlearnih i vestibularnih živaca, a manifestira se unilateralnim gubitkom sluha, vrtoglavicom i tinnitusom. Kod pacijenata koji imaju teške vrtoglavice a nisu skloni kirurškom liječenju, nakon samo jedne intratimpaničke aplikacije gentamicina, došlo je do značajnog povlačenja neugodnih simptoma (30).

Neuromuskularna toksičnost

Neuromuskularna blokada je relativno rijetka pojava. Može se javiti kod bolesnika koji već imaju poremećaj neuromuskularnog spoja, poput mijastenije gravis, ili uzimaju lijekove koji djeluju kao neuromuskularni blokatori (8).

Doziranje i primjena

Brojne studije i meta analize proučavale su doziranje gentamicina i posljedičnu učinkovitost i toksičnost. Koristi se u svim dobnim skupinama, a uobičajena je doza 3-5 mg/kg na dan podijeljeno u 3 doze. Dokazano je kako je rizik za nastanak ototoksičnosti i nefrotoksičnosti povezan s ukupnom izloženošću lijeku. Stoga je trajanje primjene lijeka potrebno prilagoditi kliničkom oporavku. Unazad 20 godina napravljeni su znatne promjene u preporukama za doziranje gentamicina, jer je sve više dokaza kako je jedna doza dnevno učinkovita kao i više doza na dan uz smanjenu nefrotoksičnost (31).

Smatra se da jedna veća doza dnevno (7 mg/kg) ne uzrokuje jače nuspojave jer dolazi do zasićenja receptora zaduženih za unos gentamicina u stanice, kako glomerula, tako i unutarnjeg uha. Štoviše akumulacija u stanicama može biti i manja, te samim tim i primjena sigurnija (32). Farmakodinamičke prednosti su veća baktericidnost zbog veće koncentracije lijeka, jači postatntibiotski učinak i smanjena adaptivna rezistencija bakterija (33).

Rizične skupine, kod kojih je primjena gentamicina pod osobitim nadzorom su bolesnici starije životne dobi, s već postojećim bolestima bubrega, uporaba diuretika, smanjen cirkulirajući volumen (hipohidracija), uporaba radiografskih kontrasta, te

uporaba drugih nefrotoksičnih lijekova poput ACE inhibitora, nesteroidnih protuupalnih lijekova, amfotericina, cisplatina i dr. (34).

Kod rizičnih pacijenata i onih s utvrđenim bubrežnim oštećenjem taj raspon primjene se može još produžiti i na više od 24 h, uz istu učinkovitost. Uz ovakav način doziranja ireverzibilna nefrotoksičnost je zabilježena u oko 1% ispitanika (35). U tablici 1. prikazano je doziranje gentamicina kod bolesnika s utvrđenim bubrežnim oštećenjem.

Standardno liječenje 3 puta na dan se i dalje preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem jetrene funkcije, renalnom insuficijencijom (klirens kreatinina manji od 20 mL/min) (33).

Analiza vršnih vrijednosti gentamicina u serumu daje uvid o podešenosti doze i također pomaže u otkrivanju onih koncentracija koje imaju toksični učinak, pa se može odmah i intervenirati. I kada se daje u jednoj dozi opisane su prolazna i blaga akutna oštećenja bubrega, a jačina oštećenja je direktno povezana s primijenjenom dozom (36).

Tablica 1. Doziranje gentamicina u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom (37).

Kreatinin klirens	Doza (gentamicin)
40-60 ml/min	1,2 - 1,5 mg/kg iv. svako 12 h
20-40 ml/min	1,2-1,5 mg/kg iv. svako 12-24 h
<20 ml/min	2 mg/kg udarna doza

Doziranje gentamicina jednom dnevno je podnošljivije za pacijenta i jeftinije (33,35,38). Hrvatske nacionalne smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava, ISKRA smjernice, uporabu gentamicina preporučuju samo kao dio bolničkog liječenja infekcija mokraćnog sustava. Preporuka je da se gentamicin i druga parenteralna terapija, nakon kliničkog poboljšanja tj. nestanka vrućice koji se očekuje kroz 48-72 h zamijeni peroralnom terapijom. U tom slučaju se izbor lijeka usklađuje prema antibiogramu, ako je dostupan ili ako se gentamicin primjenjava zajedno s beta-laktamskim antibiotikom zbog sinergističkog učinka, nastavlja se koristiti samo beta-laktamski antibiotik (37).

Zaključak

U odluci o primjeni i načinu primjene nekog lijeka uvijek analiziramo koje su koristi za pacijenta i da li su one veće od mogućih nuspojava. Analizirajući dosadašnja iskustva, ali i nova istraživanja, primjena gentamicina postaje sigurnija. Manja je mogućnost pojave toksičnosti i jednostavnija je primjena ako se gentamicin primjenjuje u jednoj dozi na dan. Idealno bi bilo pratiti koncentraciju lijeka u serumu, ali u

nedostatku takvih laboratorijskih nalaza, možemo pratiti osnovne testove bubrežne funkcije i jetrene parametre prije, za vrijeme i nakon primjene lijeka. U slučaju potrebe za duljom primjenom gentamicina treba napraviti i audiogram. Ototoksičnost možemo smanjiti paralelnom uporabom acetilsalicilne kiseline (25). Potrebno je обратити pozornost na pojavu nistagmusa kod pacijenta i pitati za eventualne vrtoglavice ili poremećaje ravnoteže, jer se te tegobe mogu pojavit i dugo nakon završetka terapije.

Literatura

1. Jackson J, Chen C, Busing K. Aminoglycosides: How should we use them in the 21st century? *Curr Opin Inf Dis* 2013;26:516-25.
2. Schatz A, Bugle E, Waksman SA. Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Exp Biol Med* 1944;55:66-9.
3. Becker B, Cooper MA. Aminoglycoside antibiotics in the 21st century. *ACS Chem Biol* 2013;8:105-15.
4. Weinstein MJ, Luedemann GM, Oden EM, Wagman GH, Rosselet JP, Marquez JA i sur. Gentamicin, a new antibiotic complex from micromonospora. *J Med Chem* 1963;6:463-4.
5. Vidal L, Gafter-Gvili A, Borok S, Fraser A, Leibovici L, Paul M. Efficacy and safety of aminoglycoside monotherapy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:247-57.
6. Jana S, Deb JK. Molecular understanding of aminoglycoside action and resistance. *Appl Microbiol Biotechnol* 2006;70:140-50.
7. Bryan LE, Kwan S. Roles of ribosomal binding, membrane potential, and electron transport in bacterial uptake of streptomycin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23:835-45.
8. Turnidge J. Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. *Inf Dis Clin North America* 2003;17:503-28.
9. Lyford-Pike S, Vogelheim C, Chu E, Della Santina CC, Carey JP. Gentamicin is primarily localized in vestibular type I hair cells after intratympanic administration. *J Assoc Res Otolaryngol* 2007;8:497-508.
10. Plajer SM, Chin PKL, Vella-Brincat JWA, Buffery PJ, Begg EJ. Gentamicin and renal function. *Ther Drug Monit* 2015;37:98-103.
11. Minuth JN, Musher DM, Thorsteinsson SB. Inhibition of the antibacterial activity of centamicin by urine. *J Infect Dis* 1976;133:14-21.
12. Sofer S, Danon A, Gorodischer R. Effect of urine osmolality on the antibacterial activity of gentamicin. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1983;41:323-32.
13. Martínez-Salgado C, López-Hernández FJ, López-Novoa JM. Glomerular nephrotoxicity of aminoglycosides. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007;223:86-98.

14. Ali BH. Gentamicin nephrotoxicity in humans and animals: some recent research. *Gen Pharmacol* 1995;26:1477-87.
15. Turnidge JJ. Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:503-28.
16. Balakumar P, Rohilla A, Thangathirupathi A. Gentamicin-induced nephrotoxicity: do we have a promising therapeutic approach to blunt it? *Pharmacol Res* 2010;62:179-86.
17. Li J, Li Q xiong, Xie Xfei, Ao Y, Tie Crong, Song R JIE. Differential roles of dihydropyridine calcium antagonist nifedipine, nitrendipine and amlodipine on gentamicin-induced renal tubular toxicity in rats. *Eur J Pharmacol* 2009;620:97-104.
18. Ali BH, Al-Qarawi AA, Mousa HM. The effect of calcium load and the calcium channel blocker verapamil on gentamicin nephrotoxicity in rats. *Food Chem Toxicol* 2002;40:1843-7.
19. Selby NM, Shaw S, Woodier N, Fluck RJ, Kolhe NT. Gentamicin-associated acute kidney injury. *Q J Med* 2009;102:873-80.
20. Marinelli F, Genilloud O. Aminoglycoside antibiotics. *Antimicrobials: new and old molecules in the fight against multi-resistant bacteria*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014.
21. Fausti SA, Henry JA, Schaffer HI, Olson DJ, Frey RH, McDonald WJ. High-frequency audiometric monitoring for early detection of aminoglycoside ototoxicity. *J Infect Dis* 1992;165:1026-32.
22. Ahmed RM, Hannigan IP, MacDougall HG, Chan RC, Halmagyi GM. Gentamicin ototoxicity: a 23-year selected case series of 103 patients. *Med J Aust* 2012;196:701-4.
23. Sha SH, Schacht J. Antioxidants attenuate gentamicin-induced free radical formation in vitro and ototoxicity in vivo: D-methionine is a potential protectant. *Hear Res* 2000;142:34-40.
24. yaTran Ba Huy P, Bernard P, Schacht J. Kinetics of gentamicin uptake and release in the rat. Comparison of inner ear tissues and fluids with other organs. *J Clin Invest* 1986;77:1492-500.
25. Sha SH, Qui JH S. Aspirin to prevent gentamicin-induced hearing loss. *N Engl J Med* 2006;354:1856-7.
26. Huth ME, Han K-H, Sotoudeh K, Hsieh Y-J, Effertz T, Vu AA i sur. Designer aminoglycosides prevent cochlear hair cell loss and hearing loss. *J Clin Invest* 2015;125:583-92.
27. Cohen-Kerem R, Kisilevsky V, Einarson TR, Kozer E, Koren G, Rutka JA. Intratympanic gentamicin for Menière's disease: a meta-analysis. *Laryngoscope* 2004;114:2085-91.

28. Junet P, Karkas A, Dumas G, Quesada JL, Schmerber S. Vestibular results after intratympanic gentamicin therapy in disabling Menière's disease. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 2016; 273:3011-8.
29. Daneshi A, Jahandideh H, Pousti SB, Mohammadi S. One-shot, low-dosage intratympanic gentamicin for Ménière's disease: clinical, posturographic and vestibular test findings. *Iran J Neurol* 2014;13:33-9.
30. Covelli E, Volpini L, Filippi C, Tarantini S, Marrone V, Monini S i sur. Intralabyrinthine vestibular schwannoma responsive to intratympanic gentamicin treatment. *J Int Adv Otol* 2017;13:285-8.
31. Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 1996;312:338-45.
32. Verpooten GA, Giuliano RA, Verbist L, Eestermans G, De Broe ME. Once-daily dosing decreases renal accumulation of gentamicin and netilmicin. *Clin Pharmacol Ther* 1989;45:22-7.
33. Stankowicz MS, Ibrahim J, Brown DL. Once-daily aminoglycoside dosing: an update on current literature. *Am J Health Syst Pharm* 2015;72:1357-64.
34. Plajer SM, Chin PKL, Vella-Brincat JWA, Buffery PJ, Begg EJ. Gentamicin and renal function: lessons from 15 years'. *Ther Drug Monit* 2015;37:98-103.
35. Smyth AR, Bhatt J, Nevitt SJ. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;3:CD002009. doi: 10.1002/14651858.
36. Hayward RS, Harding J, Molloy R, Land L, Longcroft-Neal K, Moore D i sur. Adverse effects of a single dose of gentamicin in adults: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:223-38.
37. ISKRA. Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike. Dostupno na www.iskra.bfm.hr
38. Prins JM, Büller HR, Kuijper EJ, Tange RA, Speelman P. Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections. *Lancet* 1993;341:335-9.

PROPISIVANJE ANTIBIOTIKA ZA AKUTNE RESPIRATORNE INFEKCIJE KOD RADNO AKTIVNE POPULACIJE

ANTIBIOTIC PRESCRIPTION FOR ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN WORKING-ACTIVE POPULATION

Jelena Lucijanić,¹ Rajka Šimunović²

Sažetak

Bolesti dišnog sustava su najčešća skupina bolesti u ordinaciji liječnika obiteljske medicine (LOM). Infekcije su najčešće uzrokovane respiratornim virusima u preko 80% slučajeva gdje je liječenje simptomatsko. Često simptomatsko liječenje virusnih infekcija nije moguće provesti zbog mnogo čimbenika koji nisu uvijek medicinske prirode. Cilj rada je prikazati najčešće akutne respiratorne infekcije te utjecaj radne aktivnosti pacijenata na odluku o propisivanju antibiotičke terapije.

Retrospektivno smo analizirali populaciju osiguranika u skrbi jedne ordinacije obiteljske medicine u gradu Požegi koji su se javili liječniku na pregled, telefonski zatražili savjet ili je liječnik bio u kućnoj posjeti zbog akutnog respiratornog infekta (ARI) tijekom 2017. godine te utjecaj radnog odnosa na propisivanje antibiotika.

Prikazana ordinacija skrbi za 1999 pacijenata, od toga 714 (35,7%) radno aktivna. Tijekom 2017. godine, kod ukupno 504 (25,2%) pacijenta je upisana dijagnoza ARI. Antibiotik je dobilo 402 (79,7%) bolesnika s ARI. S većom vjerojatnošću dobivanja antibiotika bili su povezani mlađa dob ($P=0,0072$) i radni status ($P=0,0001$), dok spol ($P=0,6067$) nije pokazivao povezanost. U multivarijatnom modelu prilagođenom za dob i spol, zaposleni u odnosu na nezaposlene paciente ($OR=2,44$, $P=0,0254$) i zaposleni pacijenti u odnosu na učenike ($OR=5$, $P=0,0010$) bili su nezavisno povezani s većom vjerojatnošću dobivanja antibiotika.

Dugotrajno poznавање pacijenata utječe na odluku liječnika obiteljske medicine o propisivanju antibiotika jer poznaje njihove životne okolnosti, kronične bolesti od kojih boluju, ali i činjenicu jesu li zaposleni i gdje rade. Istovremeno kontinuiran trud liječnika obiteljske medicine

¹ Dom Zdravlja Zagreb-Zapad

² Specijalistička ordinacija obiteljske medicine "dr. Rajka Šimunović", Požega
Kontakt: jemileti@yahoo.com

na podizanju svjesnosti pacijenata o važnosti primjene antibiotika u pravoj indikaciji treba i dalje biti prisutan jer se samo tako može smanjiti njihova nepotrebna primjena i smanjiti rezistencija bakterija na antibiotike.

Ključne riječi: obiteljska medicina, akutni respiratorni infekt, propisivanje antibiotika, radno aktivna populacija

Summary

Respiratory tract diseases are the most common ailments in family medicine. Infections are mostly caused by respiratory viruses (more than 80% of the cases) where only symptomatic treatment is necessary. Reasons for not complying with these approach are not always of medical nature. Aim of this work was to present most frequent causes of acute respiratory infections (ARI), and to investigate whether the employment status affects antibiotic prescription.

We have retrospectively analyzed a population of insured patients in the care of one family medicine office in the town of Požega, Croatia. Basic demographic data, data on acute respiratory infections and employment status were recorded.

There are 1999 patients in the care of analyzed ordination, 714 (35.7%) of them are actively working. During year 2017, a total of 504 (25.2%) patients had ARI and 402 (79.7%) of them received an antibiotic for this indication. Patients' age ($P=0.0072$) and working status ($P=0.0001$) were significantly associated with antibiotic prescription. In age and gender adjusted multivariate logistic regression model, employed in comparison to unemployed patients ($OR=2.44$, $P=0.0254$) and employed patients in comparison to pupils/students ($OR=5$, $P=0.0010$) were independently more likely to receive antibiotic for ARI.

Family physician is well acquainted with her/his patients' life circumstances, chronic diseases, employment status and working conditions, all of which could affect antibiotic prescription. Continuing effort in raising patients' awareness on proper antibiotic use is necessary as this can help to reduce unnecessary antibiotic prescription and consequent bacterial resistance spread.

Keywords: family medicine, acute respiratory infections, antibiotic prescribing, working active population

Uvod

Bolesti dišnog sustava su najčešća skupina bolesti u ordinaciji liječnika obiteljske medicine (LOM). Prema podacima iz Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2016. godinu predstavljaju 1.534.936 ili 15,4% ukupnog broja utvrđenih bolesti i stanja (1). Ipak točan broj akutnih respiratornih infekata (ARI) od kojih populacija Republike Hrvatske (RH) oboli u godinu dana nije moguće utvrditi jer se često radi o bolestima koju su samolimitirajućeg tijeka i pacijenti se ne javе LOM. Razlozi velike učestalosti ARI leže u činjenici da je dišni sustav u neprekidnoj komunikaciji s vanjskim svijetom gdje se nalazi mnoštvo mikroorganizama koji se prenose vrlo lako (kapljičnim putem, dodirom, aerosolom) i za koje ne postoji učinkovite mjere prevencije i liječenja.

Akutne infekcije gornjih dišnih putova su najčešće upalne bolesti zbog kojih pacijenti dolaze na pregled i u pravilu se lakše liječe od infekcija donjih dišnih putova. Infekcije su najčešće uzrokovane respiratornim virusima u preko 80% slučajeva gdje je liječenje simptomatsko. Često simptomatsko liječenje virusnih infekcija nije moguće provesti zbog mnogo čimbenika koji nisu uvijek medicinske prirode. Neki od njih koji utječu na propisivanje uključuju pacijentov zahtjev za propisivanjem lijeka na temelju njegovih prethodnih iskustva, informacija od drugih bolesnika sa sličnim tegobama koji su dobili lijek ili očekivanje pacijenta da će dobiti neki lijek jer je došao na pregled (2). Poznavanje pacijenta, vjerojatnost nastanka komplikacija i poznavanje životnih okolnosti pacijenta te njegova sposobnost korištenja usluga zdravstvenih ustanova neke su od stvari koje LOM-e uzimaju u obzir prilikom propisivanja antibiotika (3). Nedostatak vremena ili volje liječnika da objasni pacijentu zašto u njegovom slučaju nije potreban antibiotik može dovesti do propisivanja antibiotika usprkos njegovoj upitnoj učinkovitosti. Stoga je važan biopsihosocijalni pristup pacijentu kako bismo shvatili koja tegoba najviše brine pacijenta i razgovorom smanjili njegov problem.

Neracionalna primjena antibiotika jedan je od glavnih razloga bakterijske rezistencije na antibiotike. Prema podacima Odbora za praćenje rezistencija bakterija iz 2016. godine u Hrvatskoj nije opisana rezistencija BHS-A na penicilin, te je ovaj antibiotik prvi lijek izbora u liječenju streptokoknih infekcija (4). Kod grlobolje, makrolidi su alternativa penicilinu u osoba preosjetljivih na penicilin, a rezistencija BHS-A na makrolide iznosi 7% i nije se zadnjih godina značajnije mijenjala. Rezistencija na klindamicin je iznosila 3% i također se nije značajnije mijenjala. Rezistencija *Streptococcus pneumoniae* na penicillin iznosi 24%, a na makrolide 35% i ne mijenja se značajnije u odnosu na ranije godine. Rezistencija *Hemophilus influenzae* na ampicilin iznosi 24% (zbog strožih kriterija EUCAST-a). *Klebsiella pneumoniae* je prirodno rezistentna na ampicilin no rezistencija na ostale beta-laktame je stečena uslijed dugotrajnog izlaganja antibioticima (stope rezistencije na cefalosporine treće i četvrte generacije; 21% za ceftibuten do 32% za ceftriakson i ko-amoksiklav 35% su slične prethodnim).

Literatura nam pokazuje da Hrvatska nije jedina zemlja gdje je visoka stopa propisivanja antibiotika. U istraživanju koje je provedeno u ordinacijama liječnika obiteljske medicine u Sjedinjenim Američkim Državama, u 69% pacijenata s ARI je propisan antibiotik i to najčešće makrolid (5). Nizozemski liječnici obiteljske medicine propisali su antibiotsku terapiju u 80% slučajeva (6). Propisivanje antibiotika je bilo povezano s bolovima u sinusima ili kratkoćom daha, trajanjem bolesti duže od osam dana te specifičnim nalazom tijekom kliničkog pregleda pacijenta. Ipak, provedena istraživanjima o propisivanju antibiotika iz Švicarske pokazuju da je 80% pacijenata s ARI liječeno simptomatski, bez antibiotske terapije (7).

Cilj rada je prikazati najčešće akutne respiratorne infekcije te utjecaj radne aktivnosti pacijenata na odluku o propisivanju antibiotske terapije.

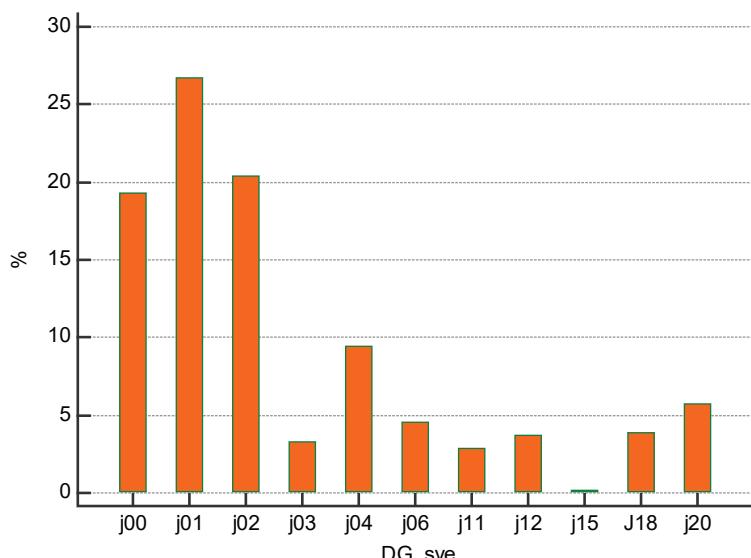
Metode

Analizirali smo populaciju osiguranika u skrbi jedne ordinacije obiteljske medicine u gradu Požegi koji su se javili liječniku na pregled, telefonski zatražili savjet ili je liječnik bio u kućnoj posjeti zbog ARI tijekom 2017. godine. Analizirali smo dijagnoze akutnih respiratornih infekcija po MKB 10 klasifikaciji, propisivanje antibiotske terapije, dob, spol, radnu aktivnost te najčešći propisivani antibiotik prema generičkom nazivu.

Normalnost distribucije numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Budući da numeričke varijable nisu imale normalnu distribuciju, prikazane su kao medijan i interkvartilni raspon (IQR - eng. *interquartile range*) te uspoređene između grupa koristeći Mann Whitney U test. Kategorische varijable prikazane su kao postotak i uspoređene su između grupa koristeći χ^2 test. Multivariatna analiza faktora koji su utjecali na propisivanje antibiotika učinjena je koristeći logističku regresiju. P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su statistički značajnim. Za analize je korišten statistički program MedCalc, verzija 18 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium).

Rezultati

Prikazana ordinacija skrbi za 1999 pacijenata, od kojih je 714 (35,7%) radno aktivno. Tijekom 2017. godine, kod ukupno 504 (25,2%) pacijenta je upisana dijagnoza ARI. Najčešće dijagnoze zbog kojih su se osiguranicijavljali šifrirane po MKB 10 klasifikaciji bile su: J01 (26,7%), J02 (20,4%), J00 (19,3%), J04 (9,4%), J20 (5,7%), (slika 1). Obilježja pacijenata s ARI prikazane su u tablici 1.



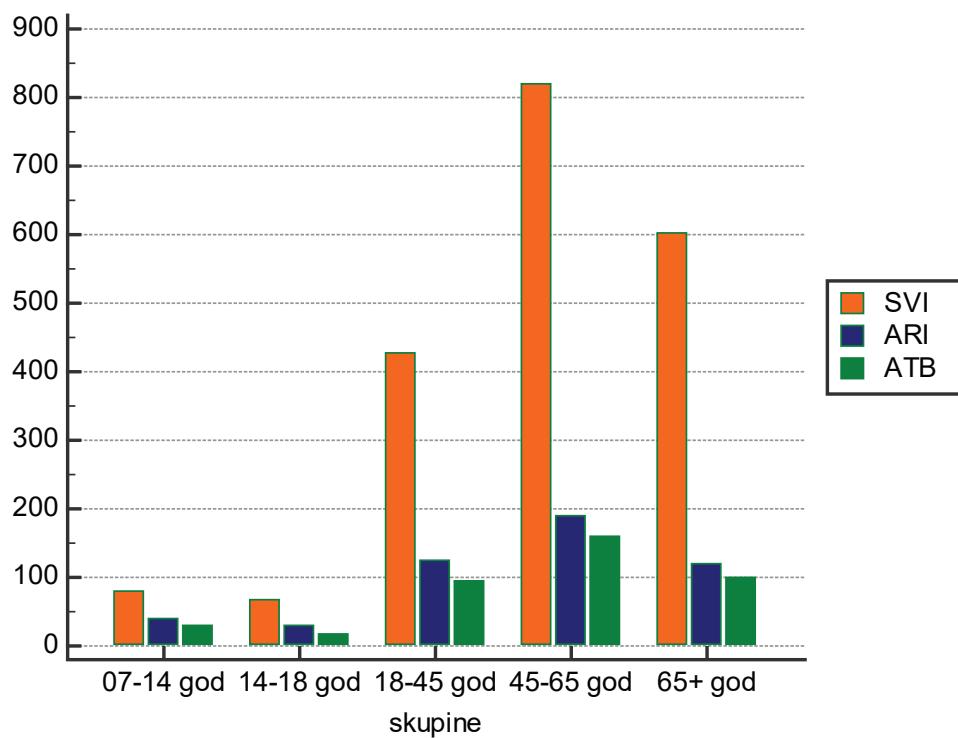
Slika 1. Prikaz učestalosti pojedinih MKB-10 kategorija respiratornih infekta

Tablica 1. Pregled karakteristika pacijenta.

Ukupni broj pacijenata s ARI	504
<i>Spol</i>	
Muški spol	189 (37,5%)
Ženski spol	315 (62,5%)
Dob (god)	52 IQR (31 – 64)
<i>Raspodjela po dobnim skupinama</i>	
07-14 god	41 (8,1%)
14-18 god	29 (5,8%)
18-45 god	124 (24,6%)
45-65 god	189 (37,5%)
65+ god	121 (24%)
<i>Radna aktivnost</i>	
Učenik	91 (18,1%)
Zaposlen	189 (37,5%)
Nezaposlen	48 (9,5%)
U mirovini	176 (34,9%)
<i>Broj puta primanja antibiotika zbog ARI</i>	
0	102 (20,2%)
1	334 (66,3%)
2	63 (12,5%)
3	5 (1%)

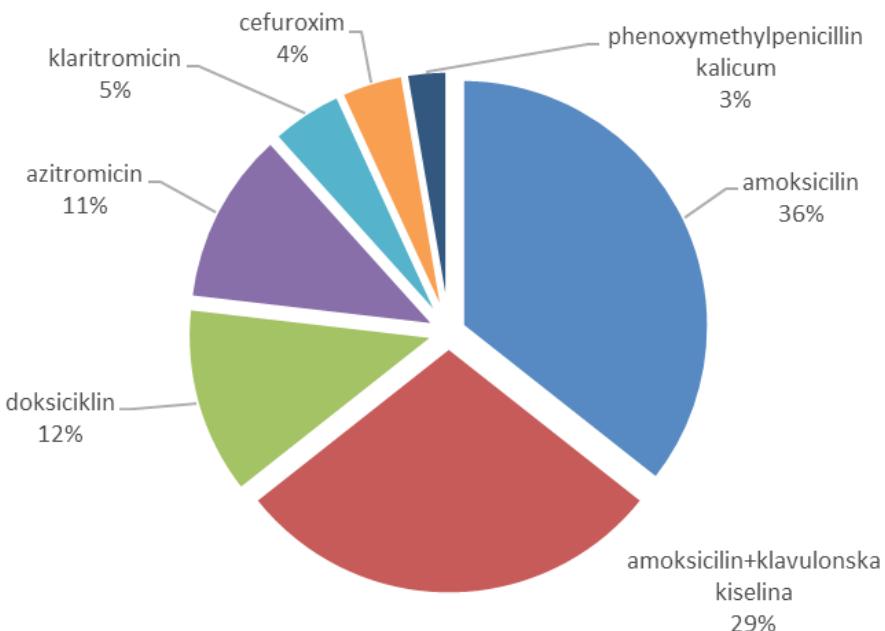
Kratice: ARI – akutni respiratorni infekt; god – godine; IQR – interkvartilni raspon

Medijan dobi pacijenata s ARI bio je 52 godine (IQR 31–64). Distribucija pacijenata po dobnim skupinama prikazano posebno za pacijente u skrbi ordinacije, pacijente koji su se javili s ARI i pacijente koji su zbog ARI primili antibiotik prikazana je na slici 2. Raspodjela pacijenata s ARI po dobnim grupama se statistički značajno razlikovala od očekivane raspodjele obzirom na ukupnu populaciju osiguranika u ambulantni ($P<0.0001$): skupine bolesnika mlađe od 45 godina su bile zastupljenije u bolesnika s ARI nego skupine bolesnika starijih od 45 godina.



Slika 2. Distribucija pacijenata po dobnim skupinama, ukupno, pacijenata s ARI i pacijenata koji su primili antibiotik zbog ARI.

Antibiotik je dobilo 402 (79,7%) bolesnika s ARI, propisano je ukupno 626 kutija antibiotika. Najčešće propisivani antibiotici su bili amoksicilin (36%), amoksicilin+klavulonska kiselina (29%), doksiciklin (12%), azitromicin (11%), klatritromicin (5%), cefuroxim (4%) i phenoxyethylpenicillin kalcium (3%), (slika 3.). S većom vjerojatnošću dobivanja antibiotika bili su povezani mlađa dob (medijan 53 vs 42.5 godina u bolesnika koji nisu i jesu dobili antibiotik; $P=0,0072$) i radna aktivnost ($P=0,0001$), dok spol ($P=0,6067$) nije pokazivao povezanost. Dobne skupine ispitanika statistički značajno su se razlikovale prema udjelu bolesnika koji su primili antibiotik ($P=0,0158$), najveći udio bolesnika koji su primili antibiotik je bio prisutan u bolesnika s 45-65 god (85,2%), zatim 65+ god (81,8%), 18-45 god (76,6%), 7-14 god (70,7%) i 14-18 god (62,1%).



Slika 3. Najčešće propisivani antibiotici za ARI.

U multivarijatnom modelu prilagođenom za dob i spol, zaposleni u odnosu na nezaposlene ($OR=2,44$, $P=0,0254$) i zaposleni u odnosu na učenike ($OR=5$, $P=0,0010$) bili su nezavisno povezani s većom vjerovatnošću dobivanja antibiotika.

Rasprava

Tijekom 2017. godine u prikazanoj ordinaciji obiteljske medicine 25,2% osiguranika imalo je barem jednom zabilježenu ARI. Najčešće dijagnoze ARI šifrirane prema MKB 10 klasifikaciji zbog kojih su se javili u ordinaciju je sukladan istraživanjima provedenim u Hrvatskoj i svijetu (5,6,8). Pacijenti starosti između 45 i 65 godina bili su najčešća skupina koja se javila s ARI, ali oni predstavljaju i najbrojniju skupinu pacijenata u ordinaciji (41% pacijenata). Obzirom na ukupan broj osiguranika u ambulantni, pacijenti do 45 godina su se češće javili u ordinaciju s ARI (33,7%) u odnosu na pacijente starije od 45 godina (21,7%). Dobiveni rezultat se može objasniti činjenicom da skupina osiguranika do 45 godina uključuje učenike i radno aktivnu populaciju koje su više u kontaktu s drugim ljudima i time pod većim rizikom za ARI, te su se češćejavljali zbog ispričnica za školu i regulacije bolovanja.

Velik je postotak propisivanja antibiotika u pacijenata s ARI (79,7%) što je također sukladno istraživanjima (5,6,8). U ordinaciji su najčešće propisivani penicilinski antibiotici (amoksicilin, amoksicilin+klavulanska kiselina i fenoksimetilpenicilin) koji se i preporučuju prema smjernicama kao prva linija u liječenju akutnog sinusitisa i

grlobolje (9,10). Skupina makrolida (azitromicin, klaritromicin) na drugom je mjestu propisivanja s 16% i bila je rjeđi odabir što je dobro obzirom na veću rezistenciju bakterija na makrolide u odnosu na penicilinske antibiotike. Tetraciklini s 12% i cefalosporini s 4% čine ostale skupine propisanih antibiotika. U usporedbi s istraživanjem provedenim u Splitu 2015. godine manji je udio makrolida, a veći udio penicilinskih antibiotika i tetraciklina koji su propisani u ovoj ordinaciji (8).

Veća učestalost propisivanja antibiotika u pacijenata koji su radno aktivni te mlađe životne dobi, koja se pokazala značajna u propisivanju antibiotika, može se povezati sa željom pacijenata da se što prije vrate na posao, brigom oko gubitka posla zbog korištenja bolovanja i izostanka s posla te manjim prihodima ako se odluče koristiti bolovanje. Najveći udio bolesnika s ARI kojima je propisan antibiotik je u skupini bolesnika starijih od 45 godina, a to su pacijenti koji imaju prisutnu i neku od kroničnih bolesti (hipertenziju, šećernu bolest ili malignu bolest). Prisutnost kroničnih bolesti dokazano utječe na propisivanje antibioticske terapije u pacijenata s akutnim faringitisom (11). Također ima utjecaj i na odluku o propisivanju antibiotika u drugim ARI jer je veća mogućnost komplikacija u tih pacijenata. Ovo istraživanje je pokazalo da zaposleni u odnosu na nezaposlene i učenike češće koriste antibiotik i da osim do sada navedenih razloga propisivanja antibiotika i radna aktivnost utječe na odluku liječnika o propisivanju antibiotika u ARI.

Ograničenja ovog istraživanja su retrospektivno prikupljanje podataka, iskustvo jedne ordinacije i relativno malen broj pacijenata. Unatoč tome, rezultati ovog istraživanja pokazali su da osim do sada navedenih razloga propisivanja antibiotika i radna aktivnost utječe na odluku liječnika hoće li propisati antibiotik u ARI.

Zaključak

Dugotrajno poznavanje pacijenata utječe na odluku liječnika obiteljske medicine o propisivanju antibiotika jer poznaje njihove životne okolnosti, kronične bolesti od kojih boluju, jesu li su zaposleni i gdje rade. U današnje vrijeme ima dosta ljudi koji traže brzi oporavak jer ne mogu izostati s posla, ali i zbog finansijske situacije ne žele otici na bolovanje, a to su razlozi koje liječnik uz anamnezu i klinički pregled uzima u obzir prilikom propisivanja antibiotika. Istovremeno kontinuiran trud liječnika obiteljske medicine na podizanju svjesnosti pacijenata o važnosti primjene antibiotika u pravoj indikaciji treba i dalje biti prisutan jer se samo tako može smanjiti njihova nepotrebna primjena i smanjiti rezistencija bakterija na antibiotike.

Literatura

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2016. godinu. Stevanović R, Capak K, ur. [Internet] Zagreb: HZZJZ; 2015. [pri-stupljeno 21. 02. 2018.].

2. Katić M. Propisivanje lijekova u obiteljskoj medicini. U: Katić M, Švab I i sur. Obiteljska medicina. Zagreb: Alfa; 2013: 301-13.
3. Vranješ Z, Katić V, Vinter-Repalust N, Jurković L, Tiljak H, Cerovečki-Nekić V, Šimunović R, Petric D, Katić M. Acute infections of the upper respiratory tract-factors that contribute to diagnosis and antibiotic prescription decisions. *Acta Med Croatica*. 2007;61:83-90.
4. Andrašević AT, Tambić T, Pal MP, Poljak DS, Abram M, Baranjec S i sur. Rezistencija bakterijskih izolata u 2016. godini. U: Andrašević AT, Tambić T. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj 2016. g. Zagreb: AMZH; 2017: 7-63.
5. Grover ML, Mookadam M, Rutkowski RH, Cullam AM, Hill DE, Patchett DC i sur. Acute respiratory tract infection: a practice examines its antibiotic prescribing habits. *J Fam Pract* 2012;61:330-5.
6. Akkerman AE, Kuyvenhoven MM, van der Wouden JC, Verheij TJM. Determinants of antibiotic overprescribing in respiratory tract infections in general practice. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:930-6.
7. Hersberger KE, Botomino A, Sarkar R, Tschudi P, Bucher HC, Briel M. Prescribed medications and pharmacy interventions for acute respiratory tract infections in Swiss primary care. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:387-95.
8. Cindro MV, Tomičić M, Vukadin KR, Zokić N, Pavelin Lj, Petric D. Propisivanje antibiotika za akutne dišne infekcije u obiteljskoj medicine u Splitu. *Med Fam Croat* 2016;24:11-8.
9. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA i sur. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis* 2012;54:e72-e112.
10. Andrašević AT, Baudoin T, Vukelić D, Matanović SM, Bejuk D, Puzevski D i sur. Smjernice ISKRA za grlobolju: dijagnostički i terapijski pristup. *Liječ Vjesn* 2009;131:181-91.
11. Katić M, Katić V, Ivanković D, Čulig J, Budak A. General practitioners' patterns of antimicrobial drugs prescription in the therapy of acute pharyngitis. *Scand J Prim Health Care* 2000;18:30-4.

ŽELIMO LI SE CIJEPITI PROTIV GRIPE? PILOT ISTRAŽIVANJE STAVOVA BOLESNIKA U SKRBI LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE

DO WE WANT TO GET VACCINATED
AGAINST THE FLU?

PILOT RESEARCH OF ATTITUDES OF PATIENTS IN
THE CARE OF FAMILY MEDICINE PRACTITIONERS

Marija Petrovčić,¹ Valentina Marinović,² Vlatka Lehkec²

Sažetak

Cijepljenje predstavlja najučinkovitiju mjeru prevencije protiv gripe. Kako bi se spriječila sezonska gripa, Savjetodavni odbor za praćenje imunizacije američkih Centara za kontrolu i prevenciju bolesti i Američka akademija pedijatara preporučuju rutinsko godišnje cijepljenje protiv gripe za sve osobe u dobi od 6 ili više mjeseci, prije pojave gripe u zajednici. Cjepivo protiv gripe A i B primjenjuje se svake godine prije sezone gripe. Tradicionalno cjepivo je troivalentno (tj. dizajnjirano za zaštitu od 3 virusna podtipa, sadrži sojeve influence A iz H1N1 i H3N2, uz soj influence B). Četverovalentno cjepivo protiv gripe sadrži dodatni B soj, B / Phuket / 3073/2013-sličan virus (B / Yamagata loza).

Cilj rada bio je ispitati stavove bolesnika u skrbi liječnika obiteljske medicine u pogledu cijepljenja protiv gripe.

Na namjernom uzorku ispitanika oboljelih od gripe u dvije ambulante obiteljske medicine u Zagrebu (Knežija i Malešnica) provedeno je tijekom zadnjih deset dana siječnja 2018. godine pilot istraživanje o stavovima oboljelih od gripe glede cijepljenja protiv sezonske gripe.

U ispitivanje su bile uključene 43 osobe svih dobnih skupina i oba spola. Bez obzira na činjenicu da su oboljeli od gripe, 23 od 43 ispitanika se izjasnilo kako se ne bi cijepilo protiv gripe sljedeće godine, dok se 20 od 43 ispitanika izjasnilo u korist cijepljenja.

Potrebno je provesti istraživanje na reprezentativnom uzorku ispitanika te ispitati čimbenike koji bi mogli biti povezani sa stavovima o cijepljenju protiv gripe.

Ključne riječi: cijepljenje protiv gripe, stavovi prema cijepljenju, obiteljska medicina

¹ Specijalistička ordinacija obiteljske medicine "dr. Marija Petrovčić", Zagreb

² Stažist u Specijalističkoj ordinaciji obiteljske medicine "dr. Marija Petrovčić", Zagreb

Summary

Vaccination is the most effective measure of flu prevention. In order to prevent seasonal influenza, the Immunization Monitoring Advisory Committee of the US Centers for Disease Control and Prevention and the American Pediatric Academy recommend routinely annual flu vaccination for all persons aged 6 or more before the occurrence of a flu in the community. Flu A and B vaccine is applied every year before the influenza season. The traditional vaccine is three-fold (ie designed to protect against 3 viral subtypes, containing strains of influenza A from H1N1 and H3N2, with influenza strain B). The four-grade flu vaccine contains an additional B strain, a B / Phuket / 3073/2013-like virus (B / Yamagata strain).

The aim of the paper was to examine the attitudes of patients in the care of family medicine practitioners regarding flu vaccines.

During the last ten days of January 2018, a pilot study of flu-like attitudes towards seasonal influenza vaccination was conducted on a deliberate sample of flu-like subjects in two family medicine outpatient clinics in Zagreb (Knežija and Malešnica).

The study involved 43 people of all ages and both sexes. Regardless of the fact that they were ill with flu, 23 out of 43 respondents pleaded not to be vaccinated against the flu following the year, while 20 out of 43 respondents pleaded for the vaccine.

It is necessary to carry out research on a representative sample of examinees and to examine factors that may be related to attitudes towards influenza vaccination.

Keywords: influenza vaccination, attitudes towards vaccination, family medicine

Uvod

Cijepljenje predstavlja najučinkovitiju mjeru prevencije protiv gripe. Kako bi se spriječila sezonska gripa, Savjetodavni odbor za praćenje imunizacije (*Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP*) američkih Centara za kontrolu i prevenciju bolesti (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*) i Američka akademija pedijatara (*American Academy of Pediatrics, AAP*) preporučuju rutinsko godišnje cijepljenje protiv gripe za sve osobe u dobi od 6 ili više mjeseci, prije pojave gripe u zajednici (1,2). ACIP također objavljuje preporuke o korištenju antivirusnih sredstava za prevenciju i liječenje gripe (3).

Cjepivo protiv gripe A i B primjenjuje se svake godine prije sezone gripe. CDC svake godine analiziraju podtipove cjepiva i čine potrebne promjene temeljem važećih preporuka. Tradicionalno cjepivo je trovalentno (tj. dizajnirano za zaštitu od 3 virusna podtipa), sadrži sojeve influence A iz H1N1 i H3N2, uz soj influence B.

Povijesno gledano, cjepivo protiv gripe imalo je 50%-60% učinkovitost u pogledu zaštite od infekcije virusima influence A i 70% učinkovitost u pogledu zaštite od infekcije virusima influence B. Virusi cjepiva preporučeni za uključivanje u cjepiva protiv influence Sjeverne hemisfere 2016.-2017. godine su isti virusi cjepiva koji su odabrani za uključivanje u cjepiva protiv sezonske influence u južnoj hemisferi 2016. godine. Ove preporuke cjepiva temelje se na brojnim čimbenicima, uključujući

globalni virološki i epidemiološki nadzor influence, genetske i antigene karakteristike, antivirusnu osjetljivost i dostupnost virusa (4).

Trovalentna sezona cjepiva za 2017.-2018. godinu Sjeverne hemisfere sadrži sljedeće komponente:

- A / Michigan / 45/2015 (H1N1) sličan virus (novi za 2017.-2018.)
- A / Hong Kong / 4801/2014 (H3N2) sličan virus (nema promjena iz prethodne sezone)
- B / Brisbane / 60/2008-sličan virus (B / Victoria linijski cjepivo virus) (nema promjena iz prethodne sezone)

Četverovalentna cjepiva protiv gripe sadrže dodatni B soj, B / Phuket / 3073/2013-sličan virus (B / Yamagata loza) (bez promjene iz prethodne sezone), posred gore navedena 3 virusna soja.

Prva četverovalentna cjepiva, koja također pružaju pokrivenost drugim podtipom influence B, odobrena su 2012. godine i bila su dostupna za sezonu gripe 2013.-2014. godinu (5,6), ali se u Hrvatskoj na tržištu pojavljuju tek ove godine sa znatno (oko 3x) višom cijenom od postojećeg trovalentnog cjepiva koje je još uvijek preporučeno cjepivo za sezonu 2017./2018. Pridonose li tome i ugovori koji se s dobavljačima cjepiva standardno sklapaju na tri godine, iako je poznato da virus mutira uglavnom svakih pet godina?

Cilj rada bio je ispitati stavove bolesnika u skrbi liječnika obiteljske medicine u pogledu cijepljenja protiv gripe.

Ispitanici i metode

Na namjernom uzorku ispitanika oboljelih od gripe u dvije ambulante obiteljske medicine u Zagrebu (Knežija i Malešnica) provedeno je tijekom zadnjih deset dana siječnja 2018. godine pilot istraživanje o stavovima oboljelih od gripe glede cijepljenja protiv sezonske gripe.

Uzorak su činili ispitanici koji su u promatranom razdoblju posjetili izabranog liječnika OM te kod kojih je klinički i/ili serološkom dijagnostikom u navedenom razdoblju dijagnosticirana sezonska gripa.

Ispitanici iz uzorka odgovarali su na dva pitanja:

1. Jeste li se ikad cijepili protiv gripe (uključujući i ovu sezonu)?
2. Biste li se sljedeće godine cijepili protiv gripe?

Istraživanje je bilo dobrovoljno i anonimno.

Rezultati

U ispitivanje su bile uključene 43 osobe svih dobnih skupina i oba spola. Kod 7 od 43 osoba koje su se javile zbog simptoma gripe, radilo se o osobama sa dijagnozom astme ili KOPB-a.

Troje od 43 ispitanika su se ove godine cijepili protiv gripe trovalentnim cijepivom.

Bez obzira na **činjenicu da su oboljeli od gripe**, 23 od 43 ispitanika se izjasnilo kako se ne bi cijepilo protiv gripe sljedeće godine, dok se 20 od 43 ispitanika izjasnilo u korist cijepljenja. U podskupini od ukupno sedam ispitanika koji boluju od astme i KOPB-a, četvero ispitanika se namjerava sljedeće godine cijepiti protiv gripe, dok troje ispitanika nema namjeru cijepiti se sljedeće godine protiv sezonske gripe.

Rasprava

Iako se radi o pilot istraživanju na malom broju ispitanika, zanimljiv je rezultat kako više od 50% ispitanika nema namjeru cijepiti se u budućnosti protiv gripe, usprkos činjenici da su oboljeli od gripe. Razlog tome je mogućnost relativno blage kliničke slike kod ispitanika u uzorku ovog pilot istraživanja, koji nije reprezentativan niti stratificiran obzirom na težinu kliničke slike. Također, možda se radi o nedovoljno jasnim javnozdravstvenim (pre)porukama glede cijepljenja (cijepljenje školske djece protiv gripe je npr. u SAD obvezno), kao i o utjecaju javnih istupanja pojedinaca i udruga koji se sve glasnije protive cijepljenju.

Daleko najčešća barijera preporuci za cijepljenje navedena u istraživanjima bila je pogrešna percepcija, posebno među zdravstvenim djelatnicima, kako cjepivo protiv gripe uzrokuje ozbiljne nuspojave i/ili uzrokuje gripu. Osim toga, nedostaje znanja da zdravstveni radnici mogu prenijeti gripu svojim pacijentima na radnom mjestu. Mnogim zdravstvenim radnicima, osobito medicinskim sestrama, nedostaje razumevanje da je gripa ozbiljna i životno ugrožavajuća bolest. Iako se mnogi zdravstveni radnici odupiru cijepljenju protiv gripe, medicinske sestre su pokazale najviše otpora. Ako pacijentima treba predočiti prednosti cijepljenja protiv gripe, zdravstveni radnici moraju biti uvjereni u sigurnost i učinkovitost cjepiva za svoje pacijente i sebe same. Stoga je neophodno otkriti zašto su zdravstveni radnici toliko u otporu prema cijepljenju protiv gripe, kako bi postigli cilj od 60% stope procijepljenosti zdravstvenih radnika u 2020. godini (7).

U svjetlu navedenog i potrebe boljeg razumijevanja obolijevanja i mogućih komplikacija gripe, u nastavku rada su sažeto prikazana osnovna obilježja gripe.

Definicija

Influenca je blaga do srednje teška zarazna bolest uzrokovana virusom influence koja može varirati od blage bolesti do bolesti koja zahtijeva hospitalizaciju, pa sve do respiratornog distresa i smrti. Senzonsku gripu uzrokuje virus influence A podtip H1N1, H3N2, virus influence B Victoria, a sada i Yamagata. Pored ljudi, od gripe može oboljeti i niz životinjskih vrsta. Više od 100 podtipova influence A zarazi većinu vrsta ptica, svinja, konja i pasa.

Imunologija

Virus gripe je jednostruki RNA virus iz obitelji *Orthomyxoviridae*. Jezgre nukleo-proteina koriste se za razlikovanje tri vrste virusa influence: A, B i C. Virus influence A uzrokuje većinu infekcija ljudi i svih infekcija ptičje gripe. RNA jezgra se sastoji od 8 segmenata gena okruženih kapsulom od 10 (influenca A) ili 11 (gripa B) proteina. Imunološki, najznačajniji površinski proteini uključuju hemaglutinin (H) i neuramnidazu (N). Influenza A je općenito patogenija od influenza B. Epidemija influence C je zabilježena, posebno kod male djece (9).

Hemaglutinin i neuraminidaza kritični su za virulenciju i oni su glavni ciljevi za neutralizirajuća antitijela dobivenog imuniteta na influencu. Hemaglutinin se veže na respiratorne epitelne stanice, dopuštajući staničnu infekciju. Neuraminidaza cijepa vezu koja drži nedavno replicirane virione na staničnu površinu, čime se infekcija širi (10). Specifičnost sojeva influence djelomično je posljedica sposobnosti određenog hemaglutinina da se veže na različite receptore sijalinske kiseline na epitelnim stanicama dišnih putova. Virus ptičje gripe općenito se veže na receptore alfa-2,3-sijalinske kiseline, dok se humani virusi gripe vežu na receptore alfa-2,6-sijalinske kiseline.

Gripa A je genetski labilni virus, sa stopama mutacije čak 300 puta više od ostalih mikroba (11). Promjene u svojim glavnim funkcionalnim i antigenim proteinima javljaju se pomoću dva dobro opisana mehanizma: antigenskog pomaka i antigenske promjene.

Antigenski pomak je proces kojim netočna viralna RNA polimeraza često proizvodi točkaste mutacije u određenim regijama; ove mutacije su odgovorne za sposobnost virusa da izbjegne stečeni imunitet kod ljudi. Antigenski pomak tako može promijeniti virulenciju soja. Antigenska promjena je manje česta od antigenskog pomaka. U slučaju promjene, geni influence između dva soja ponovno se povezuju, vjerojatno tijekom koinfekcije jednog domaćina. Budući da su svinje osjetljive na ljudske i ptičje sojeve influence, mnogi stručnjaci vjeruju da kombinirane farme svinja i pataka mogu olakšati antigenske promjene i razvoj sojeva zaslužnih za pandemije influence.

Miješanje ptičjeg soja s vrstama sisavaca može proizvesti himerni virus koji se prenosi između sisavaca; takvi proizvodi mutacije mogu sadržavati H ili N proteine koji nisu prepoznatljivi imunološkom sustavu sisavaca. Ova antigenska promjena rezultira mnogo većom populacijom osjetljivih pojedinaca kod kojih je moguća ozbiljnija bolest. Takva antigenska promjena može dovesti do virulentnog soja influence koja posjeduje trijadu infektivnosti, letalnosti i transmisivnosti i može uzrokovati pandemiju.

Epidemiologija

Povremeno su se u prošlosti pojavili mnogo infektivniji sojevi influence. Ovi smrtonosni sojevi su u prošlom stoljeću proizašli iz 3 globalne pandemije, od kojih je najgora bila 1918. godine. Nazvana „španjolskom gripom“ (iako se slučajevi pojavili

ranije u Sjedinjenim Državama i drugdje u Europi), ta je pandemija ubila oko 20-50 milijuna ljudi, sa 549.000 smrtnih slučajeva samo u Sjedinjenim Državama (13).

Sezona gripe 2009.-2010. godine bila je pod utjecajem epidemije uzrokovane virusom gripe H1N1 (“svinjska gripa”); prvi val koji je pogodio svijet bio je u proljeće 2009. godine. Potom slijedi drugi, veći val tijekom jeseni i zime: aktivnost je dostigla vrhunac u listopadu, a do siječnja se brzo smanjila do razine osnovice, iako je mali broj slučajeva prijavljen tijekom proljeća i ljeta 2010. godine. Ta se H1N1 influenza tijekom svog životnog vijeka razlikovala od tipične gripe. Bolest je bila teža među ljudima mlađim od 65 godina sa značajno višom smrtnošću u populaciji djece i većim brojem hospitalizacija u djece i mladih. Od 477 prijavljenih smrtnih slučajeva povezanih s H1N1 od travnja do kolovoza 2009., kod 36 se radilo o djeci mlađoj od 18 godina; od čega je 67% djece imalo jedno ili više pridruženih visokorizičnih medicinskih stanja (14).

Dijagnoza

Virusni proljev može se javiti na početku ili neposredno prije početka bolesti (0-24 sata). Proljev se nastavlja 5-10 dana. Mala djeca imaju više proljeva. U imunokompromitiranih osoba, proljev može trajati tjednima ili mjesecima (15).

Gripa se tradicionalno dijagnosticira na osnovi kliničkih kriterija, ali u zadnje vrijeme se dijagnostički testovi, koji imaju visoku razinu specifičnosti, ali samo umjerenu osjetljivost, sve više koriste. Standardni kriterij za dijagnosticiranje gripe A i B je virusna kultura uzoraka nazofarinkska ili uzoraka grla kojom dobivamo rezultate kroz 3 do 7 dana, što je možda i prekasno. Standardni kriterij za dijagnosticiranje virusa influence je i RT-PCR test otkrivanja reverzne transkripcijalne polimerazne lančane reakcije. Nazalni otisak se u laboratorij dostavlja u posebnim transportnim medijima, a rezultati mogu biti dostupni u roku od 24 sata. Osjetljivost za influencu je veća od 90%.

Odnedavno postoje brzi dijagnostički testovi obriska sluznice usne šupljine koji mogu dijagnosticirati gripu unutar 30 minuta i prikladni su za korištenje u ordinaciji (QuickVue Influenza A + B test, ZstatFlu, Test QuickVue, Alere i Influenza A & B test). Genetske i antigene promjene u virusu mogu negativno utjecati na dijagnostički test, zato se ti testovi trebaju pratiti jednom godišnje (16). Test koji ekstrahira i analizira DNA i RNA trake za otkrivanje sekvenci povezanih s bakterijskim i virusnim infekcijama ima osjetljivost veću od 90% za influencu A i B. Premda su i drugi testovi za otkrivanje influence koji daju rezultate u oko 15 minuta već na tržištu, ti se testovi temelje na otkrivanje antiga i njihova osjetljivost kreće se od 50% do 70% (17,18). Testovi mogu biti lažno negativni kod visoke aktivnosti virusa u okruženju ili lažno pozitivni ako je aktivnost virusa niska.

U starijih ili visokorizičnih bolesnika s plućnim simptomima treba uraditi RTG snimak pluća radi isključivanja upale pluća. Ptičja gripa (H5N1) rijetka je kod ljudi u razvijenim zemljama.

Nalazi standardnih laboratorijskih studija ukazuju na leukopeniju i relativnu limfopeniju. Trombocitopenija može biti prisutna. U teškim slučajevima gripe, pacijent će vjerojatno imati hipoksemiju. Kod pacijenata s pozitivnim meningealnim znakovima trebalo bi učiniti lumbalnu punkciju.

Diferencijalna dijagnoza

Brojni virusi, uključujući virus parainfluence, adenoviruse, enteroviruse i paramiksovirusi, mogu uzrokovati bolest sličnu gripi. Rano pojavljivanje blagih ili umjerenih slučajeva flavivirusnih infekcija (npr. Denga) može u početku oponašati influencu. Na primjer, neki slučajevi groznice Zapadnog Nila u epidemiji u New Yorku 1999. godine bili su klinički pogrešno dijagnosticirani kao gripa (19).

Klinička slika

Opće stanje bolesnika varira; kod nekih bolesnika dominira osjećaj slabosti i respiratorne tegobe, dok drugi imaju blago izražene simptome. Pacijenti mogu imati neke ili sve od navedenih tegoba:

- povišena tjelesna temperatura 38-39,5 st C; tjelesna temperatura je općenito niža kod starijih pacijenata u odnosu na mlađe pacijente;
- tahikardija, koja je najvjerojatnije posljedica hipoksije, vrućice, ili oboje;
- faringitis;
- crvenilo očiju;
- koža može biti topla i vruća, ovisno o središnjoj temperaturi; febrilni bolesnici sa smanjenim unosom tekućine mogu pokazivati znakove blage hipovolemije i imati suhu kožu;
- nalaz na plućima, uz suhi kašalj, može uključivati uredan auskultatorni nalaz, hropce kao i žarišne zvižduke
- nazalni iscijedak je odsutan u većine bolesnika

Smrtnost od sezonske gripe najviša je kod dojenčadi i starijih osoba. Žene u trećem tromjesečju trudnoće imaju veći rizik komplikacija (13). Sekundarna bakterijska pneumonija može se pojaviti iz brojnih patogena (npr. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*) koje se javljaju obično nakon dva do tri tjedna od početka infekcije. Najteža komplikacija je stafilokokna upala pluća koja se razvija 2-3 dana nakon pojave virusne upale pluća. Pacijenti se pojavljuju ozbiljno bolesni, s produktivnim krvavim kašljem, hipoksemijom, povišenim brojem bijelih krvnih stanica i pozitivnim nalazom na radiografiji pluća (21). Miokarditis i perikarditis povezani su s gripom (22) a dijabetes povećava rizik od komplikacija.

Lau i suradnici otkrili su da odrasle osobe s dijabetesom imaju značajno veći rizik od ozbiljnih bolesti povezanih s influencom u usporedbi s onima bez dijabetesa što opravdava preporuke za cijepljenje protiv gripe u ovoj populaciji. Odrasle osobe s dijabetesom imale su značajan porast (6%) u svim uzrocima hospitalizacije povezanih s influencom ($P = 0,044$). Samo 16% bolesnika s dijabetesom u skupini i 7% bolesnika bez dijabetesa bilo je cijepljeno (23,24).

CDC analiza naglasila je važnost cijepljenja trudnica bez obzira na trimestar i brzu terapiju inhibitorom neuraminidaze (tj. u roku od 2 dana nakon pojave simptoma) ukoliko se simptomi gripe pojave tijekom trudnoće (25). Cijepljenje tijekom trudnoće smanjuje rizik od bolesti u majke, kao i rizik od hospitalizacije uslijed gripe i oboljenja dojenčeta tijekom prvih šest mjeseci života (26).

Woods i suradnici su otkrili kako kod odraslih starijih osoba sa sjedilačkim načinom života kardiovaskularno vježbanje povećava seroprotekciju cjepiva protiv influenza (27). Čini se da cjepivo protiv gripe visoke doze može spriječiti gotovo četvrtinu svih probavnih simptoma kod starijih osoba (≥ 65 god.) u usporedbi s cjepivom standardnih doza, prema rezultatima faze IIIb-IV dvostrukog slijepog pokusa (28,29).

Zaključak

Virus gripe neće nestati i mutirat će uglavnom svakih pet godina, kao i dosada. Dijagnostika virusnih bolesti će se razvijati kao što se i medicina ubrzano razvija te je na liječnicima obiteljske medicine da i taj dio medicinske znanosti i prakse kontinuirano prate. Kako bismo istražili razloge otpora prema cijepljenju protiv gripe uočenom u ovom pilot-istraživanju, potrebno je provesti istraživanje na reprezentativnom uzorku ispitanika te ispitati čimbenike koji bi mogli biti povezani sa stavovima o cijepljenju protiv gripe.

Literatura

1. Preventing Seasonal Flu With Vaccination. Centers for Disease Control and Prevention. Dostupno na: <http://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/>.
2. Robinson CL, Romero JR, Kempe A, Pellegrini C, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Child/Adolescent Immunization Work Group. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger - United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66:134-5.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Dostupno na: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6001a1.htm?s_cid=rr6001a1_e.
4. Blanton L, Alabi N, Mustaquim D, Taylor C, Kniss K, Kramer N, i sur. Update: Influenza Activity in the United States During the 2016-17 Season and

- Composition of the 2017-18 Influenza Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66:668-76.
5. Rooks M. FDA Okays 4-Strain Seasonal Influenza Vaccine. Medscape. Dostupno na: http://www.medscape.com/viewarticle/776271?src=nl_newsalert.
 6. FDA approves first quadrivalent vaccine to prevent seasonal influenza. US Food & Drug Administration, February 29, 2012. Dostupno na: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm294057.htm>
 7. Cohen L, Denise L, Casken J. Why are Healthcare Workers so Resistant to the Acceptance of Influenza Vaccine? A Review of the Literature to Examine Factors that Influence Vaccine Acceptance. *J Caring Sci* 2012;5:1-26.
 8. P. Schmid, D. Rauber, C. Betsch, G. Lidolt, ML Denker. Barriers of Influenza Vaccination Intention and Behavior – A Systematic Review of Influenza Vaccine Hesitancy, 2005 – 2016, Health Organization Headquarters, Geneva ,WHO, Registration Nr. 2015/592427-0; Reg. File TTi-15APW-13.
 9. Matsuzaki Y, Abiko C, Mizuta K, i sur. A nationwide epidemic of influenza C virus infection in Japan in 2004. *J Clin Microbiol* 2007;4:783-8.
 10. Gubareva LV, Kaiser L, Hayden FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet*. 2000;355:827-35.
 11. Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:4171-5.
 12. Auewarakul P, Suptawiwat O, Kongchanagul A, i sur. An avian influenza H5N1 virus that binds to a human-type receptor *J Virol* 2007;81:9950-5.
 13. Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg Infect Dis* 2006;12:9-14.
 14. Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal Influenza: 2009-2010 Influenza (Flu) Season. Dostupno na: <http://www.cdc.gov/flu/about/season/current-season.htm>.
 15. Bell D, Nicoll A, i sur. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measures. World Health Organization Writing Group, *Emerg Infect Dis* 2006;12:81-7.
 16. Landry ML. Diagnostic tests for influenza infection. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:91-7.
 17. Lowes R. New Flu Test Delivers Molecular Results in Under 15 Minutes. Medscape Medical News. Dostupno na: <http://www.medscape.com/viewarticle/826847>.
 18. Alere Inc. Alere receives FDA clearance for Alere i influenza A and B test [press release]. Dostupno na: http://news.alere.com/~/media/Files/A/Alere-Newsroom/press-release/Alere_i_US_release_6_16_2014.pdf.

19. Guharoy R, Gilroy SA, Noviasky JA, Ference J. West Nile virus infection. Am J Health Syst Pharm 2004;61:1235-41.
20. Haran JP, Buglione-Corbett R, Lu S. Cytokine markers as predictors of type of respiratory infection in patients during the influenza season. Am J Emerg Med 2013;31:816-21.
21. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. JAMA 2013;309:275-82.
22. Kumar K, Guirgis M, Zieroth S, i sur. Influenza myocarditis and myositis: case presentation and review of the literature. Can J Cardiol 2011;27:514-22.
23. Lau D, Eurich D, Majumdar S, Katz A, Johnson J. Working-age adults with diabetes experience greater susceptibility to seasonal influenza: a population-based cohort study. Diabetologia- Springer Link. Dostupno na:<http://link.springer.com/article/10.1007/s00125-013-3158-8#>.
24. Melville N. New Evidence: Diabetes Does Up Risk for Flu-Related Illness. Medscape. Dostupno na:<http://www.medscape.com/viewarticle/819737>.
25. Maternal and Infant Outcomes Among Severely Ill Pregnant and Postpartum Women with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) - United States, April 2009-August 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60:1193-6.
26. Influenza vaccination coverage among pregnant women-United States, 2012-13 influenza season. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013;62:787-92.
27. Woods JA, Keylock KT, Lowder T, i sur. Cardiovascular exercise training extends influenza vaccine seroprotection in sedentary older adults: the immune function intervention trial. J Am Geriatr Soc 2009;57:2183-91.
28. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, i sur. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2014;371:635-45.
29. Garcia J. Influenza: high-dose vaccine decreases flu in older adults. Dostupno na:www.medscape.com.

VODENE KOZICE U ODRASLOJ DOBI I TRIGEMINALNA NEURALGIJA KAO MOGUĆA KOMPLIKACIJA - PRIKAZ SLUČAJA

VARICELLA IN ADULTS AND TRIGEMINAL NEURALGIA AS POSSIBLE COMPLICATION - CASE REPORT

Tea Lujo,¹ Ino Kermc,² Venija Cerovečki³

Sažetak

Vodene kozice ili varicella su zarazna virusna bolest čiji je uzročnik Varicella zoster virus (VZV). Bolest je karakterizirana specifičnim egzantemom, a prvenstveno pogadja djecu predškolske i rane školske dobi te se kao takva preboljeva bez značajnih komplikacija i posljedica. Ipak, pojava vodenih kozica kod populacije mlađe od 1 godine i starije od 15 godina može za posljedicu imati razvoj ozbiljnih komplikacija kao što su bakterijska superinfekcija kože, dehidracija, pneumonija, hepatitis, neuralgija, encefalitis itd. Neke od navedenih komplikacija, iako rijetko, mogu imati i smrtni ishod. Cilj ovog prikaza slučaja je pružiti uvid u trigeminalnu neuralgiju kao jednu od mogućih komplikacija infekcije varicellom. Faktor rizika za razvoj ovakve komplikacije je odrasla dob. Liječnik obiteljske medicine treba poznavati zdravstveno stanje pacijenta u cijelosti jer time značajno pridonosi prevenciji i ranom prepoznavanju mogućih komplikacija zarazne bolesti što ga čini neizostavnim medicinskim ekspertom u skrbi za ovu vrst bolesnika.

Ključne riječi: vodene kozice, Varicella zoster virus, odrasla dob, komplikacije, trigeminalna neuralgija, postherpetička neuralgija, prikaz slučaja

Summary

Varicella, also known as Chickenpox is a viral disease caused by the Varicella-zoster virus (VZV). The disease is characterized by a specific exanthem which primarily affects children of pre-school and early school age, and as such is overcome without significant complications and consequences. However, the appearance of varicella in children under one year and population

¹ Dom zdravlja Dubrovnik

² Dom zdravlja Zagreb Centar

³ Katedra za obiteljsku medicinu, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Dom zdravlja Zagreb-Centar.
E-mail: tea.lujo@gmail.com

older than 15 years may result in serious complications. These complications include: bacterial superinfection of skin, dehydration, pneumonia, hepatitis, neuralgia, encephalitis, etc. Few of the mentioned complications, although rarely, can have a mortal outcome. The goal of this case report is to provide insight into trigeminal neuralgia as one of the possible complications of varicella infection. We highlight the adult age as one of the risk factors for developing this complication. The role of a family physician is to know and control the entire health status of the patient, which significantly helps in the prevention and early detection of complications. It is therefore important to emphasize this role in the patient's care process.

Keywords: varicella, chickenpox, Varicella-zoster virus, adult age, complications, trigeminal neuralgia, postherpetic neuralgia, case report.

Uvod

Varicella-zoster virus (VZV) pripada obitelji herpes virusa i uzročnik je vodenih kozica i herpes zostera. Radi se o neurotropnom virusu koji nakon primarne infekcije prelazi u latentni oblik, odnosno u fazu mirovanja. U ovakvom obliku virus se nalazi u ganglionima čitave neuronske mreže. Porastom životne dobi opada stanično posredovan imunitet prema VZV-u pa su primoinfekcije ovim virusom u odrasloj dobi intenzivnije i opasnije, a izbijanje herpes zostera češće (1). Smatra se da kod 50% osoba starijih od 85 godina barem jednom dođe do kliničke manifestacije herpes zostera (2). Herpes zoster je sindrom koji se javlja pri reaktivaciji latentnog oblika VZV-a, a ističe se segmentalnim, unilateralnim egzantemom i pojavom neuralgijske боли u zahvaćenom dermatomu. Obično se pojavljuje godinama nakon primarne infekcije (3). Kod osoba koje boluju od određenih oblika imunodeficijencije i primarna i sekundarna aktivacija virusa mogu dovesti do ozbiljne generalizirane diseminacije i životno ugrožavajuće forme infekcije.

Vrijeme inkubacije traje 10-21 dan. Egzantem uzrokovan VZV uglavnom zahvaća populaciju predškolske i školske dobi. U zdrave populacije generalizirani osip se pojavljuje 15-ak dana nakon eksponicije virusu. Osip je obično popraćen slabošću, faringitisom, rinitisom i abdominalnom boli. Prva tri do četiri dana bolesti u mahovima se pojavljuje makulo-papulo-vezikularni osip koji kroz par dana prelazi u kruste. Svaka vezikula se nalazi na eritematoznoj podlozi pa stoga odaje dojam "kapi vode na latici ruže" (*dewdrop on a rose petal*). Osip se najčešće prvo pojavljuje na području glave pa se širi na trup i udove.

Stadiji osipa su makule, vezikule, papule i kruste. Svi stadiji osipa su prisutni na različitim dijelovima kože u isto vrijeme.

Tjelesna temperatura za vrijeme trajanja bolesti je uobičajeno povišena, a može se kretati između 38°C- 39°C. Primarna infekcija može zahvatiti i ozbiljno progredirati u sluznice respiratornog, gastrointestinalnog i genitourinarnog sustava te izazvati stomatitis, laringitis, traheobronhitis, enteritis, pankreatitis, vaginitis i uretritis (2).

Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze enteroviroze, impetigo, alergijski kontaktni dermatitis itd. (2). Ipak, varicella ima specifičnu kliničku sliku na temelju koje se uglavnom lako postavlja dijagnoza bolesti. U slučajevima koji su granično prepoznatljivi može se uzeti uzorak kožne lezije te se napravi PCR (*polymerase chain reaction*) kojim se detektira VZV DNA (4).

Liječenje se uglavnom provodi simptomatski puderima s anestezinom i primjenom antiseptika u spreju na kožne promjene kako bi se spriječila bakterijska superinfekcija. U slučaju pojave komplikacija primjenjuju se antivirotici od kojih kod nas najzastupljeniji aciklovir. Primjenjuje se u dozi 400-800 mg pet puta dnevno kroz sedam dana (2,4).

Komplikacije su rijetke i uglavnom se javljaju kod imunodeficijentnih pacijenata, kod djece unutar prve godine starosti te populacije iz petnaeste godine života. Neke od komplikacija su bakterijska superinfekcija kože, dehidracija, pneumonija, hepatitis, neuralgija- postherpetička neuralgija, encefalitis, vaskulopatija, sepsa, poremećaji koagulacije te infekcije zglobova i kostiju (5,6).

Učinkovit način prevencije bolesti, kao i mogućih komplikacija je procjepljivanje. Navedene komplikacije su zasigurno jedan od razloga zašto se posljednjih godina savjetuje procjepljivanje protiv varicella-zoster virusa. Naime, godišnje u SAD-u bude hospitalizirano oko 11 000 ljudi, a od posljedica varicelle ih umre oko 100. Riječ je o životu, atenuiranom cjepivu koje se primjenjuje subkutano u dvije doze. Prva doza se daje u dojenačkoj dobi između 12.-15. mjeseca života, dok se druga doza primjenjuje u dobi između 2.-4. godine života. Odrasle osobe koje nisu u dječjoj dobi preboljele varicelu se također procjepljuju dvjema dozama koje se apliciraju u razmaku od mjesec dana (2).

Varicella-zoster virus ima sklonost prema trigeminalnom živcu pogotovo prema njegovoj oftalmičkoj grani iako je često zahvaćanje čitavog korijena živca. Nerijetko se javljaju poteškoće kod razlikovanja i razgraničenja postherpetičke neuralgije od klasične trigeminalne neuralgije stoga ponekad dolazi do njihovog poistovjećivanja. Posherpetička neuralgija je karakterizirana intenzivnom i trajnom boli, dok je trigeminalna neuralgija obilježena probadajućom, sijevajućom i iscrpljujućom boli koja traje nekoliko sekundi do dvije minute. Carbamazepin 200 mg 3-4x/dan je obično učinkovit kod liječenja neuralgije na duži period. Tokom liječenja je nužno kontrolirati jetrenu i hematopoetsku funkciju svakih 3-6 mjeseci. Kod slučajeva kada se carbamazepinom ne dobije zadovoljavajući odgovor može se pokušati s primjenom gabapentina 300-900 mg 3 x dnevno (7).

Postherpetička neuralgija je nepredvidljiva komplikacija infekcije VZV koja se najčešće pojavljuje kod starijih i imunokompromitiranih osoba. Može znatno utjecati na psihosocijalni status osobe te imati negativan utjecaj na kvalitetu života, a ponekad perzistira i nekoliko mjeseci nakon pojave bolesti (8).

Klasična trigeminalna neuralgija u oko 4% osoba može imati bilateralan karakter. Osim što može biti idiopatska, javlja se i kao posljedica vaskularne kompresije korijena trigeminalnog živca. Varicella-zoster virus se širi kroz intra i ekstracerebralne krvne žile te oštećuje njihov endotel uzrokujući upalu i pritisak na korijen živca. Dolazi i do umnažanja virusa u ganglijima te do izravnog oštećenja centralnih i perifernih neurona što kao posljedicu ima upalni proces u području korijena živca (9).

Prikaz slučaja

Pacijentica u dobi od 27 godina dolazi na pregled u ambulantu jer od prethodnog dana osjeća slabost te ima povišenu tjelesnu temperaturu do $37,5^{\circ}\text{C}$. Žali se i na bol u oba uha dok ostale kataralne simptome negira. Kliničkim pregledom se utvrđi da su nosnice prohodne, ždrijelo bez znakova upale, limfni čvorovi vrata nisu uvećani i bezbolni su, a na plućima auskultacijom se čuje vezikularno disanje. Otoskopski nalaz je bez osobitosti te ukazuje na prisutnost manje količine cerumena u oba zvukovoda. Utvrđenim kliničkim statusom pacijentice postavlja se dijagnoza Akutna infekcija gornjeg dišnog sustava multiplih i nespecificiranih lokalizacija (*Catarrhus respiratorys, J06*) te se temeljem navedene dijagnoze pacijentici daju upute za provedbu simptomatske terapije i preporuča kontrola u slučaju potrebe odnosno pojave novih simptoma i pogoršanja zdravstvenog stanja.

Idućeg dana pacijentica dolazi na kontrolni pregled jer je primijetila osip. Kaže da nije preboljela vodene kozice što je i serološki potvrđeno obzirom da je ranije mjerila titar protutijela koji je bio negativan. Inače je u kontaktu s vrtićkom djecom jer ima sedam nećaka. Ne zna je li netko od njih obolio od vodenih kozica. Uvidom u medicinsku dokumentaciju i prijašnje laboratorijske nalaze saznaće se da pacijentica nije do sada teže bolovala i da nema kroničnih bolesti. U nekoliko navrata je bila na pregledu kod dermatologa zbog pojave akni. Status pacijentice ukazuje na specifični eritematozno-vezikularni osip po koži trupa, nogu i tjemena. Pacijentica se nije žalila na pojavu proljeva, gastrointestinalnih tegoba ili problema s mokrenjem. Vidljive sluznice za sada nisu zahvaćene promjenama. Dijagnoza se mijenja u Vodene kozice (*Varicella, B01*). U terapiju se uvodi puder s anestezinom, te se pacijentici savjetuje mirovanje i pošteda od posla. Naručuje se na kontrolni pregled za dva dana, a po potrebi i ranije.

Nakon dva dana pacijentici je na kontrolnom pregledu zapaženo mnoštvo efloresenci po cijelom tijelu. Ždrijelo je crveno, limfni čvorovi vrata obostrano uvećani, auskultatorički nalaz nad plućima uredan. Temperatura se kretala do $38,5^{\circ}\text{C}$. Pacijentica je obzirom na zdravstveno stanje i razvoj kliničke slike propisan antivirotik Virolex u dozi 200 mg 4x2 tablete. Naručena je na kontrolu u ambulantu obiteljske medicine za tri dana.

Kod idućeg posjeta obiteljskom liječniku pacijentica se subjektivno puno bolje osjećala. Tjelesna temperatura je rasla do $37,4^{\circ}\text{C}$. Klinički su uočeni po cijelom tijelu razni stadiji osipa, od eritematoznih papula i vezikula do krusti. Ždrijelo i limfnii

čvorovi vrata su bez osobitosti, a auskultatorni nalaz na plućima je uredan. Obzirom da se pacijentica i dalje žalila na bol u desnom zvukovodu, učinjena je otoskopija kojom je uočena eflorescencija vanjskog zvukovoda. Pacijentica je obavila i laboratorijske pretrage čiji su rezultati u referentnim granicama: leukociti $6,5 \times 10^9/L$, limfociti $2,6 \times 10^9/L$, CRP $2,1 \text{ mg/L}$, bubrežna funkcija je uredna. Dosadašnja terapija se nastavlja kao i preporučeno mirovanje, a pacijentica se naručuje za sedam dana na iduću kontrolu.

U međuvremenu je pacijentica obavila pregled kod otorinolaringologa te su joj postavljene dodatne dijagnoze: Upala srednjeg uha u virusnim bolestima svrstanim drugamo (*Otitis media in morbis viralibus alibi classicicati, H67.1*) i Salpingitis i opstrukcija Eustahijeve tube (*Otosalpingitis et occlusio tubae auditivae, H68*). Sukladno preporukama otorinolaringologa u terapiju se uključuju flutikazonpropionat sprej za nos $1x1$ potisak ujutro kroz mjesec dana i ambroksolklorid tablete $2x1$ tabletu kroz 14 dana.

Iako subjektivno bolje, pacijentica se i dalje žali na opću slabost i bol u desnom uhu. Otoskopski nalaz je uredan. Nastavlja se s terapijom propisanom od strane otorinolaringologa uz obilno ispiranje nosa fiziološkom otopinom. Također se savjetuju i vježbe propuhivanja Eustahijeve tube.

Prilikom idućeg kontrolnog pregleda tri dana kasnije, pacijentica se žali da je bol u desnom uhu promijenila karakter, odnosno sada je intenzivna, probadajuća, žareća i širi se kroz desni obraz. Otoskopski nalaz je i dalje uredan. Diferencijalno dijagnostički se prema kliničkom pregledu postavlja sumnja na Neuralgiju trigeminusa (*Neuralgia nervi trigemini, G50.0*). Propisuju se ibuprofen 600mg tablete $2x1$ te se savjetuje daljnje mirovanje.

Tjedan dana kasnije bol u desnom uhu javlja se samo povremeno, ali je i dalje probadajućeg karaktera sa širenjem prema obrazu. Klinički se i dalje doima kao neuralgia trigeminusa pa se nastavlja terapija ibuprofenum.

Nakon tjedan dana mirovanja i primjene terapije ibuprofenum, pacijentica dolazi na kontrolni pregled. Kaže da se osjeća dobro. Ne osjeća više bolove u području desnog uha i obraza. Gotovo sve krustozne promjene su se povukle, zaostalo ih je par na području vlasišta. Klinički status pacijentice je uredan i obzirom da mirovanje više nije nužno, zatvara se bolovanje, a terapija ibuprofenum se prekida. Pacijentica odlazi kući u dobrom općem stanju.

Zaključak

Pacijentica iz prethodno iznesenog prikaza slučaja je unatoč mladoj životnoj dobi, bez prisutnosti kroničnih i imunodeficijentnih bolesti, kao komplikaciju infekcije varicelom razvila postherpetičku trigeminalnu neuralgiju. Ova komplikacija se u literaturi navodi kao jedna od najčešćih komplikacija infekcije varicella-zoster virusom

i može znatno utjecati na kvalitetu života pacijenata obzirom da je bol intenzivna i probadajuća, a sama neuralgija može potrajati i do nekoliko mjeseci. To je jedan od razloga zašto posljednjih godina u svijetu postoji trend procjepljivanja djece, a pogotovo odrasle populacije koji nisu u djetinjstvu preboljeli varicellu. Pacijentica prikazana u ovom prikazu slučaja je redovito praćena na kontrolnim pregledima te je postojao kontinuirani uvid u njeno zdravstveno stanje (10). Poduzete su terapijske mjere koje su spriječile moguće teže komplikacije te je postherpetička neuralgija pravovremeno prepoznata i liječena. Uloga liječnika obiteljske medicine u skrbi za ovu pacijentiku bila je značajna budući da je adekvatnim praćenjem zdravstvenog stanja i interdisciplinarnim pristupom osigurana optimalna skrb za pacijentiku što je pridonijelo brzom ozdravljenju i oporavku te povratku na posao.

Literatura

1. Amelie-Lefond C, Gilden D. Varicella Zoster Virus: A Common Cause of Stroke in Children and Adults. *J Stoke Cerebrovasc Dis* 2016;25:1561-9.
2. Schlossberg D, Weinberg JM. Clinical Infectious Disease: Varicella- zoster virus. Second Edition. Cambridge. Cambridge University Press 2015. 1226-32.
3. Jonhson RW, Whitton TL. Management of Herpes Zoster (shingles) and Postherpetic Neuralgia. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:551-9.
4. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, Whitley RJ. Infectious Disease Essentials: Chickenpox and Herpes Zoster (Varicella- Zoster Virus). E-book. Elsevier Health Sciences 2016. 183-4.
5. Germinario C, Gallone MS, Cappelli MG, Tafuri S. Clinical Benefits of Routine Varicella Vaccination for Adults. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:1426-8.
6. Nagel MA, Jones D, Wyborny A. Varicella Zoster Virus Vasculopathy: The Expanding Clinical Spectrum and Pathogenesis. *J Neuroimmunol* 2017;308:112-17.
7. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/neurologija/neurooftalmologski-poremećaji-i-ispadi-mozdanih-zivaca/neuralgija-trigeminusa>. Pristupljeno 11.03. 2018.
8. Johnson RW, McElhaney J. Postherpetic Neuralgia in the Eldery. *Int J Clin Pract* 2009;63:1386-91.
9. Feller L, Khammissa RAG, Fourie J, Bouckaert M, Lemmer J. Postherpetic Neuralgia and Trigeminal Neuralgia. *Pain Res Treat* 2017; 1681765. Epub 2017 Dec 5.
10. Katić M, Švab I. Obiteljska Medicina. I izdanje. Zagreb: Alfa; 2013.

ANTIMIKROBNE OBLOGE ZA INFICIRANI VRIJED

ANTIMICROBIAL DRESSINGS FOR INFECTED ULCERS

Sandra Marinović Kuljišić¹

Sažetak

Današnje spoznaje i dokazi o biofilmu, interakcije između različitih bakterijskih vrsta te ukupna virulencija mikroba imaju utjecaj na odgođeno cijeljenje rane i razvoj infekcije. Kvalitetan opis kliničkih simptoma uz suvremena saznanja o mikrobima rane, odličan su vodič za stvaranja/osmišljavanja plana liječenja kroničnog vrijeda. Ta tehnologija ima jake sinergističke učinke između općenite antimikrobne aktivnosti ionskog srebra i specifičnih spojeva koji pomažu u učinkovitosti ometanja i uklanjanja biofilma.

Ključne riječi: antimikrobne obloge, srebro, infekcija, biofilm, kronični vrijed

Summary

Current knowledge and proofs of biofilm, interactions between various bacterial species and overall virulence of microbes play a role in delayed healing of wound and development of infection. High quality description of clinical symptoms and current knowledge of microbes provide an excellent guideline for creating the strategy of wound treatment. Ag+ technology has strong synergistic effects between the general and antimicrobial activity of ionic silver and specific compounds that enhance biofilm efficiency and removal.

Keywords: antimicrobial dressings, silver, infection, biofilm, chronic ulcers

Uvod

Lokalna antimikrobna sredstva često se koriste u terapiji kroničnog vrijeda zbog činjenice da je infekcija rane jedna od najčešćih komplikacija. Lokalna antimikrobna terapija ima svoje prednosti, ali i znatne nedostatke. Ključni kriterij za odabir vrste, načina i vremena djelovanja antimikrobnog sredstava je u definiranju kriterija znakova infekcije kroničnog vrijeda. Kako su mehanizmi cijeljenja i stanice koje u njemu sudjeluju izuzetno osjetljivi na agresivnu primjenu antimikrobnih sredstava, neracionalna antibiotska terapija dovela je do značajnog porasta antimikrobne rezistencije

¹ Klinika za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb
Kontakt: sandra.marinovic@zg.htnet.hr

pa možemo reći da su klinički znakovi i kriteriji prepoznavanja infekcije ključni za pravilno tretiranje kroničnog vrijeđa.

Kao dio suvremene lokalne terapije obloge koje u svom sastavu imaju dezinficijens ili srebro kontroliraju infekciju u kroničnom vrijeđu, a osim toga mehanički uklanjuju bakterije inkapsuliranjem u vlastitu strukturu vlakna. Dosadašnja terapija nije bila dovoljno učinkovita kod kroničnog vrijeđa koji je kontinuirano razvijao biofilm na svojoj površini. Stoga je bilo ključno klinički identificirati znakove biofilma u kroničnom vrijeđu te razvojem učinkovitije obloge postići odgovarajuću i ciljanu terapiju.

Antimikrobne obloge za inficirani vrijed

Kronična rana uvijek ima prisutne bakterije i nemoguće ih je u potpunosti odstraniti bilo mehanički npr. debridmanom, ispiranjem dezinficijensom ili antibiotskom terapijom. Ono na što se isključivo može djelovati je broj prisutnih bakterija, čime direktno kontroliramo i sprječavamo da se njihovim razmnožavanjem razvije infekcija rane (1). Infekcija kroničnog vrijeđa isključivo se liječi sistemskom primjenom antibiotika. Lokana primjena antibiotske terapije striktno je kontraindicirana i davno napuštena klinička praksa jer dokazano razvija rezistenciju bakterija.

Kako je kronični vrijeđ izrazito osjetljiv u aspektu fizioloških procesa cijeljenja, primjena antimikrobnih sredstava mora biti suportivna za djelovanje npr. fibroblasta koji luče kolagen, makrofaga koji luče faktore rasta itd. Ukoliko su antimikrobna sredstva citotoksična za navedene stanice i procese imati ćemo prolongirano i odgođeno cijeljenje vrijeđa. Primjena srebra u modernim oblogama značajan je iskorak u kontroli infekcija kroničnih rana (2). Temeljno pitanje djelotvornosti obloge sa srebrom je u mehanizmu otpuštanja ionskog srebra, antibakterijskom spektru djelovanja s jedne strane i testiranja na eventualnu citotoksičnost za fibroblaste, pojavu hiperpigmentacije i sigurnosti primjene na velikim tjelesnim površinama u smislu moguće sistemske apsorpcije. Ukoliko obloga ne ostavlja tzv. mrtve prostore u dnu rane (npr. hidrofiber vlakno), učinkovitost srebra će biti daleko djelotvornije i efikasnije. Osim toga u strukturi obloge moraju postojati dokazani elementi kvalitetne apsorpcije eksudata, zadržavanja eksudata npr. kompresija sprječava lateralno curenje te maceracije okolne kože. Nije nevažan element smanjenje bolnosti koju pacijent osjeća pri nošenju obloge, kao i pri izmjeni iste. Druga važna karakteristika moderne obloge sa srebrom su njezini kinetički procesi i mehanizmi otpuštanja srebra, pri tome najčešće govorimo o ionskom srebru (3-5).

Percival i suradnici dokazali su da obloge sa srebrom cijelovito ubijaju bakterije u biofilmu tijekom djelovanja od 48 sati. To novije istraživanje ukazalo je na vrijednost obloge s ionskim srebrom u primjeni na kronične rane (6,7).

Osim toga, dokazano je da ionsko srebro reducira rast biofilma *P. Aeruginosa* i *S. Aureus*, dva najznačajnija uzročnika bolničkih infekcija. Srebro u kombinaciji s amninoglikozidom iskazalo je jako dobro djelovanje na biofilmove, nasuprot pojedinačnoj primjeni bilo antiseptika, bilo antibiotika (8) .

Zbog sve boljeg razumijevanja uloge biofilma u produljenju vremena liječenja i znanja o sustavu i strukturi biofilma su istraživači razvili Ag+ tehnologiju. Ta tehnologija ima jake sinergističke učinke između općenite antimikrobne aktivnosti ionskog srebra i specifičnih spojeva koji pomažu u učinkovitosti ometanja i uklanjanja biofilma (8,9).

Što je biofilm?

Biofilm je kompleksna, heterogena i integrirana zajednica na internoj površini prihvaćenih mikroorganizama, koja se sastoji od jedne ili više vrste mikroba obavijenih ekstracelularnim polimeričnim matriksom koji proizvode.

Razlog stvaranja biofilma u domaćina je obrana od djelovanja imunološkog sistema, efektivna kolonizacija i zauzimanje okoline bogate hranjivim produktima. Zadržavanje mikroba unutar biofilma podržava kroničnu infekciju. Uloga biofilma je i biodegradacija tkiva, te onemogućavanje djelovanja antibiotika kao ciljanog liječenja infekcije (10).

Kako nastaje biofilm?

Fenotipske i biokemijske osobitosti mikroba u biofilmu razlikuje se od mikroba izvan njega. Bakterije unutar biofilma su priljubljene, a da bi se ostvario biofilm iz planktonskih slobodnih oblika oni moraju proći kompleksan proces pretvorbe. Planktonske bakterije prilijepe se uz površinu poput podloge rane i počnu se množiti i izlučivati hidratiziranu matricu polisaharidaze. Dok se množe, bakterije se prilagođavaju okolini kako bi si olakšale preživljavanje. Kako se biofilm razvija i sazrijeva, sve čvršće prianja uz površinu i može otpuštati planktonske bakterije i fragmente biofilma kako bi se biofilm stvorio i na drugom mjestu. Imunosni sustav pokušava napasti biofilm, izlučivanjem visokih razina proteinaze, antimikrobnih enzima i reaktivnih kisikovih spojeva (ROS), koji ne moraju biti učinkoviti. Ovi faktori stimuliraju stvaranje viška eksudata, što može potaknuti rast biofilma i posljedično povećati opasnost od infekcije (9-12).

Stanice u biofilmu su 10-100 puta otpornije na antibiotike od planktonskih. Razlozi otpornosti su više značni, te razlikujemo nekoliko procesa:

- antibiotici ne mogu proći kroz ekstracelularni matriks, te se ne mogu vezati za ciljna mjesta djelovanja na bakterijskoj staniči
- inaktivacija antibiotika enzimima, koji se nalaze unutar matriksa biofilma, a koje produciraju zaštićene bakterije unutar te transformacije
- usporeni i reducirani rast, kao vrsta metaboličkog procesa bakterija uvjetuju slabiju osjetljivost na antibiotike.
- Anaerobni uvjeti reduciraju aktivnost antibiotika (12).

Metode dokazivanja biofilma

Prepoznavanje biofilma je veliki izazov. Unatoč uspješnoj primjeni antimikrobnih obloga sa srebrom u kroničnom vrijedu uz nove spoznaje o prisustvu biofilma neophodno je napraviti njegovu detaljnu kliničku identifikaciju.

U ovom trenutku samo specijalizirana mikroskopija može zasigurno otkriti biofilm. Samo specijalizirani mikrobiološki laboratoriji mogu imati opremu i stručnost potrebnu za efikasno ispitivanje biofilma u uzorcima rana. Dok se standardno bojanje po Gramu može koristiti za vizualizaciju mikrobioloških zajednica u uzorcima rana, potrebno je tu tehniku kombinirati s jačim tehnikama poput epifluorescencije, konfokalne i elektronske mikroskopije. Zbog toga je potreban razvoj testa na mjestu pružanja zdravstvene zaštite (10).

Kliničke spoznaje biofilma

Fizičkim uklanjanjem tj. debridman nekrotičnog tkiva iz rane sa praćenom ogromnom populacijom mikroba, te stvorenog biofilma omogućuje revitalizaciju tkiva uz mogućnost ciljanog antimikrobnog liječenja. Uklanjanje devitaliziranog tkiva koje je ujedno i strano tijelo u vrijedu dovodi do redukcije ukupnog broja bakterija, smanjuje ukupnu koncentraciju egzo i endotoksina bakterije, te proteaza i neutrofila kao posljedica intenzivne obrane domaćina. Odstranjivanjem odumrlog tkiva se ne uklanja biofilm, ali se stimulira metabolička aktivnost biofilma, smanjuje tolerancija preostalog biofilma i povećava podložnost antimikrobnim oblogama i reakcija imunosnog sustava (7-12).

Otkriće da najmanje 60 % kroničnih rana sadrži biofilm, ukazuje da je veliki indeks sumnje na biofilm opravдан u ranama koje nisu pravovremeno liječene.

Iz kliničkih promatranja biofilm rane povezan je s temeljnim patofiziološkim faktorima poput bolesti perifernih arterija, infekcija rana, osteomijelitisa i neravnoteže vlažnosti, zbog čega je izrazito važno da liječnici prate, ocjenjuju i pristupaju svim činiocima koji doprinose venskom vrijedu (10-12) (Tablica 1).

Tablica 1. Protokol vrijeda koji je u opasnosti od infekcije (10)

1. Procjena i status rane
<ul style="list-style-type: none"> • Vrsta rane • Vrsta tkiva (nekroza, fibrinske naslage, granulacija) • Veličina rane (dužina, širina, dubina) • Eksudat (boja, konzistentnost, razina) • Okolna koža (eritem, oticanje, diskoloracija, maceracija) • Znakovi i simptomi infekcije (bol, miris, vrućica, oticanje)
2. Odstranjivanje odumrlog tkiva
3. Tretman rane
<ul style="list-style-type: none"> • primjena antimikrobnih obloga
4. Procjena i dokumentacija vrijeda
<ul style="list-style-type: none"> • potencijalni klinički indikatori za suspektan biofilm (znakovi lokalne ili sistemske infekcije odmah nakon prekida antibiotske terapije iako je bila ciljana, vlažnost, površina vrijeda - viskozna, mlijecna)

Zaključak

Zbog sve boljeg razumijevanja uloge biofilma u produljenju vremena liječenja i znanja o sustavu i strukturi biofilma, istraživači su razvili antimikrobne obloge Ag+ tehnologiju. Ta tehnologija ima jak sinergistički učinak između općenite antimikrobine aktivnosti ionskog srebra i specifičnih spojeva koji pomažu u učinkovitosti ometanja i uklanjanja biofilma. Liječenje inficiranog vrijeda mora sadržavati procjenu inficiranog vrijeda, upravljanje aktivnom infekcijom i sprječavanje ponovnog nastanka infekcije. Debridman vrijeda treba primjeniti radi uklanjanja mrtvog tkiva i kako bi se sprječio nastanak otpornog biofilma. Nakon uklanjanja biofilma treba primjenjivati antimikrobne obloge sa srebrom kao dio sustavnog pristupa liječenja kroničnog vreda radi sprječavanja ponovnog nastanka biofilma i suzbijanju bakterija koje uzrokuju infekciju.

Literatura

1. Kirketerp-Møller K, Jenson PO, Fazli M i sur. Distribution, organization, and ecology of bacteria in chronic wounds. *J Clin Microbiol* 2008;46:2717-22.
2. Mooney EK, Lippitt C, Friedman J. Safety and efficacy report – silver dressings. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:666–9.
3. Cutting KF, White RJ, Hoekstra H. Topical silver-impregnated dressings and the importance of the dressing technology. *International Wound J* 2009;6:396-402.
4. White RJ. An historical overview of the use of silver in wound management. U White RJ, ur. *The silver book*. Dinton: Quay Books; 2003:59-68.

5. Newman GR, Walker M, Hobot J, Bowler P. Visualisation of bacterial sequestration and bactericidal activity within hydrating hydrofibre dressings. *Biomaterials* 2005;27:1129–39.
6. Walker M, Parsons D. Hydrofiber technology: its role in exudate management. *Wounds UK* 2010; 6:31-8.
7. Percival SL, Bowler P, Woods EJ. Assesing the effect of an antimicromial wound dressing on biofilm. *Wound Repair* 2008;16:52-7.
8. Kim J, Pitts B, Stewart PS, Camper A, Yoon J. Comparasion of the antimicrobial effects of chlorine, silver ion, and tobramycin on biofilm. *Antimicrob Agent Chemother* 2008;52:1446-5.
9. Kucišec Tepeš N. Značenje infekcije kronične rane. *Acta Med Croat* 2011;65:87-94.
10. Metcalf DG, Bowler PG, Hurlow J. Safe bioburden managment. A clinical algorrithm for wound biofilm identification. *J Wound Care* 2014;23:137-42.
11. Davis SC, Ricotti C, Cazzaniga A i sur. Microscopic and physiologic evidence for biofilm-associated wound colonization in vivo. *Wound Repair Regen* 2008;182:6482-9.
12. Wolcott RD, Rhoads DD, Bennett ME i sur. Chronic wounds and the biofil paradigm. *J Wound Care* 2010;19:45-53.

POVEZANOST „AMOKSICILINSKOG OSIPA“ TIJEKOM LIJEČENJA AKUTNE RESPIRATORNE INFEKCIJE I INFEKCIOZNE MONONUKLEOZE - PRIKAZ SLUČAJA

THE CONNECTION BETWEEN “AMOXICILLIN RASH” IN TREATED ACUTE RESPIRATORY INFECTION AND INFECTIOUS MONONUCLEOSIS - CASE REPORT

Marijana Borotha,¹ Irena Matijašec,² Danijela Kužić Terzić,³ Suzana Kumbrija⁴

Sažetak

Akutne respiratorne infekcije (ARI) su najčešće infekcije u čovjeka. Respiratori virusi su odgovorni za više od 85% akutnih respiratornih infekcija. No unatoč tome, ARI su i najčešći razlog za propisivanje antibiotika. Liječnik se ponekad odlučuje za liječenje antibiotikom tijekom akutne respiratorne infekcije zbog nemogućnosti brzog i točnog etiološkog dijagnosticiranja, a radi sumnje na bakterijskog uzročnika, ili zbog sumnje na bakterijsku superinfekciju. Posljedica je neodgovarajuće, često nepotrebno, neracionalno i neučinkovito liječenje. Kao neželjene posljedice takvog liječenja, mogu se javiti nuspojave, među kojima je najčešći osip.

Prikazali smo slučaj 2,5 godišnje pacijentice sa amoksicilinskim osipom u sklopu infekcije Epstein - Barr virusom. Patogeneza pojave osipa prilikom liječenja amoksicilinom u pacijentata oboljelih od infekciozne mononukleoze nije do kraja razjašnjena. Stoga smo pretraživanjem baze podataka na PubMed-u prema ključnim riječima amoksicilin, osip, infektivna mononukleoza, pokušali pronaći dokaze o incidenciji i uzrocima amoksicilinom induciranoj egzantema tijekom liječenja akutne infekcije gornjih dišnih putova kod bolesnika sa serološki dokazanom akutnom infektivnom mononukleoizom.

Ključne riječi: amoksicilin, osip, infekciozna mononukleoza

¹ DZ Zagreb Zapad

² DZ Varaždinske županije

³ DZ Zagreb Zapad

⁴ Specijalistička ordinacija obiteljske medicine "dr. Suzana Kumbrija", Zagreb
Kontakt: mavavid@yahoo.com

Summary

Acute respiratory infections (ARI) are the most common infections in humans. More than 85% of ARIs are caused by respiratory viruses. However, ARI are also the most common reasons for prescribing antibiotics. Many physicians prescribe antibiotics for ARI because of the lack of rapid and reliable test when bacterial pathogens or bacterial superinfection is suspected, resulting in inadequate, unnecessary and ineffective treatment; side effects may occur, and the most common among them is rash.

We report a case of a two-year-old child with amoxicillin rash within EBV (Epstein-Barr virus) infection. The exact mechanism of the rash, following amoxicillin intake during infectious mononucleosis has not been elucidated. After literature research of the PubMed database for the key words amoxicillin, rash, and infectious mononucleosis, we have tried to find evidence of the incidence and causes of amoxicillin-induced exanthema during the treatment of acute upper respiratory tract infection in patients with serologically proven acute infectious mononucleosis.

Keywords: amoxicillin, rash, infectious mononucleosis

Uvod

Cilj ovog rada bio je pretraživanjem literature pronaći dokaze o incidenciji i uzrocima amoksicilinom induciranoj egzantemu tijekom liječenja akutne infekcije gornjih dišnih putova kod bolesnika sa serološki dokazanom akutnom infektivnom mononukleozom.

Pretraživale smo PubMed bazu prema ključnim riječima amoksicilin, osip, infektivna mononukleoza.

Prikazali smo slučaj 2,5 godišnje pacijentice s amoksicilinskim osipom u sklopu infekcije Epstein- Barr virusom (EBV). Akutne respiratorne infekcije (ARI) su najčešće infekcije u čovjeka, te su i najčešće bolesti uopće. Odrasli čovjek oboli od ARI 3 do 5 puta godišnje, dok djeca nešto češće, u prosjeku 4 do 7 puta. U 2016. godini, broj utvrđenih bolesti i stanja zabilježenih u djelatnosti opće/obiteljske medicine iznosi 9.955.023 ili 1% manje u odnosu na 2015. godinu. Na prvom su mjestu bolesti dišnog sustava (1.534.936 ili 15,4% ukupnog broja utvrđenih bolesti i stanja) (1). Respiratori virusi su odgovorni za više od 85% akutnih respiratornih infekcija. No, unatoč tome, ARI su i najčešći razlog za propisivanje antibiotika. Primjeniti ili ne primjeniti antibiotik pri akutnoj upali gornjih dišnih putova jedna je od najčešćih dilema svakodnevne prakse suvremene medicine. Liječnik se ponekad odlučuje za liječenje antibiotikom tijekom akutne respiratorne infekcije zbog nemogućnosti brzog i točnog etiološkog dijagnosticiranja, a radi sumnje na bakterijskog uzročnika, ili zbog sumnje na bakterijsku supreinfekciju. To često može biti nepotrebno i neučinkovito ako se radi o virusnim respiratornim infekcijama, a uz to posljedica takvog liječenja može biti i pojava nuspojava, među kojima i osipa.

Osip uz ampicilin/amoksicilin nije uvijek znak preosjetljivosti na sam lijek i uglavnom se pojavljuje u bolesnika s mononukleozom, kroničnom limfatičnom leukemijom

i HIV-infekcijom (2). Primjena penicilina i tetraciklina također se povezuje sa pojmom sličnih osipa, no s mnogo manjom učestalošću. I u drugim virusnim infekcijama kod primjene ampicilina pojavljuje se osip kao u infekciji citomegalovirusom, egzantem nakon primjene trimetoprim-sulfmetaksazona u infekciji HIV-om (3).

Akutnu infekciovnu mononukleozu (AIM) uzrokuje EBV, humani herpes virus, kojim je do odrasle dobi inficirano više od 95% ljudske populacije (4). U prodromalnoj fazi javljaju se simptomi poput subfebriliteta, opće slabosti, artralgije i mijalgije, baš kao i u bilo kojoj akutnoj infekciji gornjih dišnih putova. U djece infekcija često prolazi asimptomatski, a u adolescenata i mladih odraslih se radi o dobroćudnoj, samolimitirajućoj, limfoproliferativnoj bolesti koja se ispoljava trijasom simptoma: vrućicom, tonzilofaringitisom (ponekad pseudomembranoznom anginom) i cervicalnom limfadenopatijom. U kompletnoj krvnoj slici ističe se apsolutna limfocitoza uz pojavu atipičnih limfocita u diferencijalnoj krvnoj slici, a oko 80% bolesnika ima biokemijske pokazatelje oštećenja jetrenih stanica. Također se javljaju umor i hepatosplenomegalija. Tijekom AIM ponekad se javlja osip, koji može biti makulo-papulozan, petehijalan, skarlatiniforman, urtikarijski ili u težim slučajevima eritrodermija ili *erythema multiforme*. Pojavljuje se u 4-13% oboljelih (3-7).

Dijagnoza AIM postavlja se klinički, a potvrđuje serološki. U diferencijalno-dijagnostičkom smislu ova virusna infekcija, do konačne serološke potvrde, može stvarati problem kod bolesnika sa simptomima akutne infekcije gornjih dišnih putova u ordinaciji obiteljske medicine kada liječnik odlučuje empirijski ordinirati antibiotik sumnjajući na bakterijsku infekciju. Naime, antibiotici ne djeluju na tijek infekcione mononukleoze, a ako se iz brisa ždrijela kulturom izolira velik broj kolonija beta-hemolitičkog streptokoka grupe A, kao znak sekundarne bakterijske infekcije, onda se preporučuje u terapiju uvesti benzatin-fenoksimetilpenicilin (3,5,7). Diferencijalno-dijagnostički također valja razmišljati i o malignim limfoproliferativnim bolestima. Među infektivnim bolestima valja razlučiti slične kliničke sindrome uzrokovane beta-hemolitičkim streptokokom, citomegalovirusom, adenovirusima, toksoplazmom, parvovirusom B19, virusima hepatitisa A, B, C te akutnom HIV infekcijom. Od neinfektivnih, nemalignih bolesti akutni alergijski poremećaj poput serumske bolesti ili juvenilnog reumatoidnog artritisa mogu stvarati diferencijalno dijagnostičke poteškoće (8).

Amino-penicilinima (ampicilin, amoksicilin) inducirani egzantem tijekom AIM se prvi puta opisuje tijekom šezdesetih godina 20. stoljeća, s incidencijom od 70-100%. Kasnijih godina incidencija nije revidirana. U studiji 2002. opisuje se incidencija 27-69% u odraslih, te 100% u djece (3,4,7,9,10). „Ampicilinski/amoksicilinski osip“ je generaliziran makulo-papulozan, kod djece najčešće morbiliforman, osip koji zahvaća lice i vrat, trup, ekstremitete, te povremeno i dlanove i tabane (slika 1.). Posljedica je produkcije heterofilnih protutijela na antibiotske haptene (8). Radi se o odgođenoj

reakciji na amino-peniciline, s pojavnosću od 7 do 10 dana od početka terapije antibiotikom (3-6,9,11).

Patogeneza pojave makulo-papuloznog egzantema nakon uzimanja amino-penicilina u bolesnika s AIM nije posve razjašnjena. Nejasno je radi li se o alergijskoj reakciji na lijekove, osipu tijekom virusne infekcije ili privremenoj hiperergijskoj na lijekove tijekom virusne infekcije (4,6-9). Renn i Straff nakon provedene studije zaključuju da se tijekom infekcije mononukleozom može razviti prava alergijska osjetljivost na amoksicilin i ampicilin. Postoje dva mehanizma koji objašnjavaju odgovor imunološkog sustava na lijek tijekom virusne infekcije. Usljed promjene antigenske ekspresije lijeka, dolazi do promijene u ekspresiji enzima uključenih u metabolizam lijeka. Drugi mehanizam se odnosi na promjenjenu imunološku regulaciju (3). Postoji nekoliko mehanizama kojima bi se mogla objasniti uvriježena činjenica da infekcija virusom povećava rizik za razvoj alergijske reakcije na propisani lijek. Thomson i Carroll u svojoj studiji navode kako je virusna infekcija okidač za razvoj sekundarne preosjetljivosti na antibiotike. Tijekom AIM dolazi do proliferacije aktiviranih CD8+ T-limfocita koji oslobođaju citokine, interferon-γ i interleukin-2. INF-gama inhibira rast Th2-limfocita koji oslobođaju interleukin-10. Zbog pada aktivnosti interleukina-10 dolazi do smanjenja imunološke tolerancije na određene antigene, a smanjenjem njegove produkcije dolazi do proliferacije Th1-limfocita koji su odgovorni za razvoj kasne reakcije preosjetljivosti (7).



Slika 1. Ampicilinski osip

Dostupno na: <https://www.emedicalpictures.com/2017/12/amoxicillin-rash-pictures.html>.

Prikaz slučaja

Djevojčica R.R., u dobi od 2 godine i 7 mjeseci, iz Zagreba, u pratinji oca, upućena je od nadležnog pedijatra na pregled infektologu u Kliniku za zarazne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu radi generaliziranog makulopapuloznog osipa. Djevojčica je radi febriliteta do $39,6^{\circ}\text{C}$, od pedijatra, prvotno liječena simptomatski, no budući da je i dalje bila febrilna, uz kašalj i anginu u terapiju je 6. dan bolesti uveden koamoksiklav sirup. S obzirom da je i dalje bila febrilna 9. dan bolesti se nastavlja se terapija amoksicilinom. Djevojčica je također otežano disala na nos, imala je i desnostranu uhobolju. Iz laboratorijskih nalaza: L 21.4, ly 84% E 5.26, Trc 149. Dvanaestog dana bolesti izbjiga ružičasti konfluirajući, generalizirani makulo-papulozni osip, koji ne svrbi i blijedi na pritisak, pretežito po obrazima, trupu i ekstremitetima. Tada je i prvi puta pregledana u Infektološkoj klinici, kada se klinički postavi sumnja na „amoksicilinski osip“ tijekom infekciozne mononukleoze. U statusu: ždrijelo blaže hiperemično, tonzile uvećane, bez eksudata, povećani limfni čvorovi vrata do 1,5 cm, hepatosplenomegalija. Iz učinjenih laboratorijskih nalaza izdvajamo E 5.07, Hb 128, HCt 0.8, MCV 75, Trc 254, L 17.6, neutro 17.4, ly 63.3, mono 16,7, eoz 1.9, bazo 0.7. Djevojčica je neposredno prije bolesti bila zdrava, pohađala je vrtić. Dotad nije teže bolovala, u jednom navratu je imala ataku febrilnih konvulzija. Redovito je cijepljena. Alergije nije imala. Iz terapije se isključi antibiotic, primjeni se Solu Medrol 20 mg i.m., te pp kod kuće Rinolan sirup 5 ml. Učine se serološke pretrage na EBV i CMV. Na kontrolnom pregledu djevojčica je afebrilna, bez novih simptoma. Osip je i dalje prisutan, ali u regresiji. Iz kontrolnih nalaza: L 17.6, seg 18, ly 43/reakt.29, mono 8, eoz 1, E 5.07, Hb 128, hct 0.380, Trc 254, AST 58, ALT 103, LDH 592, CRP 5.4. Preporučeno je daljnje mirovanje uz simptomatsko liječenje. Naknadno pristigli rezultati serologije potvrdili su EBV infekciju.

Rasprrava

Općenito je prihvaćena činjenica da je virusna infekcija rizični faktor za razvoj alergijske reakcije na lijekove. Pojava osipa u djece liječene amino-penicilinima tijekom AIM EBV opisuje se u mnogim pedijatrijskim knjigama (4,5). Amino-penicilinima inducirani egzantem se prvi puta opisuje tijekom šezdesetih godina 20.-og stoljeća, s incidencijom od 80 do 100%. Patel i sur., Pullen i sur., te Brown i sur. otkrili su jedinstven fenomen, „ampicilinski osip“, u djece liječene ampicilinom tijekom AIM EBV (12-14).

Amoksicilin je jedan od najpropisivаниjih lijekova, te u 5-10% pacijenata uzrokuje reakciju na koži. Postoje dvije vrste reakcija: makulo-papulozni osip u 2/3 slučajeva te urticarija u 1/3 slučajeva (3). „Ampicilinski osip“ se razlikuje od osipa koji se može razviti tijekom AIM po tome što je generaliziran i zahvaća lica i vrat, trup, ekstremitete te povremeno i dlanove i tabane. Nije pronađena poveznica s antibiotskom dozom, trajanjem antibiotske terapije, zabilježenom pojavom atopije u ranijoj povijesti bolesti

niti ranijom izloženošću penicilinom (4). Patogeneza pojave makulo-papuloznog egzantema nakon uzimanja amino-penicilina u bolesnika s AIM nije posve razjašnjena. Nejasno je radi li se o alergijskoj reakciji na lijekove, osipu tijekom virusne infekcije ili privremenoj hiperalergijskoj reakciji na lijekove tijekom virusne infekcije (4,6-9). Postoje dva mehanizma koji objašnjavaju odgovor imunološkog sustava na lijek tijekom virusne infekcije. Usljed promjene antigenske ekspresije lijeka, dolazi do promijene u ekspresiji enzima uključenih u metabolizam lijeka. Drugi mehanizam se odnosi na promijenjenu imunološku regulaciju (3). Postoji nekoliko mehanizama kojima bi se mogla objasniti uvriježena činjenica da infekcija virusom povećava rizik za razvoj alergijske reakcije na propisani lijek. Thomson i Carroll u svojoj studiji navode kako je virusna infekcija okidač za razvoj sekundarne preosjetljivosti na antibiotike. Tijekom AIM dolazi do proliferacije aktiviranih CD8+ T-limfocita koji oslobađaju citokine, interferon-γ i interleukin-2. INF-gama inhibira rast Th2-limfocita koji oslobađaju interleukin -10. Zbog pada aktivnosti interleukina-10 dolazi do smanjenja imunološke tolerancije na određene antigene. Smanjenjem produkcije interleukina-10 dolazi do proliferacije Th1-limfocita koji su odgovorni za razvoj kasne reakcije preosjetljivosti. Nedostatak aktivnosti interleukina-10 može uzrokovati pojavu reakcije preosjetljivosti na antigene (7).

Dr. Chovel-Sella i sur. su svojom retrospektivnom studijom pokazali da je incidencija osipa mnogo manja nego što je opisivano u ranijim istraživanjima (oko 30%). Studija je provedena na svoj djeci hospitaliziranoj u dva velika tercijarna medicinska centra u Izraelu u razdoblju od 1999. do 2009. godine. Kriterije uključenja je zadovoljilo 238 djece oboljelih od serološki dokazane AIM EBV, od čega je 173 uzimalo antibiotike tijekom infekcije EBV. Osip je bio povezan s uzimanjem lijeka ukoliko se razvio nakon početka uzimanja, te 48 sati po završetku uzimanja antibiotika. Postotak djece koji su uzimali antibiotik i razvili osip bio je 32,9% u usporedbi s 23,1% onih koji su razvili osip a da nisu uzimali antibiotik. Najveća incidencija od 29,5% bila je uz uzimanje amoksicilina (8,5% penicilin, 15,5% amoksicilin+klavulanska kiselina, 15,3% cefalosporini, 9% makrolidi). Pokazalo se također da je u pacijenata koji su uzimali amoksicilin i imali jače otečene submandibularne limfne čvorove, disfagiju i leukocitozu osip bio rjeđi. Manja incidencija pojave osipa na amoksicilin u usporedbi s ampicilinom može se objasniti njegovom boljom apsorpcijom i urinarnom ekskrecijom (4).

Iako većina autora smatra da je amoksicilinski osip tijekom AIM EBV-om prolazan i reverzibilan te da alergološka testiranja nisu potrebna, Jappe je u svom radu dokazao da se ipak u nekim bolesnika razvije pravi, trajni odgođeni tip alergijske reakcije na amino-peniciline, te da bi kod takvih bolesnika trebalo provesti alergološka testiranja. Kod ostalih bolesnika se može raditi tek o prolaznom gubitku tolerancije na lijek. I drugi autori sugeriraju da se radi o alergijskoj reakciji na temelju pozitivnog LTT-a (lymphocytetransformation test), specifičnih IgE antitijela, pozitivnih prick i

patch testova (4,9). S druge strane, neki autori sugeriraju da se radi o toksičnoj etiologiji (15,16).

Renn i Straff nakon provedene studije zaključuju da se tijekom infekcije mononukleozom može razviti prava alergijska osjetljivost na amoksicilin i ampicilin. U studiju 2002. god. uključili su četiri mlada pacijenta (2 žene od 21 godinu i 2 muškarca od 20 i 27 godina) kod kojih je imunološki potvrđena EBV mononukleoza. Pacijenti su razvili generalizirani makulopapulozni osip nakon 7-8 dana od uzimanja amoksicina. Da bi razjasnili da li se radi o pravoj alergijskoj reakciji na lijek ili alergijskoj reakciji potaknutoj virusom učinili su: *in vivo* kožne testove („patch“ test) te *in vitro* LTT test (lymphocytetransformation test) u 4 pacijenta s mononukleozom te u dvije kontrolne grupe. Dvoje pacijenata pokazalo je pozitivnu reakciju na patch test, a jedan negativnu. Kod četvorice pacijenata nisu pronađena specifična IgE protutijela za amoksicilin. Kod trojice pacijenata pronađena je povišena proliferacija T-limfocita nakon inkubacije s amoksicilinom i ampicilinom. Kod kontrolnih grupa nije došlo do proliferacije limfocita na testirane lijekove. U ovoj studiji *in vitro* testovi su potvrdili rezultate kožnih testova. Jedino kod pacijenta s negativnim kožnim testovima nije pronađena proliferacija T-limfocita nakon dodavanja amoksicilina. Kod njega se kožna reakcija može objasniti kao virusom inducirana, no nije se mogla dokazati. Ova studija pokazuje kako se pojava svakoga osipa mora razjasniti te je potrebno učiniti dodatna alergološka testiranja koja ne ugrožavaju zdravlje pacijenta (3).

Onody-Nagy i suradnici su istraživali osjetljivost na antibiotike u 10 mlađih odralih bolesnika (srednja dob 22,9) oboljelih od serološki dokazane IMN kod kojih se pojavio generalizirani makulopapulozan osip. Svim bolesnicima je bila ordinirana antibiotska terapija amoksicilinom i klavulanskom kiselinom prije izbijanja osipa. Kod dvoje bolesnika je još uz navedenu terapiju bio ordiniran klaritromicin ili cefiksim. U svih 10 bolesnika provedeno je *in vitro* testiranje (LTT-lymphocytetransformation test) 1 do 1,5 mjesec nakon pojave egzantema. Nije bilo proliferacije T-limfocita nakon inkubacije s amoksicilinom i klavulanskom kiselinom, te je bio jedan pozitivan odgovor nakon inkubacije s cefiksimom. Kod 6 bolesnika je potom provedeno *in vivo* testiranje (prick test, intradermalni test, patch test). Prick test je kod svih bolesnika bio negativan. Intradermalni test je bio pozitivan kod 4 bolesnika. Patch test je bio proveden nakon negativnog prick i intradermalnog testa i bio je negativan kod dva preostala bolesnika. Budući da je *in vivo* testiranje provedeno 6 mjeseci nakon nestanka egzantema, zaključuje se da se kod ovih 4 bolesnika razvila prava osjetljivost na antibiotike, a ne tek prolazna odgođena Th1-limfocitna reakcija preosjetljivost. Prema preporukama vezanim uz alergije na lijekove, kod pozitivnih kožnih testova na beta-laktamske antibiotike, nije potrebno provoditi provokacijsko testiranje (6).

Zaključak

Pretraživanjem literature se može zaključiti da je incidencija pojave amoksicilinom induciranog egzantema tijekom AIM uzrokovane EBV značajno manja nego li se ranije smatralo. Patogeneza pojave makulopapuloznog egzantema nakon uzimanja amino-penicilina u bolesnika s AIM nije posve razjašnjena. Nejasno je radi li se o alergijskoj reakciji na lijekove, osipu tijekom virusne infekcije ili privremenoj hiperergijskoj reakciji na lijekove tijekom virusne infekcije.

U slučaju pojave generaliziranog makulo-papuloznog/morbilliformnog osipa kod djece, adolescenata i mlađih odraslih osoba koji su liječeni amoksicilinom zbog akutne infekcije gornjih dišnih putova, morali bismo razmotriti i postojanje akutne infekcije EBV. Postoje dokazi da bi pojava „ampicilinskog/amoksicilinskog“ osipa tijekom akutne infekcione mononukleoze mogla značiti razvoj prave alergijske reakcije na amino-peniciline.

Pojavu svakoga osipa potrebno je razjasniti i eventualno učiniti dodatna alergološka testiranja koja ne ugrožavaju zdravlje pacijenta.

Literatura

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2016. godinu. Stevanović R, Capak K, Brkić K. ur.[Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2017.[pristupljeno 15.03.2018.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/01/ljetopis_2016_I.pdf.
2. Francetić I, Makar-Aušperger K, Baršić B, Begovac J, Lovrić Z. Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija. U:Francetić I i sur, ur. Farmakoterapijski priručnik. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada;2015:390-1.
3. Renn CN, Straff W, Dorfmuller A, Al-Masaoudi T, Merk HF, Sachs B. Amoxicillin-induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug-specific lymphocyte reactivity. Br J Dermatol 2002;147:1166-70.
4. Chovel-Sella A, Tov AB, Lahav E, Mor O, Rudich H, Paret G, i sur. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. Pediatrics 2013;131:1424-27.
5. Kačić M, Mardešić D. Virusne bolesti. U: Mardešić D i sur., ur. Pedijatrija. 7. izd. Zagreb: Školska knjiga;2003:520-22.
6. Onodi-Nagy K, Kinyo A, Meszes A, Garaczi E, Kemeny L, Bata-Csorgo Z. Amoxicillin rash in patients with infectious mononucleosis: evidence of true drug sensitization. Allergy Asthma Clin Immunol. 2015;11:1 doi 10.1186/1710-1492-11-1.
7. Thompson DF, Ramos CI. A Review of Antibiotic-Induced Rash in Patients With Infectious Mononucleosis, Ann Pharmacother 2017;51:154-62.
8. Vince A, Božinović D. Virusne infekcije. U: Vrhovac B i sur, ur. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008:1490-3.

9. Jappe U. Amoxicillin-induced exanthema in patients with infectious mononucleosis: allergy or transient immunostimulation? *Allergy* 2007;62:1474-75.
10. Leung AKC, Rafaat M. Eruption associated with amoxicillin in a patient with infectious mononucleosis. *Int J Dermatol* 2003;42:553-5.
11. Fox R, Ghedia R, Nash R. Amoxicillin-associated rash in glandular fever. *BMJ Case Rep* 2015 doi:10.1136/bcr-2015-211622.
12. Patel BM. Skin rash with infectious mononucleosis and ampicillin. *Pediatrics*. 1967;40:910-1.
13. Pullen H, Wright N, Murdoch JM. Hypersensitivity reactions to antibacterial drugs in infectious mononucleosis. *Lancet* 1967;2:1176-78.
14. Brown GL, Kanwar BS. Drug rashes in glandular fever. *Lancet* 1967;2(7531):1418.
15. Nazareth I, Mortimer P, McKendrick GD. Ampicillin sensitivity in infectious mononucleosis-temporary or permanent? *Scand J Infect Dis* 1972;4:229-30.
16. Bierman CW, Pierson WE, Zeitz SJ, Hoffman LS, VanArsdel PP Jr. Reactions associated with ampicillin therapy. *JAMA* 1972;220:1098-100.

INFJEKTIVNA MONONUKLEOZA U ORDINACIJI OBITELJSKE MEDICINE

INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN THE FAMILY MEDICINE PRACTICE

Zorica Jurić,¹ Dubravka Bačić²

Sažetak

Infektivna mononukleoza je akutna infektivna bolest retikuloendotelnog i limfatičnog sustava. Infekcija Epstein-Barr virusom (EBV) je sveprisutna i to obično kao subklinička infekcija u mlađe djece pa je 50% djece seropozitivno do 5 godine života. Drugo razdoblje serokonverzije javlja se u ranoj odrasloj dobi (15-25 godina) i tada se infekcija češće i klinički ispoljava slikom infektivne mononukleoze. Epitelne stanice orofarinksu su ulazno mjesto EBV infekcije. Inficira B limfocite, a klinički simptomi su rezultat snažnog upalnog odgovora T limfocita i NK stanica. Vrućica, grlobolja i limfadenopatija su klasična trijada mononukleoze. Akutne komplikacije infekcije su ruptura slezene, neurološki sindromi i opstrukcija dišnog puta. Komplikacije kronične infekcije su vlasasta leukoplakija, limfom B stanica, limfom NK stanica, adenokarcinom želuca i leiomiosarkom. U radu je prikazana pacijentica u dobi od 19 godina s visokom temperaturom, grloboljom, te općim lošim stanjem uz povećanje angularnih limfnih čvorova. Dobiveni laboratorijski nalaz limfocitoze s atipičnim limfocitima i leukocitozom te oštećenjem jetrenog parenhima upućivali su s velikom vjerojatnošću na infektivnu mononukleozu. Serološki nalaz pozitivnih IgM i IgG protutijela na virusni kapsidni antigen (VCA-EBV), te negativan nalaz protutijela na virusni nuklearni antigen (EBNA-EBV) uz negativnu serologiju na CMV dokazana je akutna mononukleoza. Više od 90% slučajeva infektivne mononukleoze je bezopasno i nekomplikirano, a liječenje je simptomatsko. Mirovanje je obavezno prva 4 tjedna od početka bolesti, prvenstveno zbog izbjegavanja komplikacija kao što je prsnuće slezene. Liječnik obiteljske medicine prvi je u dijagnosticiranju akutnih infektivnih bolesti, ali je važno naglasiti da u svojoj ordinaciji prati tijek bolesti te pravovremeno svojim znanjem i vještinama može spriječiti niz nepovoljnih ishoda.

Ključne riječi: infektivna mononukleoza, Epstein-Barr virus

¹ DZ Splitsko-dalmatinske županije

² Specijalistička ordinacija obiteljske medicine „dr. Dubravka Bačić“, Split
Kontakt: zoricavranicjuric@gmail.com

Summary

Infectious mononucleosis (also known as glandular fever) is an acute infective disease of the reticuloendothelial and lymphatic system. It is caused by Epstein-Barr virus (EBV) and is all common, usually occurring as subclinical infection in younger children. About 50% of children are seropositive till their 5th year of life, while second period of seroconversion occurs from the age of 15-25 years. In this later period, EBV infection is clinically mostly manifested as infectious mononucleosis. Epithelial cells of the oropharynx are portals for EBV infection. The virus infects B lymphocytes, and clinical manifestations result from inflammatory response of T lymphocytes and NK cells. Fever, sore throat and lymphadenopathy are classic triad of mononucleosis. Acute complications include splenic rupture, neurologic syndrome and respiratory system obstruction. Complications of chronic infections are hairy leukoplakia, B cells lymphoma, NK cells lymphoma, gastric adenocarcinoma and leiomyosarcoma. In this case report we present a 19 year old female patient with high fever, sore throat, and general illness with angular lymphadenopathy. The laboratory results of atypical lymphocytosis and parenchymal liver damage pointed with high probability to infectious mononucleosis, while positive IgM and IgG antibodies to viral capsid antigen (VCA-EBV), and negative antibodies against viral nuclear antigen (EBNA-EBV); negative IgM and IgG to CMV definitely confirm that it was a case of acute EBV infection. More than 90% of infectious mononucleosis cases are harmless, with no complications, and treatment is symptomatic. However, any physical strain in a period of at least 4 weeks from should be avoided, primarily to prevent complications, such as splenic rupture. GP is in the first line to diagnose acute infective diseases, and responsible for progress monitoring and preclusion of unfavourable outcomes.

Keywords: *infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus*

Uvod

Infektivna mononuleoza (IMN) ili „žljezdana groznica“, poznata i kao „bolest poljupca“, je akutna infektivna bolest retikuloendotelnog i limfatičnog sustava. Klinički je obilježena febrilnim stanjem, generaliziranim limfadenitisom, povećanjem slezene i jetre, te vrlo često pojmom angine. U krvnoj slici karakteristična je pojava absolutne limfocitoze uz atipične limfocite, leukocitoze, te pojava heterofilnih protutijela (testovi aglutinacije) i specifičnih protutijela na Epstein-Barr virus (EBV) u serumu bolesnika (metoda indirektna imunoflorescencija, PCR od eng. polymerase chain reaction).

Bolest je prvi opisao Pfeiffer (1889.), nazvana je „žljezdana groznica“, poznata i kao „bolest poljupca“. Etiologija bolesti razjašnjena je tek 1967. godine kad je utvrđeno da se u krvi bolesnika s IMN stvaraju antitijela prema već 1965. god. otkrivenom virusu, koji je po svojim pronalazačima nazvan Epstein-Barrov virus iz porodice herpes virusa (1).

Infekcija EBV je sveprisutna i to obično kao subklinička infekcija u mlađe djece; 50% djece seropozitivno je do 5 godine života, češće prisutno u zemljama u razvoju; dok se drugo razdoblje serokonverzije javlja u ranoj odrasloj dobi (15-25 godina) u ekonomski razvijenijim zemljama. U toj životnoj dobi infekcija EBV se češće i klinički

ispoljava slikom IMN. Među odraslim osobama 90-95% ima serološke dokaze o prijašnjoj infekciji. EBV se prvenstveno prenosi preko orofaringealnog sekreta iako do prijenosa može doći preko transfuzije krvi, presađivanja solidnih organa ili koštane srži. Nakon infekcije, zadržan u epitelu orofarINKSA može se izlučivati slinom kod asimptomatskih osoba kao izvor zaraze za neimune (1,2).

Epitelne stanice orofarINKSA su ulazno mjesto EBV infekcija. EBV prodire u limfocite B putem njihovih CD21 receptora pa se unutar 18-24 sata EBV antigeni mogu otkriti/naći u jezgrama limfocita. Znakovi i simptomi IMN rezultat su viremije, množenja virusa i imunosnog odgovora domaćina na virusne antigene. Inficirani limfociti B šire infekciju retikuloendotelnim sustavom (npr. jetrom, slezenom i perifernim limfnim čvorovima). EBV infekcije limfocita B rezultiraju humoralnim (plazma stanice) i staničnim odgovorom na virus. Kao i s mnogim drugim virusnim infekcijama, odgovor T-limfocita esencijalan je za kontrolu EBV infekcije; prirodnoubilačke stanice (NK) i predominantno CD8 citotoksični limfociti T kontroliraju proliferaciju limfocita B inficiranih EBV virusom. Limfocite B koji proizvode cijele virione ubija na virus usmjerena citoliza, dok inficirane limfocite B koji ne proizvode cijele virione ubijaju citotoksični limfociti T koji kontroliraju njihovu proliferaciju. Limfocitoza povezana s infektivnom mononukleozom uzrokovana je povećanjem cirkulirajućih aktiviranih-reaktivnih limfocita T i B (također poznatih kao Downeyeve stanice zbog njihove atipične prisutnosti u perifernoj krvi) (3). Nakon rezolucije primarne infekcije, EBV ostaje doživotno prisutan kao latentna infekcija B stanica i kao litička infekcija u orofarINKSU. Perzistentnu infekciju nadzire za virus specifičan imunski odgovor i većina ljudi nema simptome, što nije slučaj kod imunokompromitiranih (HIV, prirođene imunodeficijencije) kod kojih se nekontrolirana infekcija orofarINKSA manifestira kao vlasasta leukoplakija. Trajna latentna EBV infekcija kod imunokompromitiranih povezana je s razvojem Burkittovaog limfoma, nazofaringealnog karcinoma, određenih tipova Hodgkinove bolesti, želučanog adenokarcinoma te leiomiosarkoma (2).

Klinička slika očituje se povišenom temperaturom, grloboljom, osjećajem slabosti i limfadenopatijom. Obično se najprije pojavljuje umor koji traje do tjedan dana ili dulje. Inkubacija iznosi 30 do 50 dana. Limfadenopatija je obično simetrična, mogu biti zahvaćeni bilo koji limfni čvorovi, a najčešće su to prednji i stražnji cervikalni. Obično nisu međusobno srasli, te su čvrsto elastične konzistencije, na pritisak lagano osjetljivi. Kod IMN mogu biti povećani traheobronhalni limfni čvorovi što može izazvati pojavu kašla, te mezenterijalni limfni čvorovi što može izazvati gastrointestinalnu simptomatologiju, prvenstveno oponašajući akutni apendicitis. Nekad je limfadenopatija jedini simptom bolesti. Splenomegalija se pojavljuje u oko polovice bolesnika, a najizraženija je u drugom i trećem tjednu bolesti. Slezena je obično palpabilna samo rubom. Također može postojati blaža hepatomegalija s osjetljivosti jetre na perkusiju. Rjeđe se pojavljuju makulopapulozni osip, žutica, periorbitalni edemi i

enantem nepca. Faringitis može biti težak, uz izraženu grlobolju, s eksudatom te može nalikovati streptokoknoj angini. Dijagnostički je važan nesrazmjer između relativno malog nalaza u ždrijelu prema jako izraženom regionalnom limfadenitisu. Angina koja se često javlja u tijeku infektivne mononukleoze posljedica je sekundarne bakterijske infekcije (β -hemolitičnim streptokokom grupe A, zlatnim stafilokokom, fuziformnim bacilima i spirohetama), te se u pravilu javlja tek nakon limfadenopatije. Temperatura je obično najviša popodne i navečer, kreće se oko $39,5^{\circ}\text{C}$, premda može doseći i $40,5^{\circ}\text{C}$, a traje desetak dana, katkad i dulje. S padom temperature nestaje i faringitis te drugi opći simptomi bolesti. Međutim, limfnii čvorovi, slezene i jetra smanjuju se vrlo polako u tijeku nekoliko tjedana ili mjeseci. Prosječno bolest traje oko 6 tjedana. Nisu uvijek prisutni svi ovi simptomi. Anginozni oblik je najčešći, potom glandularni oblik kod kojeg se nalazi samo povećanje limfnih čvorova, jetre i slezene. Kad umor i vrućica dominiraju kliničkom slikom zajedno s povećanjem slezene, govorimo o tifoidnom obliku bolesti i tada oporavak može trajati dulje (1,4).

Komplikacije koje se mogu javiti uvjetovane su intenzivnim upalnim procesima u okviru temeljne sustavne infekcije. Neurološke komplikacije su: encefalitis (obično benigni), konvulzije, Guillain–Barréov sindrom, periferna neuropatija, aseptični meninitis, mijelitis, pareze moždanih živaca i psihoz. Hematološke komplikacije obično su prolazne i prolaze spontano. Od hematoloških komplikacija moguća je se granulocitopenija, trombocitopenija i hemolitična anemija. Hemolitična anemija je obično posljedica proizvodnje hladnih aglutinina IgM klase. Na plućima se može razviti intersticijalska pneumonija, a intersticijski infiltrati na plućima vide se na radiogramima većinom u djece i uglavnom su asimptomatski. Na srcu se može razviti miokarditis. Ruptura slezene je po život opasna komplikacija. Infiltracija monuklearima dovodi do nestanka čvrstoće i elastičnosti organa što uzrokuje povećanje slezene i napetost kapsule, koji su najizraženiji 10 do 21 dan nakon početka bolesti. U tom periodu se i događaju rupture pa i blaža trauma kao npr. napinjanje, napor, jači pritisak je može uzrokovati. Ruptura se javlja rijetko, u približno 0,1% slučajeva, a u polovice bolesnika je spontana. Ruptura je obično bolna, no nekad uzrokuje hipotenziju bez bolova. Istraživanja su pokazala da je sam fizikalni pregled slabo osjetljiv način otkrivanja splenomegalije (17%), a utvrđeno je da su svi bolesnici prvih 20 dana bolesti imali splenomegaliju, te da težina laboratorijskih nalaza ne korelira s povećanjem slezene. Stoga je potrebno savjetovati mirovanje i izbjegavanje svega što povećava tlak u trbušnoj šupljini tijekom minimalno 4 tjedna. U dišnom sustavu osobito kod težih anginoznih oblika bolesti, komplikacija je opstrukcija gornjih dišnih putova zbog faringealne ili paratrahealne limfadenopatije gdje pomaže primjena kortikosteroida. Hepatitis, jetrene komplikacije uključuju porast aminotransferaza (oko 2-3 puta iznad normale, povratak na normalu za 3-4 tjedna), što se nađe u oko 95% bolesnika. Ako se pojavi žutica ili značajniji porast transaminaza treba tragati i za drugim uzrocima (1,2,4).

Dijagnoza IMN temelji se na kliničkoj slici i laboratorijskim testovima. U laboratorijskoj dijagnozi obično se koriste kompletna krvna slika i test heterofilnih protutijela. Leukocitoza se obično kreće oko 12-15 10⁹/L dok limfocitoza sa morfološki promijenjenim limfocitima može činiti i do 80% svih leukocita, s bar 20% reaktivnih ili tzv. atipičnih limfocita. Ovi reaktivni limfociti javljaju se krajem prvog tjedna bolesti, najviši broj im je oko 14. dana, zatim postupno padaju, a limfocitoza se zadržava nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci. Iako pojedini limfociti mogu izgledati maligno promijenjeni, populacija je heterogena što je iznimka kod leukemije (1,4). Laboratorijska potvrda EBV infekcije kao i konačna dijagnoza postiže se prvenstveno serološkim testovima. Heterofilna protutijela se dokazuju različitim testovima aglutinacije (Paul-Bunnell-Davidsohn test, monospot test). Pozitivna su u samo 50% bolesnika <5 godina, ali i u 90% adolescenata i odraslih s primarnom EBV infekcijom. Titar i osjetljivost heterofilnih protutijela raste tijekom drugog i trećeg tjedna bolesti. Stoga, ako je dijagnoza vjerovatna a test negativan, treba ga ponoviti za 7-10 dana. Ako je test i dalje negativan, i u djece ≤4 godine, u kojih heterofilna protutijela mogu biti trajno negativna treba serološki dokazati protutijela na EBV. Primarnu EBV infekciju dokazuju IgM protutijela na antigen virusne kapside EBV-a (VCA). Dinamika titra IgM protutijela je specifični i najosjetljiviji pokazatelj akutne infekcije. Ova protutijela nestaju unutar 3 mjeseca od infekcije a istodobno se pojavljuju VCA IgG protutijela koja ostaju doživotno u visokom titru i nisu korisna u razlikovanju akutne od preboljele infekcije, već mogu poslužiti kao indikator proširenosti infekcije EBV u populaciji. Antitijela protiv virusnog nuklearnog antiga (EBNA) razvijaju se nakon akutne faze bolesti i ostaju doživotno; sama heterofilna protutijela iščezavaju iz krvi bolesnika nakon nekoliko mjeseci (1,4). Utvrđivanjem titra EBV DNK u periferijskoj krvi pomoću PCR prepoznaće se imunosuprimirane bolesnike koji imaju limfom B stanica povezan s EBV-om ili su u riziku od njegovog razvoja. Povećan titar EBV DNK može biti prediktivan za razvoj post-transplastičke limfoproliferativne bolesti (PTLB) (2). U tablici 1. prikazani su serološki nalazi specifični za EBV.

Tablica 1: Serologija specifična za EBV

Stadij EBV bolesti	Heterofilno antitijelo	IgM (AntiVCA) IgG	Anti-EBNA
Akutna EBV mononukleoza	+ ili -	+	+
Prošla EBV mononukleoza	-	-	+

EBV - Epstein-Barr virus; EBNA - EBV nuklearno antitijelo; VCA - viralni kapsidni antigen, anti VCA IgM - imunoglobulin M antitijelo na viralni kapsidni antigen; anti VCA IgG - imunoglobulin G antitijelo na viralni kapsidni antigen

Ako nalaz ne govori za akutnu EBV infekciju, treba uzeti u obzir sindrome slične mononukleozi s negativnim heterofilnim protutijelima, kao što je CMV infekcija. Heterofilna protutijela mogu se dokazati 6-12 mjeseci nakon ozdravljenja. Eksudativni faringitis, cervikalnu limfadenopatiju i vrućicu teško je klinički razlikovati od infekcije β-hemolitičnim streptokokom grupe A; ipak, zahvaćenost stražnjih cervicalnih limfnih čvorova, generalizirana limfadenopatija i hepatosplenomegalija ukazuju na infektivnu mononukleozu, dok je izolacija streptokoka iz orofarinks-a ne isključuje. Citomegalovirus (CMV) može uzrokovati sindrom sličan infektivnoj mononukleoziji, s reaktivnom limfocitozom, hepatosplenomegalijom i hepatitisom, ali obično bez izraženijeg faringitisa. Toksoplazmoza, hepatitis B, rubeola, primarna HIV-infekcija ili nuspojave lijekova mogu uzrokovati kliničku sliku sličnu mononukleazi, ali ih se obično može klinički razlikovati (4).

Liječenje je prvenstveno potporno jer više od 95% bolesnika s infektivnom mononukleozom spontano ozdravi. Od antipireтика savjetuje paracetamol, dok uzimanje antibiotika za mogući bakterijski faringitis treba biti opravdano prema Iskra smjernicama za grlobolju i/ili pozitivnim Strep testom za BHS-A (5) jer se tijekom akutne infektivne mononukleoze često javljaju alergijske reakcije na ampicilin u vidu toksaalergijskog, makulopapuloznog, morbiliformnog, često i hemoragičnog osipa (1). Kortikosteroidi snižavaju temperaturu i skraćuju trajanje općih simptoma, ali nuspojave se mogu javiti i nakon kratkotrajne primjene pa se ne koriste rutinski već su rezervirani kod pojave komplikacija kao što su prijeteća opstrukcija dišnih puteva, trombocitopenija, hemolitička anemija, miokarditis, perikarditis i zahvaćenost SŽS-a. Koristi se kratka primjena 1mg/kg prednisona dnevno s postupnim ukidanjem lijeka tijekom 1 do 2 tjedna. Aciklovor u oralnoj ili i.v. primjeni također se kao i kortikostroidi ne primjenjuju ruinski niti je dokazana njegova učinkovitost. Kod rijetkih komplikiranih slučajeva primarne EBV infekcije i IMN u kojima je bolesnik imuno-suprimiran ili teško bolestan može biti razumno poduzeti liječenje aciklovirom ili ganciklovirom s obzirom da inhibira replikaciju virusa in vitro i in vivo (4).

Većina bolesnika s EBV infekcijom se oporavi bez posljedica i razvije cjeloživotni imunitet. Akutna faza bolesti prolazi u drugom tjednu, ali malaksalost i umor mogu trajati mjesecima; stoga je važno mirovanje te sa pacijentom planirati njegov oporavak (6).

Prikaz bolesnika

Pacijentica M.M. u dobi od 19 godina, studentica se za vrijeme zimskih praznika javila u ordinaciju zbog visoke temperature, grlobolje, te općeg lošeg stanja. Do sada nije teže bolovala. Obiteljska anamneza je neupadna. Pacijentica je dva dana imala povišenu temperaturu do 39,5°C uz glavobolju i slabost te grlobolju. Pri kliničkom pregledu pacijentica je blaže dehidrirana (obložen jezik, turgor kože oslabljen), urednog arterijskog tlaka (RR 130/80 mm Hg puls 85/min). Vratni limfni čvorovi povećani

u svim etažama, do 2 cm; poglavito angularni. Ždrijelo hiperemično, tonzile uvećane bez eksudata, uz blaži enantem u vidu sitnih petehija na mekom nepcu. Trbuš mekan, bezbolan na palpaciju, jetra se palpira za 2 cm ispod rebernog luka, slezena palpabilna samo rubom. Postavljam radnu dijagnozu: Lymphadenitis in obs. Pacijentica je upućena u laboratorij da se uradi kompletna krvna slika (KKS), diferencijalna krvna slika (DKS), jetrene transaminaze (AST, ALT, GGT), glukoza u krvi (GUK), C-reaktivni protein (CRP) i urin. Do dolaska laboratorijskih nalaza savjetujem simptomatsko liječenje: pastile za grlobolju, paracetamol za skidanje temperature uz dosta tekućine bogate elektrolitima (juhe, čajevi) te lagatu prehranu. Nakon dva dana pacijentica dolazi na kontrolu. Stanje je bez poboljšanja, temperatura i dalje visoka. Laboratorijski nalazi pokazali su uredne vrijednosti eritrocita (E), hemoglobina (Hgb), hematokrita (Hct), trombocita (Tr) i urina. Leukociti su bili normalnih vrijednosti ($10,7 \times 10^9/L$), a u diferencijalnoj krvnoj slici bilo je 30% segmentiranih neutrofila, 53% limfocita, 11% atipičnih limfocita, 3% monocita, 1% eozinofila. Vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT) su bile povišene (AST 180 U/L, ALT 213 U/L).

Postavljena je dijagnoza IMN jer je laboratorijski nalaz leukocitoze i limfocitoze s atipičnim limfocitima, te oštećenje jetrenog parenhima u febrilnog bolesnika s povećanim limfnim čvorovima upućivalo su, s velikom vjerojatnošću na infektivnu mononukleozu.

Uz daljnju simptomatsku terapiju pacijentici savjetujem obvezno mirovanje kroz sljedeća 2 tjedna, kako se ne bi razvile komplikacije.

Izdajem uputnicu za Medicinsku mikrobiologiju za vađenje krvi kako bi se napravila serologija (ELISA test) na EBV i CMV koji može uzrokovati sindrom sličan IMN ali obično bez izraženijeg faringitisa.

Nakon tjedan dana pristigli nalaz serološkog testa na EBV potvrđuje akutnu Epstein-Barr virusnu infekciju [pozitivan nalaz IgM i IgG protutijela na virusni kapsidni antigen (VCA-EBV), negativan nalaz protutijela na virusni nuklearni antigen (EBNA-EBV); IgM i IgG na CMV negativna]. Dvadesetog dana bolesti ponovili smo laboratorijske testove koji su pokazali značajni pad jetrenih transaminaza AST 90 U/L, ALT 161 U/L. Na kontrolnom pregledu navodi da se osjeća nešto bolje, temperature više nema, ali je jako umorna i slaba.

U statusu nalazim smanjenje vratnih limfnih čvorova, sada veličine do 1cm. na palpaciju malo osjetljivi. Ždrijelo mirno, tonzile nešto uvećanje, enantem na mekom nepcu ne vidim.

Trbuš mekan bezbolan na palpaciju, jetra se palpira za 1 cm ispod desnog rebenog luka, slezenu se ne palpira.

Savjetujem daljnje mirovanje, lagatu dijetetsku ishranu te ponovno kontrolni laboratorij za 2 tjedna u kojem smo dobili potpunu normalizaciju svih laboratorijskih parametara uz uredan status.

No pacijentica se i dalje tuži na umor. Objasnila sam joj da nema razloga za brigu i da je takvo stanje prisutno mjesecima nakon preboljene infektivne mononukleoza za koju je sad već stekla doživotni imunitet. Potrebno je da još neko vrijeme izbjegava fizički napor i tešku hranu, pa joj izdajem ispričnicu za oslobođanje od tjelesnog odgoja kroz sljedećih mjesec dana.

Rasprava

U prikazanom slučaju, u ordinaciji obiteljske medicine javlja se mlada osoba s povišenom tjelesnom temperaturom, grloboljom te općim lošim stanjem. Kliničkim pregledom nađeni su povećani vratni limfni čvorovi, enatem na nepcu, i povećana jetra. Greška bi bila uključiti bilo koji antibiotik bez dobro uzete anamneze i kompletne laboratorijske obrade, jer treba imati na umu sve moguće diferencijalne dijagnoze (streptokokna angina, skarlatina, difterija, leukemije, limfogranulomatoze, infekciovni hepatitis, TBC, infekcija CMV). Laboratorijski nalaz atipičnih limfocita i oštećenje jetrenog parenhima u febrilnog bolesnika s povećanim limfnim čvorovima upućivali su, s velikom vjerojatnošću na IMN, koju smo dokazali serološkim testovima. Više od 90% slučajeva infektivne mononukleoze je bezopasno i nekomplikirano, a liječenje je simptomatsko. Prosječno bolest traje oko 6 tjedana, akutna faza oko 2 tjedna; međutim limfni čvorovi, slezena i jetra (praćenje transaminaza) smanjuju se vrlo polako u tijeku nekoliko tjedana i mjeseci. To je razlog zbog čega je važno naručivati pacijenta na kontrole. Umor i slabost koji traju mjesec i su uobičajeni, što smo pojasnili ipacijentici, kao i potreba za obveznim izbjegavanjem napora (nikako ne prije 4 tjedna od početka bolesti), prvenstveno zbog izbjegavanja komplikacija kao npr. prsnuća slezene (4).

Zaključak

LOM prvi je u dijagnosticiranju akutnih infektivnih bolesti, ali je važno naglasiti da osim toga u svojoj ordinaciji prati tijek bolesti, te pravovremeno svojim znanjem i vještinama može spriječiti niz nepovoljnih ishoda. Dijagnostički test izbora za IMN je dokazivanje heterofilnih protutijela (monospot test). Test može biti povremeno lažno negativan početkom bolesti i zahtijeva ponavljanje testiranja kasnije u toku bolesti. Važno je imati na umu diferencijalne dijagnoze koje se vežu IMN kako ne bismo predviđeli druge bolesti koje imaju sasvim drugi tijek i postupak liječenja. Ruptura slezene je rijetka komplikacija mononukleoze, ali može biti potencijalno opasna po život ako se ne dijagnosticira pravodobno. Oprez treba biti velik kod bolesnika s IMN uz pojavu bolova u trbuhi i anemiju. Opstrukcija dišnih putova se rijetko viđa, ali je treba imati na umu zbog nepovoljnog ishoda koji zahtijeva hitno liječenje i intervenciju. U rijetkim slučajevima pojavi određenih malignih bolesti povezuje se sa infekcijom EBV što otvara područje istraživanja za razumijevanje patogeneze takve povezanosti (6).

Literatura

1. Mihaljević F, Fališevac J, Bezjak B, Mravunac B. Specijalna klinička infektologija. 8. izd. Zagreb; Medicinska naklada; 1994:263-8.
2. Southwick F, Ivić I. Infektivne bolesti-kratki klinički tečaj; prvo hrvatsko izdanje; Zagreb; Medicinska naklada; 2017:369-72.
3. Medscape.net. Epstein - Barr Virus (EBV), Infectious Mononucleosis (Mono). Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/222040-overview>.
4. MSD priručnik dijagnostike i terapije. 2. izd. Placebo d.o.o., Split 2010;1610-2.
5. Tambić Andrašević A, Baudoin T, Vukelić D, Mimica Matanović S, Bejuk D, Puževski D, i sur. Smjernice Iskra za grlobolju: Dijagnostički i terapijski pristup – Hrvatske nacionalne smjernice. Liječ Vjesn 2009;131: 181-91.
6. Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious Mononucleosis. Curr. Top. Microbiol. Immunol 2015;390:211-40.

CITOMEGALOVIRUSNA MONONUKLEOZA KAO UZROK PROLONGIRANE VRUĆICE - PRIKAZ SLUČAJA

CYTOMEGALOVIRUS MONONUCLEOSIS AS A CAUSE OF PROLONGED FEVER - CASE REPORT

Aleksandar Veseli,¹ Ada Drčelić Matutinović,² Mira Vujević Hršak,³ Suzana Kumbrija⁴

Sažetak

Citomegalovirus (CMV; *humani herpesvirus tip 5, HHV-5*) široko je rasprostranjen virus te je u razvijenim zemljama čak 50% mlađih odraslih osoba zaraženo ovim virusom. Čovjek je jedini domaćin ovom virusu, a nakon primarne infekcije zauvijek ostaje u organizmu domaćina. CMV infekcija je u odraslih imunokompetentnih osoba najčešće asimptomatska ili uzrokuje sindrom koji klinički i hematološki sliči infektivnoj mononukleozi. CMV mononukleoza je jako slična infekciji s EBV virusom, ali su kod nje faringitis i povećanje cervikalnih limfnih čvorova tipični za EBV mononukleozu, rijetko prisutni. Na ovaj tip mononukleoze treba sumnjati pri svakoj mononukleozi s prolongiranim febrilnim stanjem i negativnim serološkim nalazom na EBV.

Prikazana je 47 godišnja pacijentica sa prolongiranim febrilnim stanjem u trajanju od 15 dana, u večernjim satima do 38,9°C, uz zimicu i tresavicu. Bolest se komplikirala jakim umorom, iscrpljenošću i lezijom jetre. Serološki je dokazana CMV mononukleoza.

Nejasna febrilna stanja zahtijevaju proširenu dijagnostičku obradu pacijenta i često konzultaciju sa infektologom. Diferencijalno dijagnostički potrebno je isključiti CMV infekciju, EBV infekciju, toksoplazmozu, akutni virusni hepatitis, HIV infekciju i infekciju humanim herpesvirusom tip 6 (HHV-6).

Ključne riječi: citomegalovirus, sindrom mononukleoze, nejasno febrilno stanje

Summary

Cytomegalovirus (CMV; *human herpesvirus type 5, HHV-5*) is a widespread virus. In developed countries, as many as 50% of young adults are infected with this virus. Human is the only

1 DZ Virovitičko podravske županije

2 DZ Zagreb Istok

3 DZ Krapinsko-zagorske županije

4 Specijalistička ordinacija obiteljske medicine "dr. Suzana Kumbrija", Zagreb

Kontakt: veseli.aleksandar@gmail.com

host to the virus, and after the primary infection, CMV stays present in the host organism forever. In adult immunocompetent individuals, CMV infection is usually asymptomatic, or causes a syndrome that is clinically and haematologically similar to infectious mononucleosis. CMV mononucleosis resembles EBV virus infection. However, pharyngitis and enlargement of cervical lymph nodes, that are typical of EBV mononucleosis, are rarely present with CMV mononucleosis. This type of mononucleosis should be suspected with every case of mononucleosis with a prolonged febrile condition and negative serological results for EBV.

This is a case of a 47-year-old patient with a prolonged febrile condition (38.9 °C) that lasted for 15 days, in the evening hours, combined with trembling and a sense of chills. The pain is accompanied by severe fatigue, exhaustion, and liver lesion. Serological tests confirmed the presence of CMV.

Unclear febrile conditions require an extended diagnostic treatment of the patient, and often consultations with an infectious disease specialist. CMV infection, EBV infection, toxoplasmosis, acute viral hepatitis, HIV infection, and human herpesvirus type 6 (HHV-6) infection need to be excluded through differential diagnosis procedures.

Keywords: cytomegalovirus, mononucleosis syndrome, fever of unknown origin

Uvod

Sindrom mononukleoze obilježen je akutnim febrilnim stanjem te prisutnošću 50% ili više limfocita u perifernoj krv, od čega 10% atipičnih limfocita. Kod bolesnika prevladava simptom umora koji traje nekoliko dana, nakon čega slijedi vrućica (oko 39,5°C, s najvišim vrijednostima izmjerenim poslijepodne ili navečer). Faringitis i bilateralna posteriorna cervikalna adenopatija s visokom sigurnošću upućuju na EBV infekcionalnu mononukleozu. Faringitis ima obilježja eksudativnog faringitisa te može nalikovati streptokoknom faringitisu. Ponekad pacijent sa EBV mononukleozom može razviti pseudomembrane koje mogu biti slične infekciji *Corynebacterium haemolyticum* ili *Corynebacterium diphtheriae* (1). Ponekad su povećani jetra i slezena, a rijetko se mogu naći makulopapulozni osip, žutica i otečenost očnih kapaka. Simptomi počinju 30 do 50 dana nakon izlaganja virusu. Laboratorijski i serološki testovi su potrebni za potvrdu dijagnoze. Bolest sličnu mononukleazi mogu izazvati CMV infekcija, adenovirusna infekcija, infekcija Toxoplasmom gondii, infekcija humanim herpesvirusom 6 (HHV-6), akutna HIV infekcija te anikterični virusni hepatitis (2).

Citomegalovirus je član porodice *Herpesviridae* koji uključuje Epstein-Barr virus (EBV), herpes simplex virus (HSV), varicellazoster virus (VZV) i humani herpesvirus 6, 7, 8 (HHV-6,-7,-8). Nakon primarne infekcije koja u imunokompetentnog domaćina najčešće prolazi klinički neprimjetno, slijedi doživotan period latencije gdje kao rezervoar virusa služe stanice mononuklearno-fagocitnog sustava (MFS), kao i matične stanice koštane srži. Primoinfekcija kao i reaktivacija virusa u osoba s oštećenom staničnom imunosti dovest će do teških oblika bolesti.

CMV nije visoko kontagiozan. Prenosi se bliskim osobnim kontaktom s ljudima koji izlučuju virus u svojim tjelesnim tekućinama (slina, urin, krv, majčino mlijeko, sjemena tekućina, transplantirano tkivo..). Moguć je prijenos transplantarno i tijekom poroda. CMV infekcija djece i odraslih osoba je najčešće asimptomatska, osim kod imunokompromitiranih osoba. Virus najčešće ulazi kroz sluznicu orofarinks ili genitalnog trakta. Inkubacija kod primarne infekcije iznosi 4-8 tjedana. Kod imunokompetentnih osoba CMV-infekcija najčešće prolazi klinički neupadljivo ili dovodi do sindroma infektivne mononukleoze - umjerene samolimitirajuće mononukleoze, koju je po kliničkom i hematološkom nalazu periferne krvi nemoguće razlikovati od EBV-mononukleoze. Oko 10% mononukleoza uzrokovano je CMV-om. Rjeđe su kliničke slike kada dominira zahvaćenost jednog organa, kao npr. CMV-hepatitis, neuritis, sindrom Guillian-Barre, a katkad se može manifestirati samo dugotrajnim febrilnim stanjem. Svi ti oblici su samoizlječivi i obično ne ostavljaju trajne posljedice. Kongenitalne infekcije, primarna CMV infekcija majki, pogotovo ako se javi u prva dva trimestra trudnoće, dovodi u značajnom postotku do infekcije fetusa (20-50%); gotovo polovica takve dojenčadi pokazuje znakove infekcije pri rođenju ili kasnije. Infekcija može dovesti do prijevremenog porođaja ili smrti ploda (3). Infekcije koje nastaju kasnije u životu uzrokuju sindrom koji je klinički i hematološki sličan infektivnoj mononukleozi: dugotrajno febrilno stanje s limfadenopatijom i atipičnom limfocitozom. Rjeđe se dijagnosticiraju ikterična forma hepatitisa, hemolitička anemija, trombocitopenija, pneumonitis, miokarditis ili tranzitorni polineuritis (4).

Kliničko utvrđivanje dijagnoze CMV infekcije je nepouzdano zbog velike učestalosti asimptomatskih infekcija kao i raznovrsnosti u pogledu kliničke prezentacije bolesti. Kod svake febrilne bolesti u kojoj više od 10% limfocita u perifernoj krvi čine atipični limfociti treba posumnjati na mogućnost mononukleoze. U većini slučajeva uzročnik će biti EBV, no diferencijalna dijagnoza uključuje CMV, toksoplazmozu, akutni virusni hepatitis, HHV-6 i nuspojave lijekova. CMV je moguće kultivirati iz krvi, urina, brisa ždrijela, sline, mlijeka, embrionalnih fibroblasta, cervikalnog sekreta, likvora ili punktata parenhimpnih organa. U serološkoj dijagnostici dokazuje se prisutnost specifičnih IgM i IgG protutijela (ELISA test). Pojava IgM protutijela upućuje na akutnu infekciju u imunokompetentnih osoba. IgG protutijela javljaju se prosječno 1-3 tjedana kasnije. Međutim, u imunosuprimiranih osoba imunosni odgovor je slab, pa se nakon reaktivacije virusa ne viđa pojava IgM protutijela, niti porast titra IgG protutijela, uslijed čega serološke metode nemaju dijagnostičko značenje glede aktivne infekcije.

Cjepivo za sada ne postoji. Terapija bolesti u imunokompetentnih pacijenata je simptomatska. Ganciklovir je lijek izbora za profilaksu i liječenje aktivne CMV infekcije imunokompromitiranih pacijenata (5,6).

Prikaz slučaja

Pacijentica u dobi 47 godina javlja se u ambulantu obiteljskog liječnika radi prehla-de koja traje 2 tjedna te pogoršanja simptoma unazad 2 dana, uz porast tjelesne tem-perature iznad 39°C, preznojavanje, zimicu i tresavicu u večernjim i noćnim satima. Po zanimanju prodavačica iz Zagreba, udana, majka dvoje djece, prethodno zdrava, ne uzima trajnu terapiju. Pacijentica negira smetnje mokrenja, stolica je uredna; puši unazad dvadeset godina oko dvadesetak cigareta dnevno. Živi u stanu sa mužem i dvoje djece, u posljednje vrijeme nije putovala, nema kućnih ljubimaca. Sin je nedavno liječen antibiotikom zbog grlobolje. Od drugih simptoma pacijentica navodi stalnu sekreciju iz nosa u ždrijelo, pritisak u frontalnom dijelu glave i kašalj sa iska-šljavanjem. Pri kliničkom pregledu RR 120/70 mm Hg, puls 80/min, saturacija SpO₂ 98%, eupnoična, broj respiracija 16/min. Meningealni znakovi negativni. Ždrijelo je hiperemično uz vidljivo slijevanje sekreta niz stražnju stjenku, ne nalazi se uve-ćanih limfnih čvorova na vratu. Auskultacijski nad plućima normalan šum disanja. Bolest je shvaćena kao akutni sinusitis te je započeta terapija azitromicinom u dozi od 500 mg kroz tri dana, uz antipiretik po potrebi i preporuku obilnog uzimanja teku-ćine. Na kontrolnom pregledu za četiri dana pacijentica nije bila bolje, i dalje je imala povišenu tjelesnu temperaturu do 38,9°C uz osjećaj zimice i tresavice u večernjim satima. U statusu nad plućima čujan produžen ekspirij sa po kojim hropčićem difu-zno. Učinjena laboratorijska dijagnostika pokazala je CRP 8.9 mg/L uz uredan nalaz KKS. Obzirom na klinički tijek bolesti, nastavljena je terapija moksifloksacinom u dozi od 400 mg kroz pet dana te je bolesnica upućena je na RTG pluća i hepatogram. Na kontrolnom pregledu obiteljskog liječnika nakon četiri dana pacijentica navodi daljnje pogoršanje općeg stanja uz perzistiranje povišene tjelesne temperature deseti dan od početka bolesti, subjektivno je iscrpljena, navodi glavobolju, jaki umor te za-mor i nakon manjih aktivnosti. Ne kašle, ne povraća, nema proljev niti probleme s mokrenjem. Smanjila je pušenje. Učinjeni laboratorijski nalazi: CRP 5.6 mg/L, AST 42 U/L, ALT 50 U/L, ponovljena KKS i DKS i dalje urednog nalaza (L 6,1; neutro 50,2; ly 37,6; mo 8,6; eo 2,8; ba 0,7%), GUK 6.1 mmol/L, kreatinin 68 µmol/L. RTG pluća bez infiltrata ili znakova zastoja u plućnom parenhimu. Zbog prolongiranog febriliteta nejasne etiologije i lošeg općeg stanja bolesnice uz nalaz blago povišenih transami-naza, bolesnica je upućena infektologu na Kliniku za infektološke bolesti gdje ostaje hospitalizirana radi dodatne dijagnostičke obrade.

Tijekom hospitalizacije učinjena je dodatna dijagnostička obrada. Trećeg dana hospitalizacije DKS je pokazala limfocitozu i mali broj reaktivnih limfocita (L 8,4; neutro 26,6; ly 65; mono 7,2; eo 0,7; ba 0,5%; reaktivni ly 8%) uz daljnji porast transa-minaza i LDH (AST 62 U/L, ALT 70 U/L, GGT 55 U/L, LDH 424 U/L). UZV abdome-na bio je uredan, RTG sinusa b.o., urinokultura sterilna, set hemokultura sterilan, bris ždrijela negativan. Od seroloških pretraga: anti HIV negativno, anti TPHA negativan,

aglutinacija na *Brucella spp* negativna, EBV IgG pozitivan 375, VCA IgM neg., EBV EA IgG neg., EBNA pozitivan 184, CMV IgM pozitivan 64, IgG negativno. Učinjenim pretragama utvrdilo se da se radi o blažoj kliničkoj slici CMV infektivne mononukleoze. Liječena simptomatski, treći dan hospitalizacije postaje afebrilna, urednih vitalnih parametara i stabilnog stanja otpuštena kući uz preporuku mirovanja i hepatoprotektivne dijete. Na dan otpusta laboratorijski nalazi: CRP 4.1 mg/L, L 8.4×10^9 /L, Hgb 128 g/L, Trb 193×10^9 /L, AST 62 U/L, ALT 70 U/L, GGT 55 U/L, LDH 424 U/L.

U danima nakon hospitalizacije pacijentica na kontrolama kod obiteljskog liječnika javlja postupno nestajanje simptoma umora i slabosti. Laboratorijska kontrola sedmog dana od hospitalizacije: SE 21 mm/3.6ks, CRP 2 mg/L, LDH 400 U/L, L 8.0×10^9 /L: neutro 27.2 %, ly 51.7%, AST 46 U/L, ALT 50 U/L. Dvadesetog dana nakon hospitalizacije dolazi do normalizacije svih laboratorijskih parametara. KKS uredna, AST 21 U/L, ALT 20 U/L, GGT 25 U/L, LDH 226 U/L. Umor je ostao još neko vrijeme prisutan.

Rasprava

Prikazan je slučaj 47-godišnje pacijentice koja dolazi na pregled liječniku obiteljske medicine uslijed prolongiranog febrilnog stanja praćenog zimicom i tresavicom u trajanju od 15 dana. Bolest je popraćena jakim umorom, iscrpljenošću i lezijom jetre. Pacijentica je hospitalizirana na Klinici za infektologiju te je učinjena opsežna dijagnostička obrada febrilnog stanja nepoznatog uzroka. Serološki je dokazano da se radi o akutnoj slici CMV infektivne mononukleoze blažeg kliničkog tijeka. Trideset dana od početka bolesti kod pacijentice je došlo do normalizacije laboratorijskih parametara i poboljšanja subjektivnog stanja, uz perzistiranje blažeg umora još neko vrijeme.

Učinjena serološka obrada kod opisane pacijentice je pokazala sljedeće rezultate: EBV IgM anti-VCA negativan, IgG anti-VCA pozitivan 375, IgG anti-EA negativan, IgG anti-EBNA poz 184; CMV IgM poz 64, IgG negat.

Tijekom EBV infekcije, IgM anti-VCA (*viral capsid antigen*) protutijela se pojavljuju već krajem prvog tjedna bolesti, a paralelno se javljaju i IgG anti – VCA protutijela koja perzistiraju doživotno. U akutnoj fazi bolesti javljaju se i IgG anti-EA (*early antigen*) protutijela koja mogu perzistirati i više mjeseci, a odraz su replikativne aktivnosti virusa. IgG anti-EBNA (*EBV nuclear antigen*) protutijela se pojavljuju kasno u tijeku akutne EBV infekcije te su pokazatelj prijelaza akutne u rekovalescentnu fazu i perzistiraju doživotno. Pojava IgM-protutijela kod CMV infekcije upućuje na akutnu infekciju, dok se IgG-protutijela javljaju prosječno 1-3 tjedna kasnije (7,8) Limfocitoza je jedan od klasičnih hematoloških abnormalnosti vezana uz EBV infekcioznu mononukleozu (EBV IM). Apsolutna i relativna limfocitoza uz pojavu reaktivnih limfocita koji čine više od 10% svih leukocita u perifernoj krvi karakteristični su nalazi EBV IM. Leukopenija prije nego limfocitoza prati infekciju CMV i HHV6 (9).

Većina ljudi tijekom života dođe u kontakt s CMV. Infekcija obično prolazi asimptomatski ili uzrokuje blagi gripi sličan sindrom (*flu-like syndrome*) (10). CMV pripada porodici herpes virusa te se, kao i u drugih herpesvirusa, doživotno zadržava u našem tijelu uz mogućnost reaktivacije virusa. U imunokompromitiranih osoba CMV predstavlja vrlo značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta; bolest je često rezultat reaktivacije latentnog virusa, a može zahvatiti pluća, probavni sustav ili CNS. U terminalnoj fazi AIDS-a, CMV infekcija uzrokuje retinitis, mogu nastati ulceracije kolona s krvarenjem kao i jednjaka s odinofagijom (10,11). Većina imunokompetentnih osoba sa CMV infekcijom razvije bolest sličnu mononukleozi.

Infektivna mononukleoza je bolest uzrokovana EBV (oko 90% slučajeva), dok je CMV mononukleoza značajno rjeđa (5-7% slučajeva) (6). Slične kliničke sindrome mogu uzrokovati i adenovirusi, toksoplazma, parvovirus B19, virusi hepatitisa A,B i C te akutna HIV infekcija.

CMV mononukleoza obzirom na klinički tijek može nalikovati na EBV mononukleozu: slabost, visoka temperatura, zimica, grlobolja, glavobolja, umor. Neki tipični simptomi za EBV mononukleozu kao limfadenopatija, splenomegalija, faringealni eritem manje su učestali kod CMV infekcije (9). Povišenje transaminaza često obilježava akutnu CMV infekciju te se može zamijeniti s akutnim hepatitisom, no pacijenti su anikterični, a vrijednosti transaminaza rijetko prelaze peterostruko povećanje (12).

Neke studije pokazuju kako pacijenti inficirani CMV-om rjeđe imaju hepatosplenomegaliju i faringitis od onih inficiranih EBV-om; također, pacijenti s CMV su obično stariji i imaju duži period povišene tjelesne temperature, a rjeđe cervikalnu limfadenopatiju (12). Trećina pacijenata sa CMV mononukleozom može imati osip (makularni, papulozni, makulopapulozni, morbiliformni..) (13).

Infekciju CMV i EBV obilježava limfocitoza u perifernoj krvi uz prisutnost atipičnih limfcita te blagi do umjereni porast transaminaza. Hepatitis i atipični limfociti obično nestaju nakon 6 tjedana bolesti, dok pojačani umor može perzistirati i nakon normalizacije laboratorijskih nalaza. Opisane su i neke komplikacije pacijenata sa CVM infekcijom uključujući pneumoniju, granulomatozni hepatitis, Guillain-Barre sindrom, meningoencefalitis, miokarditis, trombocitopenična purpura, vaskulitis i kolitis (14).

Zaključak

Nejasna febrilna stanja zahtijevaju proširenu dijagnostičku obradu pacijenta i često konzultaciju sa infektologom. U većini slučajeva radi se o virusnoj infekciji, no kod prolongiranog febriliteta nejasne etiologije potrebno je isključiti i CMV infekciju. Bolest se najčešće prezentira prolongiranim vrućicom, limfocitozom u perifernoj krvi i jetrenom lezijom, a potvrđuje serološkim testovima. Diferencijalno dijagnostički potrebno je isključiti EBV infekciju, toksoplazmozu, akutni virusni hepatitis,

HIV infekciju i infekciju humanim herpes 6 virusom. CMV mononukleoza češće ima produženu jetrenu disfunkciju u perifernoj krvi, odsutnu cervikalnu limfadenopatiju i splenomegaliju i vrlo rijetko faringitis. Na CMV infekciju treba posumnjati u pacijenata s kliničkom slikom mononukleoze i prolongirane temperature nepoznatog uzroka (15).

Literatura

1. Evans AS. Infectious mononucleosis and related syndromes. Am J Med Sci 1978;276:325- 39.
2. Cunha BA. Cytomegalovirus pneumonia. community acquired pneumonitis in immunocompetent hosts. Infect Dis Clin North Am 2010;24:147-58.
3. Medović R, Igrutinović Z, Radojević-Marjanović R. Clinical and laboratory differences between Epstein-Barr and cytomegalovirus infectious mononucleosis in children. Srp Arh Celok Lek 2016;144:56-62.
4. Cohen JI, Corey GR. Cytomegalovirus infection in the normal host. Medicine (Baltimore). 1985;64:100-14.
5. Balasubramanian S, Ganesh R, Kumar JR. Profile of EBV associated infectious mononucleosis. Indian Pediatr 2012;49:837-8.
6. CA Horwitz, W Henle, G Henle, i sur. Clinical and laboratory evaluation of cytomegalovirus-induced mononucleosis in previously healthy individuals. Report of 82 cases. Medicine 1986;65: 124-34.
7. Gregory H, Taylor MD. Cytomegalovirus. Am Fam Physician 2003;67:519-24.
8. Vince A. Citomegalovirus. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S (ur.) Infektologija. 1. Izd. Zagreb: Profil International, 2006; 413-7.
9. Jordan MC, Rousseau W, Stewart JA, Noble GR, Chin TD. Spontaneous cytomegalovirus mononucleosis. Ann Intern Med 1973;79:153-60.
10. Henle W, Henle G, Horwitz C. Epstein-Barr virus specific diagnostic tests in infectious mononucleosis. Hum Pathol 1974;5:551-65.
11. Ho M. The history of cytomegalovirus and its diseases. Med Microbiol Immunol 2008;197:65-73.
12. Hurt C, Tammaro D. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illness. Amer J Med 2007;120:911.e1-8.
13. Horwitz CA, Henle W, Henle G. Diagnostic aspects of the cytomegalovirus mononucleosis syndrome in previously healthy persons. Postgrad Med 1979;66:153-8.
14. Weller T. Cytomegalovirus. The difficult years. J Infect Dis 1970;122:532-39.
15. Rodriguez-Bano J, Muniaín MA, Borobio MV, Corral JL. I sur. Cytomegalovirus mononucleosis as a cause of prolonged fever and prominent weight loss in immunocompetent adults. Cl Microbiol and Inf 2004;10:468-70.

DIJETE I NJEGOVA OBITELJ

THE CHILD AND ITS FAMILY

Mirjana Rumboldt¹

Sažetak

Prikazan je pregledni članak o djetetu unutar svoje obitelji. Dijete je osoba od rođenja i tako ga treba prihvati, voljeti i poštivati. Ono nije vlasništvo svojih roditelja, ali oni su dužni skrbiti o njemu do kraja odrastanja, a nažalost u nekim slučajevima, i do kraja života. Razmatrati će se njegov rast i razvoj na koji utječe obitelj, prvenstveno roditelji kao prvi i najvažniji hranitelji (majka - dojenje) i odgajatelji. Zatim naslijedeni - genetski utjecaj, ali i navike stečene unutar najužeg okruženja na njegovo fizičko i psihičko sazrijevanje, a time i zdravlje u odrasloj dobi. Ishodi mogu biti u korist djeteta ali i na njegovu štetu. Na neke se može utjecati i tu je velika odgovornost roditelja, ali i pružatelja zdravstvene skrbi.

Ključne riječi: obiteljska sredina, dijete, obiteljska medicina, rast i razvoj

Summary

This review paper analyzes the position of a child within its family. From the very beginning the child is a person and as such it has to be recognized, loved and respected. It is not the parents' property although they are entitled and obliged to take care of their child to the end of its growth and development, and in rare and unfortunate circumstances, even up to the end of its life. Examined is the role of the family, particularly of the parents, the main child's supporters and educators (cf. breastfeeding), followed by genetic and microsocial influences, which all determine physical and psychological development, and health in adult life. The outcomes may be favorable and unfavorable as well; some may be influenced on, where the responsibility is mostly relegated to parents and to health professionals.

Keywords: family environment, child, family medicine, growth and development

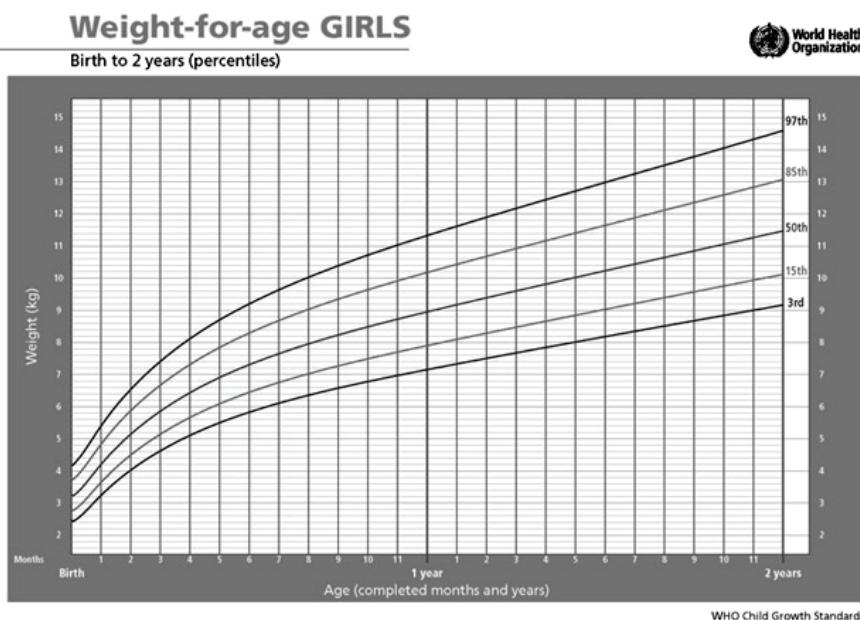
Uvod

Pripremanje uže, ali i šire obitelji na dolazak prve ili jedne od sljedećih prinova važan je pothvat. Buduće majke i očevi, ali i već rođena djeca, osobe su o kojima mi skrbimo. Zadatak liječnika obiteljske medicine (LOM) je da im pomaže u svladavanju

¹ Katedra obiteljske medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu
Kontakt: zr@mefst.hr

poteškoća tijekom trudnoće, a posebno nakon rođenja djeteta. Iako dojenčad spada u domenu pedijatra, u Republici Hrvatskoj ima nažalost još uvijek sredina gdje je dostupnost pedijatara manjkava, pa je LOM primoran, premda nedostatno educiran u tom području, skrbiti ne samo o novorođenom, već i o malom djetetu, o školarcu i o adolescentu. Ta djeca mogu, stjecajem okolnosti, biti rođena i u kući što dodatno otežava položaj LOM-a koji očito nije porodničar.

U domenu obiteljskog liječnika ulaze i neke osnovne, obvezne mjere koje se provode kao sastavni dio zdravstvene zaštite djece: sistematski pregledi (rast i razvoj djeteta), cijepljenje, prevencija nekih važnijih stanja (rahitis, anemija, karijes, pretilost). Na sl.1 je u tom smislu prikazano očekivano napredovanje djece od rođenja do kraja druge godine (1).



Slika 1. Grafički prikaz odnosa dobi i težine: primjer percentilne distribucije u djevojčica kroz prve dvije godine života. Prema WHO Multicentre Growth Reference Study, gdje je prikazano gotovo 200 tablica i grafikona po nizu antropometrijskih pokazatelja.

Na koji način obiteljski liječnik može utjecati i provoditi zdravstvenu zaštitu djeteta?

1. Edukacija roditelja

Zdravstvena zaštita djece započinje već začećem, antenatalnom skrbi majke, ali i ranije u tzv. pretkonceptijskom razdoblju, što je za LOM-a od izuzetne važnosti jer su buduće majke mahom u našoj skrbi. Ipak, u ovom prikazu ćemo se usredotočiti na

savjetodavnu i zdravstveno zaštitnu ulogu LOM-a glede već rođenog djeteta. Koja su to područja na kojima LOM može i treba odigrati više ili manje značajnu ulogu?

- Pravilna prehrana već od novorođenačke dobi ima izuzetno značenje u fizičkom i psihičkom razvoju djeteta. Majčino mlijeko i dojenje je optimalno rješenje za nje-govo napredovanje. Stoga je uloga LOM-a da motivira trudnice - majke navodeći znanstvene dokaze o brojnim pogodnostima i pozitivnim učincima na zdravlje djeteta, ali i na zdravlje majke, kako fizičko tako i psihičko. Jer dojenje nije samo hranjenje, ono je i ljubav (1). Dojiti se može i do dvije godine starosti djeteta, pa i dulje ukoliko to majci i djetetu odgovara, jasno uz drugu hranu koju ono uzima primjereno svojoj dobi. Stvaranjem zdravih navika (pravilna ishrana, tjelovježba) potrebno je provoditi od najranije dobi da bi ih djeca usvojila i na taj način izbjegla gojaznost koja danas u svijetu poprima pandemiskske razmjere, ne samo među odraslima, već i među djecom svih uzrasta.
- Dijete je od svog rođenja osoba muškog ili ženskog spola. Dijete nije vlasništvo svojih roditelja, ono je jedinstveno i stoga ga treba poštivati. Roditelji su dužni skrbiti o njemu i pomoći mu da se razvije u samostalnu i zadovoljnju osobu. I tu LOM može znatno pripomoći, kako savjetom, tako i osobnim primjerom.
- Svaki čovjek, pa tako i dijete ima svoje potrebe. Najveća i najvažnija potreba u životu djeteta (i ne samo djeteta) je da bude voljeno. Zagrljaj ili poljubac djeteta nije razmazivanje već izraz ljubavi. Zatim da bude prihvaćen, da ima osjećaj sigurnosti i pripadnosti obitelji, potrebu za osjećajem uspjeha (2). Ako njegove potrebe (ne želje) nisu zadovoljene, dijete će biti nesretno i pribjeći će obrambenim mehanizmima - agresiji ili povlačenju u sebe. Dijete mora uložiti znatnu energiju za rješavanje sukoba s okolinom, što može bitno utjecati na njegov fizički i psihički razvoj. To se može protezati sve do adolescentne dobi u vidu poremećaja ponašanja. Kad nastupe problemi, roditelji dolaze LOM-u po pomoć. Međutim, roditelji su dužni vrlo rano razvijati sposobnost u djeteta da shvati stanovita ograničenja. U protivnom dijete će postati samovoljno i razmaženo.
- Razvijati emocionalnu inteligenciju (EQ) u djece (3). Ta se osobina dijelom nasljeđuje, ali se dobrim dijelom može razvijati i unaprjeđivati. Pojam je uveden 90. godina prošlog stoljeća od američkih psihologa Petera Soloveya i Johna Mayera, a i danas se mnogo koristi u odgoju djece. Tbl. 1 prikazuje važnije komponente ove odlike.

Tablica 1. Sastavnice emocionalne inteligencije

<ul style="list-style-type: none"> • Empatija • Izražavanje i shvaćanje vlastitih osjećaja • Samosvladavanje • Neovisnost • Prilagodljivost • Prijateljsko ponašanje 	<ul style="list-style-type: none"> • Poštovanje • Omiljenost • Sposobnost rješavanja problema u suradnji s drugima • Upornost • Ljubaznost
--	---

Kao što je vidljivo iz tbl. 1, radi se o kvalitativnim osobinama, koje se ne mogu mjeriti standardiziranim testovima kojima se obično mjeri inteligencija (IQ). To je skup emocionalnih osobina važnih za uspješnost pojedinca. Može se definirati kao "podvrsta društvene inteligencije, koja se sastoji u sposobnosti prepoznavanja i praćenja vlastitih i tuđih osjećaja i emocija te uporabe te informacije kao vodilje u mišljenju i postupanju". EQ nije suprotnost IQ, odnosno kognitivnim vještinama, nego je s njima u dinamičnom odnosu kako na pojmovnoj razini tako i u svakodnevnom životu. Možda je najvažnija razlika između IQ-a i EQ-a u tome što je EQ manje genetski uvjetovana, a to omogućuje roditeljima i odgajateljima da poprave propuste prirode i tako utječu na djetetove izglede da se kvalitetno izgradi. Istraživanja pokazuju da je IQ danas u porastu, ali se EQ smanjuje. I na ovom polju je važna uloga obiteljskog liječnika.

- Živimo u vremenu intenzivnog rasta novih tehnologija, posebno medijskih. To jest napredak i pomoć, ali su neki sadržaji pogubni za sve, pogotovo za djecu. Istraživanja pokazuju da se djeca nauče koristiti računalom vrlo rano, mnogo prije nego što nauče pisati i čitati. Mnogi sadržaji su neprimjereni, tako da se djeca prvi put susreću s nasiljem u brojnim crticima, npr. "Tom i Jerry". Naime, nasilje se u crticima prikazuje na humorističan način što djecu zabavlja. Na roditeljima je veliki zadatak i izazov da to predusretnu, a to se može postići samo odabirom odgovarajućih sadržaja primjerih dobi i razgovorom s djetetom (4). Komunikacija (bilo verbalna ili neverbalna) s djecom je često zanemarena bilo zbog nedostatka vremena (najčešće), bilo zbog neupućenosti roditelja. Naime, dijete vrlo brzo uči koristiti računalo, mnogo brže nego većina roditelja. Komuniciranje s djecom moglo bi se sažeti u nekoliko preporuka: iskrenost, dosljednost, otvorenost i aktivno slušanje (2-4). I tu bi LOM trebao odigrati korisnu savjetodavnu ulogu.

- I na kraju: što djeca očekuju od svoje obitelji?

Odrastanje je obiteljsko zbivanje. Stoga djeca očekuju:

- da budu voljena ne radi toga jer su uspješna, primjereno vladanja i sl., već zato što su naša (ne vlasništvo), dio nas, sastavnice jedne cjeline,
- "bezuvjetno" prihvaćanje,

- da imaju osjećaj sigurnosti,
- da im se pomaže kad zatreba,
- da ih se poštuje (mala djeca to ne znaju izraziti, ali itekako osjećaju i razlikuju odnose prema njima i drugima),
- zadovoljenje drugih potreba (ne želja, o čemu se odlučuje na drugoj razini),
- često je potrebno da roditelji mijenjaju sebe, prilagođavajući odgoj novim društvenim kretanjima, ne isključivo, već u tome naći mjeru (*cum grano salis*).

2. Zlostavljanje djece

Nezaobilazna je tema zlostavljanja u obitelji, mada se danas najviše pažnje posvećuje zlostavljanju žena, koje se i najčešće utvrđuje. Međutim, zlostavljanje djece se vrlo teško može otkriti, pogotovo zbog toga što su nemoćna, ne mogu se ni braniti niti pobjeći, a s druge strane najčešći su zlostavljači upravo roditelji, bilo da je to fizičko, ponekad i sa smrtnim ishodom, emocionalno (zanemarivanje, vrijedanje i ismijavanje, nezadovoljavanje njihovih potreba, uskraćivanje, ponižavanje) ili seksualno (1). Često je na LOM-u da to otkrije. Za to je potrebna uska suradnja sa socijalnom službom, koja ima bolji uvid u stanje na terenu.

3. Utjecaj genetskih i okolišnih čimbenika na zdravlje djeteta

Na genetske činioce uglavnom se ne može utjecati, ali poznavajući prirodu nasljedne bolesti moguće je određenim mjerama modificirati tijek bolesti, odnosno smanjiti negativne učinke ili komplikacije. Međutim, glede okolišnih čimbenika, LOM može zajedno s roditeljima i odgajateljima mnogo učiniti na njihovoj prevenciji. To se načito odnosi na srčanožilne rizike, koji su još uvijek vodeći uzrok pobola i pomora diljem svijeta. Koliko je važan genetski, toliko je važan i okolišni utjecaj, kako je pokazalo i jedno istraživanje u nas (5).

Literatura

1. Rumboldt M, Petric D. Obiteljska medicina. 2. izd. Split: Redak, 2015.
2. Richman N. Komuniciranje s djecom. Kako pomoći djetetu kad je u nevolji. Save the children. Zagreb: Dobrobit, 1994.
3. Shapiro LE. Kako razviti emocionalnu inteligenciju djeteta. Zagreb: Mozaik knjiga, 2015.
4. Ciboci L, Kanižaj I, Labaš D. Djeca i mediji. Od marginalizacije do senzacije. Zagreb: Matica Hrvatska, 2011.
5. Rumboldt M, Rumboldt Z, Pesenti S. Premature parental heart attack is heralding elevated risk in their offspring. Coll Antropol 2003;27:221-8.

**KRETANJE POBOLA OD RESPIRATORNIH BOLESTI
KOD DJECE PREDŠKOLSKE DOBI U SKRBI
LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE U REPUBLICI
HRVATSKOJ, 2000.-2016.**

MOVEMENT OF RESPIRATORY ILLNESS IN PRE-SCHOOL CHILDREN IN THE CARE OF FAMILY MEDICINE PHYSICIANS IN THE REPUBLIC OF CROATIA, 2000-2016

Rapić Mirica,¹ Beljan Martina,² Rapić Mrgan Marina,³ Mladenka Vrcić Keglević⁴

Sažetak

Prema karakteristika obiteljske medicine kao medicinske discipline, skrb za cjelokupnu obitelj, uključujući i malu djecu osnovni je zadatak liječnika obiteljske medicine. U Republici Hrvatskoj, liječnik obiteljske medicine najčešće skrbi za malu djecu u mjestima gdje ne postoji pedijatrijske ordinacije ili su stanovnici daleko od njih, a to su uglavnom seoska i otočka područja. Najčešće bolesti zbog kojih mala djeca posjećuju liječnika obiteljske medicine su respiratorne bolesti.

Cilj rada je bio ispitati kretanje i strukturu pobola od respiratornih bolesti kod djece predškolske dobi u skrbi liječnika obiteljske medicine u periodu 2000.-2016. godine.

Istraživanje je opservacijsko i populacijsko, a podatci su prikupljeni iz Hrvatskih zdravstveno-statističkih ljetopisa za period od 2000. do 2016. godine. Prikupljeni su podatci o ukupnom pobolu od respiratornih bolesti registrirane u obiteljskoj medicini za dobne skupine 0-6 godina, kao i o pobolu za pojedine podgrupe respiratornih bolesti. Izračunati su postotci porasta ili pada broja dijagnoza, a kao osnova je poslužila 2000. godina kao prva godina praćenja. Napravljena je standardizacija pobola na način da su izračunate stope pobola (ukupno i po podgrupama) na 1000 djece koji su, zbog različitih problema, dolazili na pregled (korisnici). Iskazane su kao stopa/1.000/u godini. Također je izračunat i prosjek dijagnoza respiratornih bolesti po korisniku u ispitivanom periodu.

¹ Specijalistička ordinacija "dr. Mirica Rapić", Karlovac

² Ordinacija opće medicine, Dom zdravlja Karlovac

³ Dječji odjel, Opće bolnice Karlovac

⁴ Zajlada za razvoj obiteljske medicine, Črešnjevec 32, Zagreb

Kontakt: mirica.rapic@ka.t-com.hr

Od 2000.-2016. godine pada broj djece u skrbi liječnika obiteljske medicine (za 55,5%), kao i broj djece korisnika usluga (za 53%). U ispitivanom sedamnaestogodišnjem periodu, pobol od respiratornih bolesti je pao za 29,2%. Najčešće su bile zastupljene infekcije gornjih dišnih putova (grupa J00-J06) sa prosječno 79% učešća, slijedile su ih akutni bronhitis i akutni bronhiolitis (grupa J20-J21) s prosječnim učešćem od 10,1%. Kronični bronhitis i astma (grupa J40-J44, J47) sudjelovala s 2,2%, gripa (J10-J11) sa 1,5 %, pneumonije (grupa J12-J18) s 1,2%, a udio ostalih respiratornih bolesti koje su svrstane u jednu grupu, s 6,0 % u ukupnom pobolu od respiratornih bolesti. I pobol u pojedinim grupama bolesti je također padao, među najvećim je bila i grupa infekcija gornjih dišnih putova.

Rezultati istraživanja su pokazali da je, u periodu 2000.-2016. godine, došlo do naglog pada broja predškolske djece u skrbi liječnika obiteljske medicine, fenomen o kojem bi morali razmišljati organizatori primarne zdravstvene zaštite. Pobol od respiratornih bolesti je također bio u padu, ali nejednako u odnosu na podgrupe bolesti. Najveći je pad u grupi gripe i pneumonije. U grupi respiratornih bolesti gornjih dišnih putova koje su najčešće, kao i akutnog bronhitisa je opao za jednu trećinu. Najmanje je opao u grupi opstruktivnih plućnih bolesti, a porastao je u grupi ostalih respiratornih bolesti.

Ključne riječi: kretanje respiratornih bolesti, predškolska djeca, obiteljska medicina

Summary

According to the characteristics of family medicine as a medical discipline, care for the entire family, including young children, is the basic task of a family physician. In Republic of Croatia, family physician most often cares for small children in places where there is no pediatric practices or patients are far from them (mostly rural areas and islands). The most common reasons for which young children are visiting family physician are respiratory illnesses.

Aim of this study was to examine the trends and morbidity characteristics of respiratory illnesses of pre-school age children treated by family physicians in the period 2000 – 2016

The study was observational and population, and the data were collected from Croatian health statistics yearbooks, Croatian Institute of Public Health (CIPH) for the period 2000-2016 years. Data on overall respiratory diseases morbidity registered in family medicine for age groups 0-6 years, as well as data of certain respiratory subgroups were collected. The percentages of the increase or decrease in the number of diagnosis have been calculated, while year 2000 which is first recorded in this study was taken as basic one. The standardization of morbidity has been done by calculating the rates of morbidity (total and for subgroups) on 1000 children who, due to different problems, came to the family physician. They are expressed as a standard morbidity rate / 1,000 / year. It is also calculated the average number diagnoses of respiratory diseases per user in the period under study.

In the period 2000-2016 the number of children treated by family physicians has decreased (for 55,5%), as the number of patients as well (for 53%). In the same seventeen years time period the morbidity of respiratory illnesses has decreased for 29%. The most frequent were upper respiratory tract infection (from ICD 10: J00-J06) with average percentage of 79%. Next by percentage follows acute bronchitis and acute bronchiolitis (from ICD 10: J20-J21) with average percentage

of 10,1%. Chronic bronchitis and asthma (from ICD 10: J40-J44, J47) takes part with 2,2%, influenza (from ICD 10:J10-J11) with 1,5 % and pneumonia (from ICD 10:J12-J18) with 1,2%. Residue of all other respiratory illnesses which are grouped in one group have share of 6% in total of all illnesses. Standard morbidity rate in specific groups has decreased as well. The group with the most reduction is group of upper respiratory tract infection.

Results of this research showed that in period from year 2000 to 2016 number of pre-school children in family physician care has rapidly decreased. It is a phenomena on which the Primary health care organizations must think about. Morbidity of respiratory illnesses has decreased trend also, but not equally in relationship with illness subgroups. In the group of upper respiratory tract infection, which are most frequent, as well in the group of acute bronchitis the number was reduced for one third. The least reduction was in the group of obstructive pulmonary diseases, and the greatest increase was in groups of other respiratory illnesses.

Keywords: movement of respiratory diseases, pre-school children, family medicine

Uvod

Organizacija primarne zdravstvene zaštite (PZZ) u europskim zemljama je uglavnom utemeljena na liječniku obiteljske medicine (LOM) kao osnovnom nosiocu te djelatnosti. Međutim, ima zemalja, osobito Centralne i Istočne Europe, u kojima su pedijatri zaduženi za provođenje PZZ male djece, a ginekolozi žena (1). Prema istraživanju provedenom u 29 europskih zemalja, LOM su jedini zaduženi za provođenje PZZ djece u 41% zemalja, u 24% zemalja pedijatri, a u 35% zemalja LOM i pedijatri, ovisno o izboru pacijenata (2).

Prema karakteristika obiteljske medicine (OM) kao medicinske discipline, skrb za cjelokupnu obitelji, uključujući i malu djecu, bio bi njen osnovni zadatak (3). Obično su LOM u Hrvatskoj u skrbi imali djecu u seoskim sredinama. Rijetki su gradski LOM (primjer Novog Zagreba) imali u skrbi i djecu od 0-6 godine života. Iako su istraživanja Šućura, a kasnije Prljević i suradnika pokazala da nema razlike u kvaliteti zdravstvene zaštite, organizatori zdravstvene zaštite su te pokazatelje zanemarili (4,5). Već uvođenjem prava na slobodan izbor liječnika, organizatori zdravstvene zaštite su preporučili da se za djecu izaberu pedijatri. Zatim se izbor LOM kao nosioca zdravstvene zaštite ograničio samo na one liječnike koji su imali završenu specijalizaciju, da bi te odluke prerasle u podzakonski akt po kojem je izbor LOM ograničen samo mjesta gdje ne postoje pedijatrijske ordinacije ili su stanovnici daleko od njih, a to su uglavnom seoska i otočka područja. Međutim, zbog pomanjkanja pedijatara, a osobito nakon specijalizacije obiteljske medicine, ova odluka je izmijenjena tako da LOM može skribiti za djecu stariju od 4 godine i u gradskim sredinama (6-8).

Prema literaturi, najčešći razlog dolaska male djece LOM ili pedijatru, su respiratorne infekcije (9). To su većinom akutne bolesti, mahom samoizlječive, a rjeđe se javljaju u stanjima gdje je potrebna specifična intervencija (10, 11). Kao što je važno praćenje ukupnog pobola, tako je i praćenja pobola od respiratornih bolesti važno

prvenstveno zbog potreba planiranja zdravstvene zaštite. Međutim, procjena potreba radnog mjestu na kojem će budući LOM raditi je važno element planiranja sadržaja njegove specijalističke izobrazbe.

Cilj rada je bio ispitati kretanje i strukturu pobola od respiratornih bolesti kod djece predškolske dobi u skrbi liječnika obiteljskih medicine u periodu 2000.-2016. godine.

Metode i ispitanici

Istraživanje je opservacijsko i populacijsko, a podatci su prikupljeni iz Hrvatskih zdravstveno-statističkih ljetopisa, Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ), za period od 2000. do 2016. godine (12). Prikupili smo podatke o pobolu od respiratornih bolesti registrirane u obiteljskoj medicini (OM), od 2000. do 2016. godine, za dobne skupine 0-6 godina. Sukladno uputama za registraciju pobola, svaki prvi posjet pacijenta koji boluje od kronične bolesti u kalendarskoj godini se registrira kao pobol. Svi ostali posjeti tih pacijenata zbog iste bolesti u tekućoj godini se ne bilježe kao pobol. Svaki prvi posjet pacijenta koji boluje od akutne bolesti se registrira kao pobol, a posjeti radi praćenja te bolesti (kontrolni) se ne registriraju (13). Od 2008. godine kada je uvedena informatizacija cjelokupne PZZ, pobol se registrira na isti način, automatski, za obje grupe bolesti, s napomenom da je kod akutnih potrebno naznačiti da je liječenje te bolesti završeno.

Za registraciju pobola, pa tako i onoga u ljetopisima, se od 1995. godine u RH koristi Međunarodna klasifikacija bolesti i stanja, X revizija. Registriran je po grupama bolesti od A do Z, a bolesti dišnog sustava su registrirane u grupi J. Sukladno metodologiji Svjetske zdravstvene organizacije, u ljetopisima nisu prikazane sve dijagnoze pojedinačno, nego u podgrupama. Tako su unutar grupe J dijagnoza prikazane ove podgrupe: akutne infekcije gornjih dišnih putova (J00-L06), gripa (J10-J11), pneumonije (J12-J18), akutni bronhitis i akutni bronhiolitis (J20-J21), bronhitis, astma, emfizem i druge opstruktivne bolesti pluća (J40-J44, J47), plućne bolesti uzrokovane vanjskim agensima (J60-J70), a sve ostale plućne bolesti su prikazane kao jedna skupina. Sukladno istoj metodologiji, pobol je prikazan i po dobним skupinama: 0-6, 7-19, 20-64 i 65 i više godina.

Prikupljeni su podaci o ukupnom broju svih J dijagnoza registriranih u OM i broju J dijagnoza u pojedinim podgrupama, za dobnu skupinu 0-6 godina. Na temelju prikupljenih podataka izračunati su postoci učešća J dijagnoza u sveukupnom pobolu, te postotak pojedine podgrupe J dijagnoza u ukupnom pobolu od respiratornih bolesti, za svaku od promatranih godina. Također je izračunat i prosjek dijagnoza respiratornih bolesti po korisniku u ispitivanom periodu.

Osim toga, izračunati su postoci porasta ili pada broja dijagnoza u promatranom sedamnaestogodišnjem periodu, a kao osnova je poslužila 2000. godina, kao prva

godina praćenja. Budući da je broj djece u skrbi OM opadao tijekom ispitivanog perioda, za praćenje trendova, napravljena je standardizacija na način da su izračunate stope pobola (ukupno i po podgrupama) na 1.000 djece koje su zbog različitih problema, dolazili na pregled LOM (korisnici). Iskazane su kao stopa/1.000/u godini.

Prikupljeni podatci su obrađeni u Microsoft Office (Excel) programu, prikazani su apsolutnim brojevima i postotnim udjelima, a desetogodišnji trendovi potrošnje su prikazani linijskim grafikonima.

Rezultati

Najčešći razlog posjete predškolske djece LOM bile su respiratorne bolesti. U 2000. godini, dijagnoze respiratornih bolesti su činile 50,8%, a u 2016. godini 38,5% od svih dijagnoza registriranih kod predškolske djece (0-6) u OM.

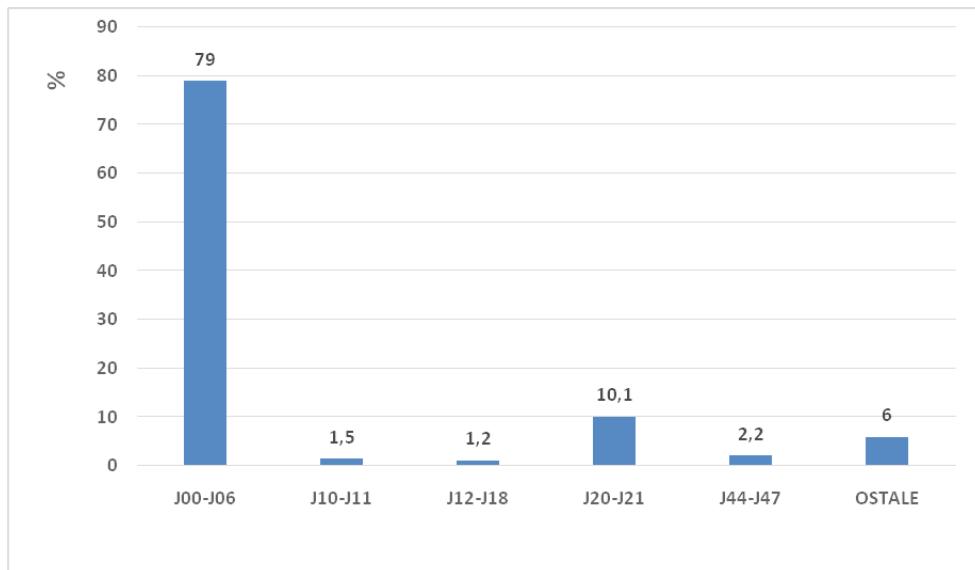
U sedamnaestogodišnjem periodu praćenja zamjetan je stalni pad broja djece u skrbi LOM (nalaze se na njegovoj listi). U 2000. ih je bilo 84.178, a u 2016. godini 37.483 (pad za 55,5% u odnosu na početnu godinu praćenja). I broj djece koja je koristila usluge obiteljskog liječnika također pada. U 2000. godini usluge LOM je koristilo 61.643 djece, a u 2016. godini 29.088 (pad za 53 % od početne godine praćenja). Između 59 % i 83% djece koja su bila u skrbi LOM-u je dolazilo u ordinacije zbog različitih problema (slika 1).



Slika 1. Broj predškolske djece u skrbi (na listi) liječnika obiteljske medicine u RH i broj djece koji su ih posjećivali (korisnici) u pojedinim godinama, 2000.-2016.

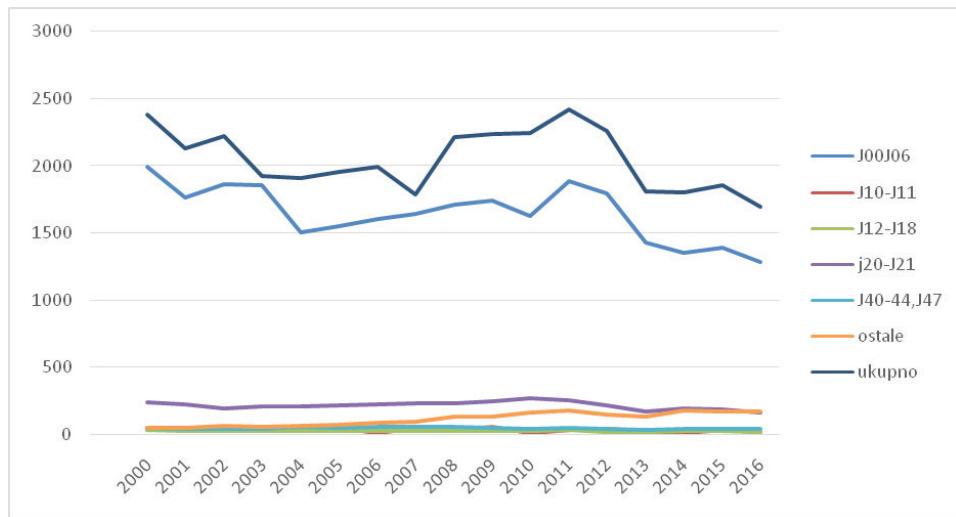
U promatranom pobolu od respiratornih bolesti, od 2000. do 2016. godine, najčešće su bile zastupljene infekcije gornjih dišnih putova (grupe J00-J06). Njihov udio se kretao od 75,1% do 83,4% (prosječno 79%). Druge po redoslijedu su bili akutni bronhitis i akutni bronhiolitis (grupa J20-J21), s udjelom od 8% do 11 % (prosječno

10,1%). Treće po redoslijedu su bili bronhitis, astma, emfizem i druge opstruktivne bolesti pluća (grupa J40-J44, J47), s udjelom od 1,6% do 3,7% (prosječno 2,2%). Udio gripe (grupa J10-J11) se kretao oko 1,5 %, a pneumonije (grupa J12-J18) oko 1,2% ukupnog pobola od respiratornih bolesti. Udio ostalih respiratornih bolesti koje su svrstane u jednu grupu se kretao oko 6,0 %. U grupi bolesti J60-J70 nije registriran ni jedan oboljeli (slika 2).



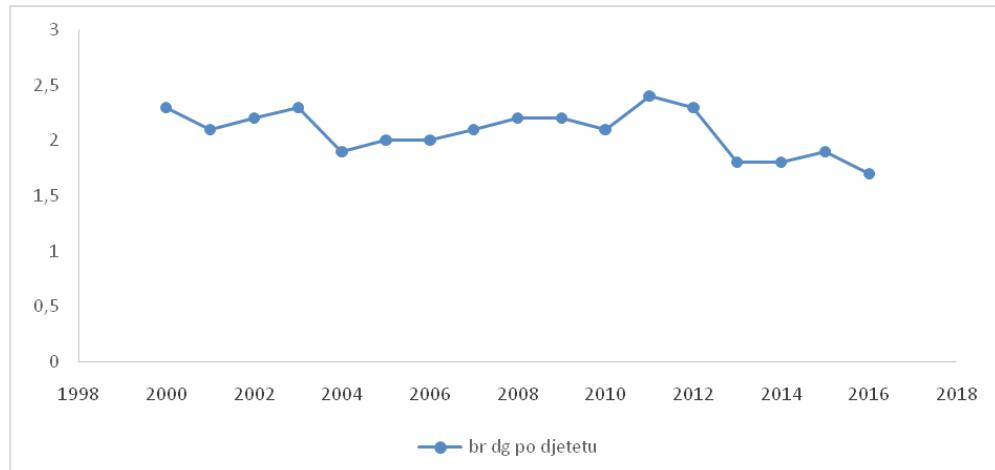
Slika 2. Prosječni udio (%) pojedinih grupa respiratornih bolesti u ukupnom pobolu od respiratornih bolesti registriranih u obiteljskoj medicini kod predškolske djece u RH 2000.-2016.

Pobol od respiratornih bolesti u 20016. pao je za 29,2% u odnosu na 2000. godinu. Stopa pobola/1000 djece je padala i u ostalim grupama respiratornih bolesti. Najviše je pala u grupi djece oboljele od influence (J10-J11), s 29,6/1000 u 2000., na 16,1/1000 u 2016. godini, pad za 46,6% i stopa oboljelih od pneumonije (grupa J12-J18), sa 31,5/1000 u 2000. na 18,4/1000 u 2016. godini, pad za 41,6% u odnosu na 2000. U grupi infekcije gornjih dišnih putova (J00-.J06), stopa je s 1765,0/1000 u 2000. godini pala na 1281,6/1000 u 2016. godini (pad za 35,7%). U grupi bolesti akutnog bronhitisa i akutnog bronhiolitisa (J20-J21), stopa je s 31,5/1000 u 2000. pala na 18,4/1000 u 2016. godini (pad za 31,5%), a u grupi bronhitisa, astme, emfizema i drugih opstruktivnih bolesti pluća (grupa J40-J44, J47), stopa je pala s 42,8/1000 na 34,9/1000 (pad za 18,5%). Jedino je stopa obolijevanja od ostalih plućnih bolesti porasla s 49,8/1000 u 2000., na 175,7/1000 u 2016. godini (porast za 253%). U ovoj grupi se nalaze bolesti kao što su alergijski i vazomotorni rinitis, kronični faringitisi i tonsilitis, kronični laringitis, kronični sinusitis, polipi, devijacije i druge (slika 3).



Slika 3. Stope pobola od respiratornih bolesti (ukupno i po grupama bolesti) na 1.000 djece predškolske dobi koja su dolazili na pregled (korisnici) kod liječnika obiteljske medicine u RH, 2000.-2016.

Prosječan broj dijagnoza respiratornih bolesti po jednom djetetu koji je posjetilo LOM-e pao je sa 2,3 dijagnoze po djetetu u 2000. godini na 1,7 dijagnoza u 2016. godini (slika 4.).



Slika 4. Prosječan broj dijagnoza respiratornih bolesti po jednom djetetu korisniku registriran u obiteljskoj medicini.

Rasprava

Dobiveni rezultati pokazuju da je, u sedamnaestogodišnjem periodu praćenja, broj djece u skrbi LOM pao za 55,5%. Također je pao udio dijagnoza respiratornih bolesti gotovo u svim dijagnozama registriranim kod djece.

Dobiveni rezultati o padu broja djece u skrbi LOM nisu neočekivani jer se radi o općem poznatom problemu. U istraživanja Buljana i suradnika zabilježen je također pad broja djece u skrbi LOM, a porast djece u skrbi pedijatara (14). Na temelju rezultata ovog istraživanja ne možemo odgovoriti je su li, u uvodu opisane mjere koje su provodili organizatori zdravstvene zaštite, da usmjere djecu na pedijatrijsku skrb dovele do ovoga. Problem je znatno širi od međusobne kompeticije između LOM i pedijatara o tome tko će skrbiti za malu djecu. Naime, rezultati navedenog istraživanja su pokazali veliki nedostatak pedijatara u PPZ, porast broja opredijeljene djece po jednom pedijatru, opterećenjem velikim brojem pregleda, što bi u konačnici moglo dovesti i u pitanju kvalitetu rada. Osim toga, problem je u činjenici što su pedijatrijske ordinacije uglavnom smještene u većim urbanim cjelinama, što značajno otežava dostupnost PZZ djeci koja žive na selu. Teško je reći je su li u pitanju tzv. nejednakosti u dostupnosti zdravstvene zaštite, već prisutne i u drugim dijelovima zdravstvenog sustava u RH (15). Međutim, problem zaslužuje pozornost, ne samo naših struka, nego i institucija odgovornih za organizaciju u zdravstvene zaštite.

Standardizirane stope pobola na 1000 djece koji su koristili zdravstvenu zaštitu u pojedinim godinama pokazuju stalni pad ukupnog pobola i pobola gotovo u svim grupama respiratornih bolesti. Stope pobola na 1000 djece u 2016. su pale za 29,2% u odnosu na 2000. godinu. Rezultati koji ukazuju na pad pobola od respiratornih bolesti je u suglasju s rezultatima drugih istraživanja. Njihov pobol pada u svim dobnim grupama, a osobito u mlađoj populaciji (16). Pad pobola od respiratornih bolesti je kod nas već registriran u istraživanju Vrbanec i suradnika (11). Slični rezultati su dobiveni u studijama provedenim u Australiji i Nizozemskoj (16-18).

Stopa pobola od respiratornih bolesti kod predškolske djece u skrbi LOM u RH neuvedeno je padala. Najviše su pale bolesti koje zauzimaju najmanje učešće u pobolu, a to su grupa gripa i pneumonija. Kod grupe gripa stopa pobola pala je za 45,6%, a kod grupe pneumonija za 41,6%. Njihovo učešće u pobolu ovisi o epidemiološkoj situaciji vezano za pojavnost gripe, procijepjenosti pučanstva od gripe, a onda i o njenim komplikacijama (19). Jedan od razloga pada pobola od respiratornih bolesti su i druga cijepljenja. Myers i suradnici u svom radu navode da je prevalencija epiglotitisa u djece između prve i pete godine života u smanjenju kao posljedica cjepliva protiv bakterije *Haemophilus influenzae* tip B (20). Isto zapažanje uočeno je i u Hrvatskoj. Nakon uvođenja konjugiranog Hib cjepliva u hrvatski nacionalni imunizacijski program (NIP) 2002. godine došlo je do značajnog smanjenja incidencije epiglotitisa i pneumije uzrokovane *Haemophilus influenzae* (21).

Najveća grupa bolest po učešću u pobolu (oko 79%), grupa infekcije gornjih dišnih puteva pala je za 35,7%, a slijedeća po veličini učešća u ukupnom pobolu (10,1%), grupa akutnog bronhitisa, pala je za 31,5%. Bolji socijalno ekonomski uvjeti, edukacija roditelja da su virusne bolesti lakše naravi i samoizlječive, da ne trebaju liječničku

intervenciju, a i česta dostupnost liječnika kroz telefonske konzultacije, su najvjerojatnije doprinijeli smanjenju pobola. Postoje i liječničke intervencije koje smanjuju pobol. Tako Chobi razmatra mogućnost smanjena incidencije faringitisa uzrokovanih BHS-A poradi tonsilektomije i adenoidektomije (22). Vladimir Ahel i Vojko Rožmanić u svom radu navode kako je u nižim socioekonomskim grupama zapažena viša incidencija infekcija donjih dišnih putova, što je u korelaciji s velikim brojem višečlanih obitelji (23). Iz toga bi mogli zaključiti kako je do smanjenja incidencije respiratornih bolesti došlo zbog poboljšanja socioekonomskih čimbenika i uvjeta stanovanja, a nažalost i sve više malobrojnih obitelji. Najmanji pad pobola od 18,5% je u grupi opstruktivnih bolesti, koja zauzima 2,2 % učešće u pobolu. U toj grupi su kronični opstruktivni bronhitis, astma, odnosno bolesti koje se nastavljaju i u školsko doba i pomalo postaju kronične. Na njih pored infektivnih agenasa utječe i mjesto življjenja, nezdravi obiteljski i životni okoliš, pušenje roditelja (24,25). Spoznaja roditelja o genetskoj predispoziciji astme, te izbjegavanju izlaganju djece egzogenim okolišnim čimbenicima rizika, te adekvatna kućna higijena i liječenje je možda su doprinijeli manjem padu tih bolesti u pobolu (26,27).

Jedino u grupi ostale respiratorne bolesti, zamijećen je značajan porast pobola (253%). Zbog mlade dobi naših ispitanika vjerujemo da je među njima velika prevalencija alergijskog rinitisa, tonsilitisa i sinusitisa koji kod djece bilježi porast u pobolu (28). Te bolesti se prenašaju i u školsku dob, pa i u toj dobi dolazi do njihova porasta u pobolu (29,30).

Broj dijagnoza respiratornih bolesti po korisniku također opada. U 2000. godini iznosio je 2,5 respiratorne dijagnoze po korisniku zdravstvene zaštite, a u 2016. godini 1,7 dijagnozu ili bolesti. To nam na indirektni način govori da su nam djeca respiratorno zdravija i zbog toga manje posjećuju svog obiteljskog liječnika.

Zaključak

Rezultati istraživanja pokazuju da je, u periodu 2000.-2016. godine, došlo do nagnog pada broja predškolske djece u skrbi LOM, fenomen o kojem bi morali razmišljati organizatori primarne zdravstvene zaštite. Pobil od respiratornih bolesti je također bio u padu, ali nejednak u odnosu na podgrupe bolesti. Najviše je opao u grupi gripa i pneumonija. U grupi respiratornih bolesti gornjih dišnih putova koje su najčešće, kao i akutnog bronhitisa, je opao za jednu trećinu. Najmanje je opao u grupi opstruktivnih plućnih bolesti, a porastao je u grupi ostalih respiratornih bolesti.

Literatura

1. Wolfe I, Thompson M, Gill P, Tamburlini G, Blair M, van den Bruel A, et al. Health services for children in western Europe. *The Lancet* 2013;381:1224-34.
2. van Esso D, del Torso S, Hadjipanayis A, Biver A, Jaeger-Roman E, Wettergren B, et al; Paediatric primary care in Europe: variation between countries. *Arch Dis Child* 2010;95:791-5.
3. Saxena S, Francis N, Sharland M. Primary care of children: the unique role of GPs. *Br J Gen Pract* 2012;62:340-1.
4. Šućur A. Mogućnosti racionalizacije u organizaciji primarne zdravstvene zaštite predškolske djece (magistarski rad). Medicinski fakultet: Zagreb, 1980.
5. Prljević G, Buljan J, Marelja M, Rodin U. Preventive Health Care for Pre-school Children in Croatia: Ongoing Trendsfrom 1995 to 2012. *Colleg Antropol* 2014;38:111-16.
6. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi. Zakon o zdravstvenoj zaštiti. Narodne novine 1993; br. 75.
7. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Pravilnik o načinu ostvarivanja prava osiguranih osoba Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje na slobodan izbor doktora medicine i doktora stomatologije primarne zdravstvene zaštite. Narodne novine 2002; br. 70.
8. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Opći uvjeti ugovora za provođenje primarne zdravstvene zaštite iz obaveznog zdravstvenog osiguranja. Narodne novine 2010; br. 43.
9. Katić M, Pavlović J, Jurković Lj, Vinter-Repalust N, Lemaić Z, Budak A. Family practitioners in the primary health care of preschool-age children – a report on well-child care inthepractice of 2 family medicine physicians. *Lijec Vjesn* 2000;122:56-60.
10. Stojanović-Špehar S, Blažeković-Milaković S, Bergman-Marković B, Matijašević I. Preschool Children as Frequent Attenders in Primary Health Care in Croatia: Retrospective Study. *Croat Med J* 2007;48:852-9.
11. Vrbanec J, Poljski K, Rodin U. Trends in the Morbidity of Pre-school Children Registered in Family Medicine and Primary Pediatricsin Croatia: 1995–2012. *Colleg Antropol* 2014;38:117-24.
12. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopisi, 2000-2016. Dostupno na: www.hzjz.hr/publikacije/statisticki-ljetopisi/
13. Dečković-Vukres V, Kuzman M, Rodin U, Stevanović R. Upute za primjenu izvještajnih obrazaca za primarnu i specijalističko-konzilijsku zdravstvenu zaštitu, 2. dopunjeno i izmijenjeno izdanje. Hrvatski zavod za javno zdravstvo Zagreb, 1999. Dostupno na: http://hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/upute_plava_knj.pdf

14. Buljan J, Prljević G, Menegoni M, Bralić I. Organization and Functioning of Primary Health Care for Pre-schoo Childrenin Croatia: A Longitudinal Study from 1995 to 2012. Colleg Antropol 2014;38 :105-10.
15. Šućur Z, Zrinšćak S. Bolne razlike: samoprocjena nejednakosti zdravlja u Hrvatskoj i Europskoj zajednici. Croat Med J 2007;48:341-45.
16. Fleming DM, Cross KW, Barley MA. Recent changes in the prevalence of diseases presenting for health care. Br J Gen Practi 2005;55:589–95.
17. Charles J, Pan Y, Britt H. Trends in childhood illness and treatment in Australian general practice, 1971–2001. Med J Aust 2004;180: 216-19.
18. Otters HB, van der Wouden JC, Schellevis FG, van Suijlekom-Smit LW, Koes BW. Changing morbidity patterns in children in Dutch general practice: 1987-2001. Eur J Gen Pract 2005;11:17-22.
19. Tešović G, Stemberger L. Komplikacije influence u djece. Medicus 2011;20(1), 39-44.
20. Myers WJ, Neighbors M, Tannehill-Jones R. Principles of Pathophysiology and Emergency Medical Care, 1. izd. Clifton Park, United States: Delmar Cengage Learning; 2002:113.
21. Didović D. Epidemiologija invazivnih bakterijskih bolesti u djece prije i nakon uvođenja cijepljenja protiv Haemophilus influenzae tipa b (diplomski rad). Zagreb: Medicinski fakultet, 2016, str. 47.
22. Chobi BA. Diagnosis and Treatment of Streptococcal Pharyngitis. Am Fam Physician 2009;79:383-90.
23. Ahel V, Rožmanić V. Pneumonije u dječjoj dobi. Medicus 2005;14:91-8.
24. Dostál M, Průcha M, Rychlíková E, Pastorková A, Srám RJ. Differences between the spectra of respiratory illnesses in children livingin urban and rural environments. Cent Eur J Public Health 2014;22:3-11.
25. Dostal M, Pastorkova A, Rychlik S, Rychlikova E, Svecova V, Schallerova E, Sram RJ. Comparison of child morbidity in regions of Ostrava, Czech Republic, with different degrees of pollution: a retrospective cohort study. Environ Health 2013;12:74. doi: 10.1186/1476-069X-12-74.
26. Harris JR, Magnus P, Samuelsen SO, Tambs K. No evidence foreff ects of family environment on asthma: a retrospective study of Norwegian twins. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:43-9.
27. Lau S, Illi S, Somerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, Wahn. Early exposure to house-dustmite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohortstudy. Multicentre Allergy Study Group. Lancet 2000;356:1392-7.
28. Stipić-Marković A, Čvoršec B, Pevec B, Radulović-Pevec M. Povećana incidencija alergija u Hrvatskoj. Rad Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti. Medicinske znanosti 2008; No 499=32:105-16.

29. Tran NP, Vickery J, Blaiss S MS. Management of Rhinitis: Allergic and Non-Allergic. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:148-56.
30. Brožek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB i sur. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revisio. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76.

PRISTUP DJETETU KOJE ŠEPA U AMBULANTI LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE - PRIKAZ SLUČAJA AKUTNOG SINOVITISA KUKA

APPROACH TO THE CHILD WITH A LIMP IN GP'S OFFICE – CASE REPORT: TRANSIENT SYNOVITIS OF THE HIP

Tina Zavidić,¹ Đino Lovrinić²

Sažetak

Šepanje je relativno čest razlog dolaska roditelja s malim djetetom liječniku obiteljske medicine ili pedijatru na pregled, uz učestalost od oko četiri slučaja na 1000 pregleda. Definira se kao neujednačeno, grčevito, otežano hodanje, obično uzrokovano bolom, slabošću ili deformitetom. Najčešće je riječ o benignom, prolaznom stanju, no može se raditi i o životno ugrožavajućem stanju.

Cilj ovog rada je prikazati pristup liječnika obiteljske medicine u dijagnostičkom postupku i skribi za dijete koje šepa.

Pacijentu je uzeta detaljna anamneza i učinjen fizikalni pregled te ultrazvučni pregled oba kuka. Praćen je od strane liječnika obiteljske medicine zahvaljujući dobro opremljenoj ordinacijskoj te educiranosti liječnika do potpunog ozdravljenja. Temeljem anamneze, kliničkog pregleda i ultrazvučnog pregleda oba kuka postavljena je dijagnoza akutnog tranzitornog sinovitisa kuka te su isključena životno ugrožavajuća stanja. Pacijent je redovito kontroliran od strane liječnika obiteljske medicine kako bi se pravovremeno moglo djelovati. Praćen je u kraćim vremenskim intervalima do potpune regresije izljeva i ozdravljenja.

Uloga liječnika obiteljske medicine je i skrb za malu djecu. Cijeloživotnom edukacijom liječnika, detaljno uzetom anamnezom i fizikalnim pregledom bolesnika te dodatnim dostupnim dijagnostičkim pretragama u potpunosti se može pratiti razvoj bolesti te pravovremeno prepoznati komplikacije ukoliko do njih dođe.

Ključne riječi: dijete, šepanje, sinovitis

¹ Specijalistička ordinacija obiteljske medicine, Istarski domovi zdravlja, Pazin

² Specijalistička ordinacija opće medicine dr. Đino Lovrinić, Pazin

Kontakt: tina.zavidic@gmail.com

Summary

Limping is a relatively common symptom in smaller children brought to family doctor or pediatrician for examination by their parents – approximately four cases per 1000 consultations. It is defined as uneven, cramped, painful walking, usually caused by pain, weakness or deformity. Most commonly, it is a benign, transient condition, but it can also be a life-threatening condition.

Aim is to show the approach of a family medicine practitioner in the diagnostic procedure and care for the child with a limp.

The patient had detailed anamnesis taken, physical examination and ultrasound examination of both hips performed. He's been followed by a family medicine practitioner thanks to a well-equipped office and doctor's education until full recovery.

Based on anamnesis, clinical examination and ultrasound examination of both hips, diagnosis of acute transient synovitis has been established and life-threatening conditions were excluded. The patient was regularly controlled by a family medicine practitioner so that he can act in a timely manner. He was monitored at shorter intervals until complete regression and full recovery appears.

The role of a family medicine physician is also to care for small children. Through lifelong medical education, detailed medical history and physical examination, as well as additional available diagnostic examinations, it is possible to fully monitor the development of the disease and to recognize the complications in a timely manner, if it occurs.

Keywords: child, limp, synovitis

Uvod

Dječji kuk se razlikuje od odraslog po prisutnosti hrskavičnih ploča rasta koje ga postupno oblikuju u sferični zglob s povoljnim odnosom konkavnog i konveksnog zglobnog tijela, uz ispravnu orijentaciju zglobnih tijela u prostoru.

Djeca koja se prezentiraju s akutnom netraumatskom patologijom kuka mogu imati veliki raspon različitih simptoma, od šepanja, abnormalnog hoda, bolova, odbijanja podnošenja težine ili smanjene pokretljivosti zahvaćenog zgloba. Te smetnje predstavljaju dijagnostički problem za liječnike obiteljske medicine, pedijatre ili liječnike hitne pomoći kojima se roditelji obraćaju za pomoć. Razlog tome je velika raznolikost simptoma, kao i velik raspon mogućih diferencijalno-dijagnostičkih entiteta.

Šepanje je relativno čest simptom zbog kojeg roditelji dovode djecu na pregled liječniku opće medicine ili pedijatru. Definirano je kao neujednačeno, grčevito, otežano hodanje obično izazvano bolom, slabošću ili deformitetom (1). Najčešće je riječ o benignom, prolaznom stanju kod djeteta. Liječnik se, uzimajući u obzir diferencijalno dijagnostički pristup šepanju, susreće sa cijelim nizom mogućih uzroka kao što su infekcija, trauma, novotvorine te upalne, neuromuskularne, razvojne i kon genitalne bolesti (2).

Najznačajnije i najčešće bolesti dječjeg kuka su razvojni poremećaj kuka, Legg-Calve-Perthesova bolest, tranzitorni sinovitis, epifizioliza glave femura i septički

artritis. U dječjoj dobi kuk može biti zahvaćen i drugim bolestima, dobroćudnim i zloćudnim tumorima te specifičnim upalama, kao što je tuberkuloza ili juvenilni idiopatski artritis. Razvojni poremećaj kuka je bolest novorođenačke i dojeničke dobi, Legg-Calve-Perthesova bolest i tranzitorni sinovitis se najčešće javljaju u predškolskoj i ranoj školskoj dobi, epifizioliza glave femura je bolest prepubertetskog zamaha rasta, a septički artritis se može javiti u bilo koje životno doba.

Tranzitorni sinovitis kuka je najčešći uzrok šepanja i bolova u kuku kod djece. Najčešće se javlja kod djece u dobi od četiri do deset godina i dva puta je češći kod dječaka nego kod djevojčica. Prestanak simptoma bez ikakvog liječenja u samo nekoliko dana od početka bolesti bitna je značajka dijagnoze. No, simptomi tranzitorne sinovitisa kuka su nespecifični i mogu biti nalik brojnim drugim potencijalno ozbiljnim stanjima kuka, poput septičkog artritisa.

U literaturi se susreću razni protokoli i smjernice za postupanje kod pojave šepanja u djece, kako bi se na vrijeme otkrila potencijalno opasna medicinska stanja koja mogu za posljedicu imati invaliditet, ali i da se ne bi pretjeranim dijagnosticiranjem i liječenjem naštetilo djeci koja boluju od benignih, samolimitirajućih bolesti manifestiranih šepanjem.

Prikaz slučaja

Dječak u dobi 4 godine dolazi na pregled u ambulantu liječnika obiteljske medicine u pratnji oca. Žali se na bol u lijevoj nozi i ne želi sam hodati nego ga otac nosi. Otač navodi da se dječak sinoć počeo žaliti na bol u lijevoj nozi te nije htio stati na nju, šepao je, no roditelji su mislili da će do jutra stanje biti bolje. Od jutros dječak ne želi uopće stati na nogu i drži je flektiranu u kuku. Na upit gdje ga najviše boli pokazuje područje lijevog kuka. Šepa, odnosno izbjegava oslanjanje na lijevu nogu. Negira udarce, bilo kakvu traumu. Iz heteroanamneze doznajemo da se unazad nekoliko dana nije bavio nikakvom sportskom aktivnošću.

Dječak je inače zdrav, ne boluje od kroničnih bolesti. Uredno je cijepljen. Za svoje godine tako da je bistro dijete tako da se lijepo s njim komunicira. Iz heteroanamneze i zapisa u zdravstvenom kartonu vidi se da je dječak prije dva tjedna imao akutnu respiratornu infekciju gornjeg dišnog sustava sa subfebrilitetom, curenjem nosa i produktivnim kašljem. Trajala je 5 dana i prošla uz simptomatsku terapiju.

Pri pregledu se primjeti da dječak pri hodu od nekoliko koraka šepa u frontalnoj ravnini na lijevu nogu. Kretnje u lijevom kuku su reducirane i bolne i dijete se opire svakom pokretu. Koža je čista, bez osipa i drugih promjena. Ostali fizikalni nalaz dječaka je uredan.

Apetit mu je dobar, stolica i mokrenje uredni. Obiteljska anamneza je neupadna. Otač negira alergije na lijekove. Pri pregledu dječak je dobrog općeg stanja, afebrilan, eupnoičan, euhidričan, RR 110/70 mm Hg. Meningealni znakovi su negativni. Koža

i vidljive sluznice bez osipa i krvarenja, poneka ogrebotina na rukama. Ždrijelo bez eksudata. Limfni čvorovi palpatorno sitni, bezbolni. Pluća auskultatorno normalan plućni zvuk, srce akcija ritmična, frekvencije 100/min, šumova se ne čuje. Abdomen mekan, elastičan, na palpaciju bezbolan, bez organomegalije. Spolovilo uredno. Ostali klinički status uredan.

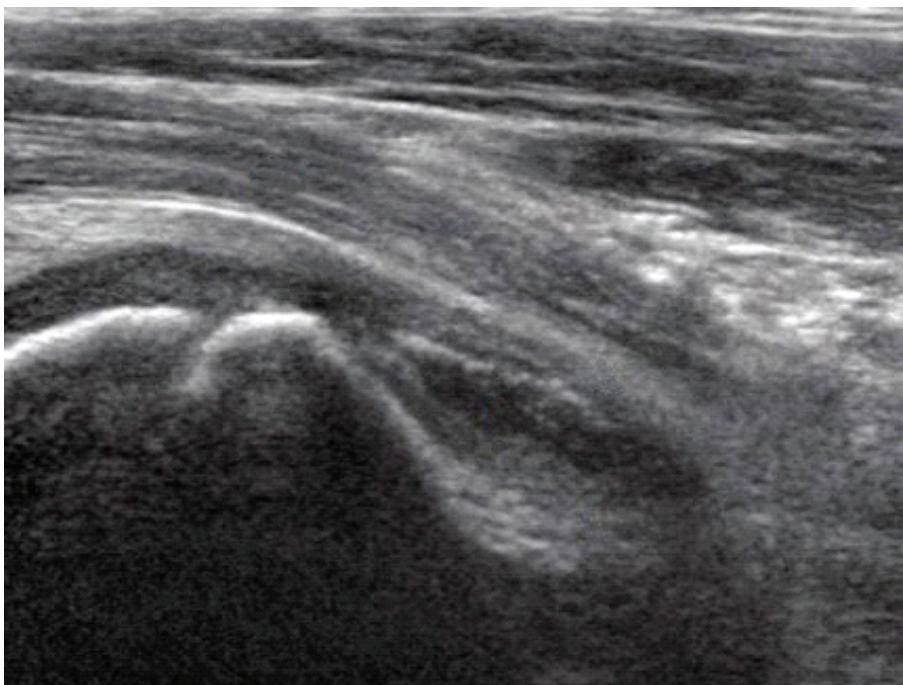
Budući da je ultrazvuk dostupan u ordinaciji liječnika obiteljske medicine, odmah se učinio pregled oba kuka ultrazvukom. U lijevom zglobovu kuka ultrazvučno se prikazao obilan serozni izljev, dok je u području desnog kuka ultrazvučni nalaz bio uredan (slika 1. i 2.).

Na osnovu anamneze, heteroanamneze, fizikalnog pregleda te ultrazvučnog pregleda kukova objašnjava se ocu i dječaku da se radi o akutnom tranzitornom sinovitisu, čestoj bolesti u toj dobi te se preporuča mirovanje i ibuprofen u sirupu te se naručuju na kontrolu za tri-četiri dana, po potrebi ranije, uz osnovni laboratorij (KKS, SE, CRP). Na kontroli za četiri dana dječak navodi da ga manje boli i da više nema potrebe za analgetikom. U laboratorijskom nalazu vrijednosti upalnih parametara su uredne (L 7.9, SE 8, CRP 2) te se sa sigurnošću može isključiti septički artritis. Kretnje su još bolne, ali manje. Dječak još šepa. Ultrazvukom se verificira smanjenje izljeva u lijevom kuku te se naručuju na kontrolu za sedam dana uz daljnje mirovanje i ibuprofen po potrebi. Na kontroli dva tjedna nakon početka bolova i šepanja, dječak se osjeća puno bolje, ne šepa, a ultrazvučno se vidi gotovo potpuna regresija izljeva u području lijevog kuka. Na zadnjoj kontroli četiri tjedna nakon početka bolesti dječak je odlično, a ultrazvučno se više ne vidi tragova izljeva u lijevom kuku.

Rasprava

Akutni prolazni (tranzitorni) sinovitis je najčešći uzrok netraumatske boli u kuku i posljedičnog šepanja kod djece starosti od četiri do deset godina (2,3). Radi se o prolaznoj, kratkotrajnoj neinfektivnoj seroznoj upali sinovijalne ovojnica s izljevom u zglobovu kuka. Karakteriziraju ga bol i ograničenje pokreta u kuku koji nastaju bez jasnih uzroka, povlače se postepeno na konzervativnu terapiju. Iako se u većini slučajeva ne utvrđi jasan uzrok, kod određenog broja djece postoji podatak o nedavnoj infekciji gornjeg respiratornog sustava ili blažoj traumi.

U prospективnoj studiji koja je uspoređivala učestalost tranzitornog sinovitisa i Perthesove bolesti, približna godišnja incidencija sinovitisa bila je 0,2% s kumulativnim životnim rizikom od 3% (3). Prema drugim dostupnim podacima u literaturi primjećeno je da većina djece ima simptome jedan do tri dana, a samo oko 12% osjeća bol do mjesec dana (4). Iako se u većini slučajeva ne može utvrditi jasan uzrok bola, kod određenog broja djece postoji podatak o nedavnoj infekciji gornjeg respiratornog trakta (5).



Slika 1. Ultrazvučni prikaz izljeva u području lijevog kuka



Slika 2. Ultrazvučni prikaz normalnog desnog kuka

Bolest je karakterizirana upalnim promjenama sinovijalne ovojnica sa izljevom, najčešće samo u jednom kuku. Afekciju oba kuka vidi se u 5% slučajeva (4). Ultrazvučno se u oko 25% slučajeva može naći izljev u oba kuka (6). Povišene temperature nema, no ukoliko se pojavi, mora se posumnjati na septični artritis. Dijagnoza se postavlja isključivanjem drugih stanja poput septičkog artritisa, Perthesove bolesti, epifiziolize glavice femura, Lyme sinovitisa, kroničnog juvenilnog artritisa ili tumora kosti. Postavljanje dijagnoze seroznog sinovitisa kuka za liječnika je uvijek izazov. Infekcija kuka treba biti što prije isključena. Postoje tzv. četiri velika kriterija za diferencijalnu dijagnozu seroznog sinovitisa i septičkog sinovitisa, a to su: povišena tjelesna temperatura iznad 38 stupnjeva, sedimentacija eritrocita iznad 40 mm/sat, leukociti viši od $12,0 \times 10^3 \text{ mm}^{-3}$ i nemogućnost stajanja na bolnoj nozi. Neki autori pridodaju i peti signifikantni simptom, a to je vrijednost CRP-a iznad 20 mg/l (7). Radiografija je nespecifična metoda pretrage kod sumnje na sinovitis budući da samo izuzetno može prikazati indirektne znakove izljeva u zglob te je stoga indicirana zbog isključenja drugih težih bolesti. Djeca sa sinovitisom prilikom pregleda zauzimaju antalgični položaj i hod te obično drže kuk u fleksiji, abdukciji i vanjskoj rotaciji. Ultrazvučna pretraga može pomoći da se utvrdi izljev u zglobu i apsolutno je indicirana kao inicijalna metoda pretrage (8). Prema podacima iz studija rađenih kod djece sa sumnjom na tranzijentni sinovitis, ultrazvukom je nađen izljev u zglobu kuka kod 92 % pregledane djece (7).

Specifične, differentne pretrage, kao što serološke pretrage na Lyme infekciju, imunoški i reumatski testovi te dodatne slikovne metode kao što su CT ili MR, nisu preporučljive jer je tijek bolesti benignan te uz mirovanje i analgetike dođe do potpunog izlječenja. Bolesnik se ultrazvučno i klinički prati najmanje dva puta u razmaku od šest tjedana te, ako simptomi regrediraju, smatra se da je došlo do izlječenja.

Pri evaluaciji šepanja najvažnije je uzeti detaljnu anamnezu i učiniti kompletan fizički pregled djeteta. Podaci koji nam pomažu u otkrivanju etiologije šepanja su dob i spol djeteta, karakter i lokalizacija boli te podaci o čimbenicima koji pogoršavaju ili umanjuju bol. Pregled bilo kojeg organskog sustava u djece treba biti prilagođen dobi, pa tako i pregled lokomotornog sustava. Bitno je detaljno pregledati svaki zglob s okolnim strukturama, utvrditi opseg aktivnih i pasivnih pokreta u zglobu te jasno dokumentirati svaku uočenu promjenu, kao što su bol, otok zgloba ili redukcija pokreta. Palpacijom utvrđujemo toplinu kože iznad zgloba, otok zgloba, atrofiju muskulature ili postojanje izljeva u zglobu.

U samom početku liječnik treba razlučiti radi li se o akutnom ili kroničnom šepanju te postoji li pri tome i bol. Da bi se postavila pravilna dijagnoza šepanja liječnik najprije mora biti dobro upoznat s procesom normalnog razvoja hoda. Osnovne komponente kliničkog pregleda djeteta koje šepa su analiza hoda, pregled kostiju, zglobova i mišića te cjeloviti pregled ostalih organskih sustava. Dijete treba promatrati

kroz nekoliko ciklusa hoda, uočiti ritam i simetriju udova tijekom hoda i pri tome promatrati hod s obućom i bez nje.

Epidemiološki gledano minimalna trauma predominira kao tipična etiologija za šepanje. Prospektivna studija Fishera i suradnika, koja je obuhvaćala djecu mlađu od 14 godina koji su bili obrađeni u hitnoj službi zbog problema šepanja pokazala je da kod djece bez podataka o preboljeloj traumi prevladavaju dječaci nad djevojčicama u omjeru 2:1, srednja životna dob bila je četiri godine, a u 80% bolesnika dominanti simptom je bila bol u kuku (9). Najčešća dijagnoza među tim bolesnicima bio je tranzientni sinovitis (40%), a većina bolesnika (77%) liječena je ambulantno (9). Podaci iz studije potvrđuju da veliki broj bolesnika koji dolaze na hitni pregled zbog šepanja, dolaze zbog benignih samolimitirajućih bolesti, no značajno je i da određeni broj bolesnika mora biti podvrgnut dodatnim pretragama kako bi se dokazale i utvrdile ozbiljne bolesti, životno ugrožavajuće (10,11). Značajke u anamnezi, kao što su trajanje bolova, karakter боли, lokalizacija boli, preboljena trauma, povišena tjelesna temperatura, jutarnja ukočenost, inkontinencija i neki podaci o uzimanju lijekova te pridruženim komorbiditetima mogu biti od velike pomoći u bržem i jasnjem postavljanju dijagnoze šepanja (10-13).

Akutno bolno šepanje upućuje na infekciju, traumu i malignu bolest, dok kronično šepanje obično nastaje od pretjeranog napora, apofizitisa, Legg-Calve-Pertesove bolesti, poskliza glavice femoralne kosti ili pak sistemskih bolesti kao što su reumatske ili maligne bolesti (10,12). U djece s kroničnim šepanjem osobitu pozornost treba obratiti na dotadašnji psihomotorni razvoj te mogućnost postojanja pozitivne obiteljske anamneze vezane uz poremećaje hoda. Trauma i infekcije se javljaju u bilo kojoj dobi, dok se neke duge bolesti i stanja javljaju najčešće u određenoj dobi djeteta (14,15). Epifizeoliza glave femura javlja se najčešće u djevojčica i dječaka od 11 do 15 godina života, akutni sinovitis od četvrte do desete godine života, Perthesova bolest od četvrte do osme godine života, septička nekroza kuka u dojenačkoj i novorođenačkoj dobi, dok se juvenilni artritis može javiti od prve do desete godine života.

Trauma je najčešći uzrok akutnog šepanja kod djece, bilo da je riječ o prijelomima, uganućima zglobova, istegnućima mišića i sveza ili pak o kontuzijama mekih tkiva. Sindromi preprenanja relativno su česti kod školske djece uključene u sportske aktivnosti. Prevalencija ovih sindroma najveća je u grupnim sportovima, kao što su nogomet i košarka, ali i u atletici i tenisu (16). Uzrokovani su ponavljajućim mikrotraumama u području hrskavičnih ploča rasta, kao i samim postojanjem mišićno-koštano-nesrazmjera u toj dobi, čime se stvara pretjerani stres na koštano-ligamentarnom spoju ili zglobojnoj površini (17). Tako nastaju prijelomi zamora ili juvenilne osteohondroze poput Osgood-Schlatterove ili Severove bolesti.

Legg-Calvé-Perthesova bolest (LCPB) ili avaskularna nekroza glave femura javlja se najčešće u dobi između četvrte i osme godine života, obično kod dječaka (M:Ž=5:1).

Bolest ima polagani kronični tijek. U ranoj dijagnostici LCPB-a sve se više rabi magnetska rezonancija budući da bolje prikazuje promjene mekih tkiva zglobo kuka (sinovije, zglobne hrskavice, ploče rasta) i veličine lateralne sublukasacije glave femura, a što se pomoću drugih postupaka ne može tako uspješno prikazati (18,19).

Poskliz (epifizioliza) glave bedrene kosti (PGBK) poremećaj je adolescentnog kuka kod kojeg zbog gubitka mehaničke čvrstoće ploče rasta nastaje pomak glave femura prema vratu, odnosno metafizi proksimalnog femura (20). U djevojčica se javlja najčešće u dobi od 11 do 13 godina, a kod dječaka od 13 do 15 godina života te je u dječaka dva do tri puta češća nego u djevojčica. Etiologija poskliza je primarna (hormonalna, mehanička, upalna, naslijedna ili traumatska) ili sekundarna, u sklopu nekih endokrinoloških bolesti, poslije terapije zračenjem ili hormonom rasta te kao posljedica nekih genetičkih sindroma. Bolest može dovesti do umjerenog skraćenja noge, trajnog šepanja, bolova, sindroma sraza u kuku te sekundarne koksartroze. Nestabilne epifizeolize mogu dovesti i do avaskularne nekroze i hondrolize. Dijagnoza bolesti mora biti što ranija, dovoljna je rendgenska snimka oba kuka, kako bi se čim prije kirurški stabiliziralo kuk dok je stupanj poskliza čim manji.

Kad u kliničkoj slici i anamnezi dominiraju bol, otok, crvenilo i hipertermija kože iznad bolnog zgloba, smanjena funkcija zglobo kuka, septično povišena temperatura uz tresavicu i limfadenopatiju te loše opće stanje pacijenta, mora se posumnjati na mogućnost prodora bakterija u zglob i kost i na osteomijelitis ili septični artritis (21,22). Septička nekroza je upala zglobo kuka koju najčešće uzrokuje *Staphylococcus aureus* ili *Streptococcus* skupine B. Prema podacima učestalost septičkog artritisa je 10 na 100 000 djece godišnje i čini 6,5% svih artritisa dječje dobi. Zastupljenost među spolom je podjednaka. Najčešće je zahvaćen zglob kuka, a zatim zglob koljena. U 10% slučajeva bolest je poliartikularna. Septički artritis dječje dobi može dovesti do uništenja zgloba, značajnih deformacija, skraćenja ekstremiteta i ranog invaliditeta. Rano postavljanje dijagnoze i početak terapije unutar četiri dana od nastanka simptoma je od presudne važnosti, jer u protivnom mogu nastati ireverzibilna oštećenja hrskavice što može imati posljedice u kasnijoj funkciji zgloba. U liječenju se kombinira antibiotska terapija, mjere dekompenzacije zgloba, rana imobilizacija te kasnija fizikalna terapija po smirenju bolova.

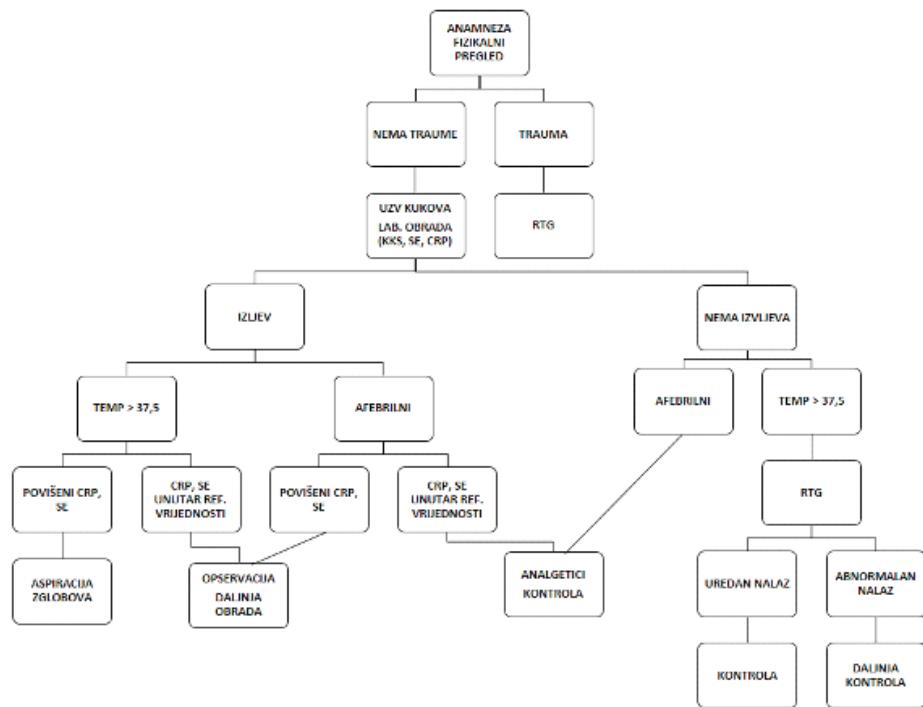
Neuromuskularni poremećaji poput miozitisa, mišićne distrofije, cerebralne paralize ili periferne neuropatije mogu također biti uzrok šepanja u djece. Reumatskim bolestima kao što je sistemni eritemski lupus, juvenilni reumatoidni artritis, juvenilni dermatomiozitis i Henoch- Schönleinova purpura, šepanje može biti vodeći znak bolesti.

Tumori povezani sa šepanjem kod djece uglavnom su povezani s malignim bolestima limfnog sustava, no moguće su i druge različite maligne dijagnoze, od tumora mozga do akutne leukemije. Rezultati brojnih retrospektivnih studija pokazuju koliko

je djece sa simptomatologijom šepanja imalo maligne bolesti. Cabral i suradnici u svom radu navode da su analizirajući 29 djece koja su bila upućena na pregled zbog šepanja kasnije utvrdili da ih je šestoro imalo neuroblastom, 13 leukemije, troje limfom i Ewingov tumor te po jedno djete ependimom, talamički gliom, epiteliom i sarkom (23).

Apendicitis, zdjelična upalna bolest (PID), ingvinalni limfadenitis, ulcerozni kolitis, preponska kila ili apsces m. psoasa te ostala patološka stanja u abdomenu također mogu dovesti do iritacije i upale m. iliopsoasa ili m. obturatora internusa te posljedično poremećaja hoda (24).

Obzirom na opasnost prekomjernog dijagnosticiranja i nepotrebnog liječenja bolesnika sa sumnjom na sinovitis, u mnogim medicinskim ustanovama utvrđene su smjernice kojih se treba držati prilikom prvog kontakta s djetetom koje šepa. U Hrvatskoj također postoje smjernice koje su predložili vodeći dječji kirurzi pri dijagnosticiranju šepanja u djece (slika 3.) (25).



Slika 3. Dijagram tijeka kod dijagnosticiranja šepanja u djece (prilagođeno prema referenci 25)

Preporuke su slijedeće:

1. Djeci koja imaju bolove u kuku i nozi, a nemaju sumnje na traumu mora se uzeti detaljna anamneza, s posebnim osvrtom na eventualna prethodna slična stanja ili nedavne manje infekcije.
2. Mora se pregledati cijelo dijete, a ne samo zahvaćeni zglob.
3. Napraviti kompletну pretragu krvi i urina, odrediti vrijednost SE i CRP-a.
4. Ultrazvučno pregledati kukove kod atraumatskog šepanja.
5. Ako se sumnja na šepanje nakon traume obavezno učiniti rendgenogram.

Obiteljski liječnici se vrlo često susreću s djecom u svojem svakodnevnom radu. Uzroci šepanja kod djece su brojni, no iako je većina benigne prirode, potrebno je biti na oprezu. Vrlo često su detaljna anamneza/heteroanamneza i fizikalni pregled dostačni za postavljanje dijagnoze, a opremljenost ordinacije ultrazvučnim uređajem omogućuje praćenje razvoja bolesti te daje dodatnu sigurnost pri postavljanju dijagnoze i liječenju.

Zaključak

Uloga liječnika obiteljske medicine je i skrb za malu djecu. Uzroci šepanja u djece mogu biti brojni, od beznačajnih samolimitirajućih do vrlo zahtjevnih pa čak i životno ugrožavajućih stanja, a takvi zahtijevaju brzu dijagnozu i odgovarajuće promptno liječenje. U većini slučajeva za utvrđivanje uzroka šepanja dostačna je iscrpna anamneza i sveobuhvatan klinički pregled, no liječnik koji pregledava dijete mora biti educiran i mora razumjeti razvoj i modalitete normalnog hoda kako bi mogao utvrditi poremećaje. Dodatne pretrage potrebne su iznimno u slučajevima kad se kliničkim nalazom postavi sumnja na moguću ozbiljniju patologiju.

Svaki odgovoran liječnik mora se kontinuirano educirati kako bi u svom radu izbjegao nepotrebne dijagnostičke pretrage i primjenu nepotrebnih lijekova kod svojih bolesnika te pratiti razvoj bolesti kako bi pravovremeno mogao prepoznati komplikacije ukoliko do njih dođe.

Literatura

1. Brady M. The child with a limp. J Pediatr Health Care 1993;7:226.
2. Krul M, van der Wouden JC, Schellevis FG, van Suijlekom-Smit LW, Koes BW. Acute non-traumatic hip pathology in children: incidence and presentation in family practice. Fam Pract 2010;27:166-70.
3. Landin LA, Danielsson LG, Wattsgård C. Transient synovitis of the hip. Its incidence, epidemiology and relation to Perthes disease. J Bone Joint Surg Br 1987; 69:238-42.
4. Haueisen DC, Weiner DS. The characterization of „transient synovitis of the hip“ in children. J Pediatr Orthop 1986;6:11-7.

5. Kastrissianakis K, Bettie TF. Transient synovitis of the hip: more evidence for a viral aetiology. *Eur J Emerg Med* 2010;17: 270-3.
6. Pauroso S, Di Martino A, Tarantino CC, Capone F. Transient synovitis of the hip: Ultrasound appearance. Mini-pictorial essay. *J Ultrasound*.2011;14:92-94.
7. Dubois-Ferriere V, Belaieff W, Lascombes P, de Coulon G, Ceroni D. Transient synovitis of the hip: which investigations are truly useful? *Swiss Med Wkly* 2015; 145:w 14176.
8. Terjesen T, Osthus P. Ultrasound in the diagnosis and follow -up of transient synovitis of the hip. *J Pediatr Orthop* 1991;11:608.
9. Fisher SU, Beattie TF. The limping child: epidemiology, assessment and outcome. *J Bone JointSurg Br* 1999;81;1029-34.
10. Leet AI, Skaggs DL. Evaluation of the actuely limping child. *Am Fam Physician* 2000;61:1011.
11. Singer J, Towbin R. Occult fractures in the production of gait disturbance in childhood. *Pediatrics* 1979;64:192
12. Leung AK, Lemay JF. The limping child. *J Pediatr Health Care* 2004;18:219.
13. Philips WA. The child with a limp. *Orthop Clin North Am* 1987;18:489.
14. Taylor GR, Clarke NM. Management of irritable hip: a review of hospital admission policy. *Arch Dis Child* 1994;71:59-63.
15. Eich GF, Superti-Furga TF, Umbrecht FS, Willi UV. The panful hip: evaluation of criteria for clinical decision-making. *Eur J Pediatr* 1999;158:923-8.
16. Gillespie H. Osteochondroses and apophyseal injuries of the foot in the young athlete. *Curr Sports Med Rep* 2010;9:265.
17. Đapić T, Antičević D, Ćapin T. Sindromi prenaprezanja u djece i adolescenata. *Arh Hig Rada Toksikol* 2001;52:483-9.
18. Jaramillo D, Galen TA, Winalski CS, i sur. Legg-Calve-Perthes disease: MR imaging evaluation during manual positioning of the hip – comparison with conventional arthrography. *Radiology* 1999;212:519-25.
19. Song HR, Lee Sh, Na JB, i sur. Comparison of MRI with subhondral fracture in the evaluation of extent of epiphyseal necrosis in the early stage of Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop* 1999;19:70-5.
20. Lawrence LL. The limping child. *Emerg Med Clin North Am* 1998;16:911.
21. Kocher MS, Mandiga R, Zurakowski D, i sur. Validation of a clinical prediction rule for the differentiation between septic arthritis and transient synovitis of the hip in children. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A(8):1629-35.
22. Chaird MS, Flynn JM, Leung YL, i sur. Factors distinguishing septic arthritis from transient synovitis of the hip in children. A prospective study. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88:1251.

23. Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr* 1999;134:53
24. Orlić D, Antičević D. Kuk i nadkoljenica. U:Pećina M i sur. Ortopedija. Zagreb. Naklada Ljevak. 2000;212-46.
25. Leko M, Ivelj R, Borić I, Vrdoljak J, Župančić B. Šepanje kod djece. *Paediatr Croat* 2008;52:35-42.

EMOCIONALNO ZLOSTAVLJANJE U DJETINJSTVU I NJEGOVE POSLJEDICE U ODRASLOJ ŽIVOTNOJ DOBI

EMOTIONAL ABUSE IN CHILDHOOD AND ITS CONSEQUENCES IN ADULTHOOD

Dunja Chamae,¹ Ivana Šafran,² Suzana Kumbrija³

Sažetak

Zlostavljanje predstavlja ponašanje prema djetetu koje je izvan pravila ponašanja i uključuje značajnu opasnost od nanošenja tjelesnog ili emocionalnog oštećenja. Zlostavljanje možemo podijeliti u nekoliko podskupina: emocionalno zlostavljanje, zanemarivanje, fizičko zlostavljanje i seksualno zlostavljanje. Traume koje dijete proživi u djetinjstvu su značajan etiološki faktor za razvoj psihopatologije u odrasloj životnoj dobi. Emocionalno (psihičko) zlostavljanje je najrašireniji oblik zlostavljanja djeteta, ali najteže ga je identificirati i liječiti. Emocionalna trauma može u pojedinca stvoriti osjećaj bezvrijednosti, nevoljenosti ili neželjenosti te može ograničiti sposobnost osobe da se brine sama za sebe, dovodi do poremećaja u vezivanju i stvaranju socijalnih kontakata, lošeg ponašanja, problema u socijalizaciji te različitih psihosomatskih bolesti. Primarna zdravstvena zaštita ima važnu ulogu u prepoznavanju i prevenciji zlostavljanja.

Ključne riječi: emocionalno zlostavljanje djece, posljedice, odrasla dob

Summary

Child maltreatment is a behavior that can result in actual or potential harm to the child's health, survival, development or dignity in the context of a relationship of responsibility, trust or power. Child maltreatment is typically broken down into four different types: emotional abuse, neglect, physical abuse and sexual abuse. Childhood trauma is a significant etiological precursor for the development of psychopathology in adulthood. Emotional abuse can disrupt the normal process of emotional development. Maltreated children show less self-confidence, joie de vivre and hope for the future. These consequences may continue into adulthood and reduce the person's quality of life. Emotional abuse is the most common type of child maltreatment but most difficult

¹ Ordinacija obiteljske medicine „dr. Dunja Chamae“, Vidovec

² DZ Varaždinske županije

³ Specijalistička ordinacija obiteljske medicine „dr. Suzana Kumbrija“, Zagreb

Kontakt: ivana.mestic@gmail.com; dunja.chamae@gmail.com

to identify and to treat. Primary care has an important role in identifying and preventing of child maltreatment.

Keywords: emotional child abuse, consequences, adulthood

Uvod

Zlostavljanje predstavlja ponašanje prema djetetu koje je izvan pravila ponašanja i uključuje značajnu opasnost od nanošenja tjelesnog ili emocionalnog oštećenja. Zlostavljanje djeteta definiramo kao bilo koje traumatološko iskustvo koje se dogodi u dobi do 18 godine života i možemo ih podijeliti u nekoliko podskupina: emocionalno zlostavljanje, zanemarivanje, fizičko zlostavljanje i seksualno zlostavljanje (1). Traume koje dijete proživi u djetinjstvu su značajan etiološki faktor za razvoj psihopatologije u odrasloj životnoj dobi. Emocionalno (psihičko) zlostavljanje je najrašireniji oblik zlostavljanja djeteta, ali najteže ga je identificirati i liječiti. U SAD-u je tijekom 2002. godine prijavljeno 1,8 milijuna slučajeva zlostavljanja i zanemarivanja djece, od čega je potvrđeno oko 896.000 slučajeva. Oba spola su podjednako pogodjena. Iste godine je u SAD-u od posljedica zlostavljanja umrlo oko 1400 djece, od kojih je oko 3/4 bilo mlađe od 4 godine. Trećina smrtnih slučajeva bila je pripisana zanemarivanju. Najčešće su žrtve bila djeca u dobi do 3. godine (16/1000 djece). Više od polovine svih izvješća Službama za zaštitu djece (Child Protective Services) poslali su profesionalci kojima je prijavljivanje zlostavljanja obaveza (npr. učitelji, policajci, zaposlenici socijalnih službi, pravnici, zaposlenici u vrtićima, zdravstveni radnici, udomitelji). Od potvrđenih slučajeva u SAD-u, u 60,2% slučajeva radilo se o zanemarivanju (uključujući i zdravstveno zanemarivanje); u 18,6% o tjelesnom zlostavljanju; u 9,9% o spolnom zlostavljanju, a u 6,5% o emocionalnom zlostavljanju. Osim toga, 18,9% djece iskusilo je druge oblike zlostavljanja, poput napuštanja i ovisnosti o drogama. Mnoga djeca su bile žrtve višestrukih oblika zlostavljanja. U potvrđenim slučajevima zlostavljanja ili zanemarivanja >80% počinitelja bili su roditelji, 58% počinitelja bile su žene (2).

U 2006. godini Poliklinika za zaštitu djece grada Zagreba i Hrabri telefon provedeli su istraživanje "Prevalencija zlostavljanja i zanemarivanja djece u Hrvatskoj" (*Povezanost zlostavljanja u djetinjstvu i drugih traumatskih iskustava s nekim osobinama ličnosti*). Istraživanje je provedeno u proljeće 2006. godine u brojnim srednjim školama u Republici Hrvatskoj. S obzirom na sadržaj istraživanja sudionici ispitivanja su bili samo punoljetni učenici. Ukupno je sudjelovalo 4191 učenika, a uzorak je reprezentativan za populaciju maturanata srednjih škola u Hrvatskoj. Rezultati ovog ispitivanja ukazuju na prevalenciju pojedinih oblika zlostavljanja u djetinjstvu. Prema strožem kriteriju, njih 15,9% bilo je izloženo tjelesnom zlostavljanju, 16,5% emocionalnom te 13,7% spolnom zlostavljanju. Zanimljiv je podatak da ako u spolno zlostavljanje uključimo i neprimjerena izlaganja djece seksualnim sadržajima, onda je 18,1% mladih u djetinjstvu doživjelo spolno zlostavljanje (3).

Psihičko zlostavljanje djeteta nosi sa sobom neizrecive znakove боли, а у многим slučajevima skriveni оžилјци постaju штетни тек након дugo vremena (4). Emocionalna trauma може у pojedinca stvoriti osjećaj bezvrijednosti, nevoljenosti ili neželjenosti te може ограничiti sposobnost особе да се брине сама за себе, доводи до poremećaja u vezivanju i stvaranju socijalnih kontakata, lošeg ponašanja te problema u socijalizaciji. Такође повећава ризик развоја psihičkih problema, poremećaja u prehrani i samoozljđivanja (5,6). Liječenje je ponajprije usmjereno na hitne zdravstvene потребе и neposrednu opasnost djeteta, а у конаčnici је usmjereno на dugoročna poremećena osobna међudjelovanja. И у околностима зlostavljanja i zanemarivanja, обiteljima треба прићи на помажући, а не на kažnjavajuћи начин (7). Primarna zdravstvena заштита игра велику улогу у препознавању и prevenciji зlostavljanja. Prevencija зlostavljanja bi требала бити dio svakog kontrolног pregleda djeteta, putem podučавања roditelja или njegovatelja te upućivanja svake utvrđene visokorizičне обitelji odgovarajućim javnim službama.

Cilj ovog rada је освijestiti о широкoj rasprostranjenosti psihičkog зlostavljanja te njegovih posljedica na kasniji razvoj u odrasloј životnoј dobi. Smatra se da pri pojavi насиља nad djecom treba posvetiti odgovarajuću pažnju i pokušati га smanjiti već danas. То је уједно и preventivno djelovanje за будућnost.

Rasprava

Trauma коју дјете проživi у дјетинству је значајан etiološki preteča за razvoj psihopatoloških smetnji u odrasloј životnoј dobi (1,8,9). Jedan од vrlo suptilnih облика насиља над djecom indirektno prisutan u готово свим drugim обlicima насиља је emocionalno (psihičko) зlostavljanje, које може имати dalekosežne posljedice на kasniji razvoj djeteta. У новије vrijeme doznalo се, подузело и учинило mnogo тога glede спречавања tjelesnih облика насиља, али он о чему се не говори доволно је emocionalno ili psihičko зlostavljanje. Svjetska zdravstvena организација (SZO) definira emocionalno зlostavljanje djeteta као izolirani slučaj ili kontinuiranu radnju onemogućavanja razvojno prikladnog i podržavajućeg okruženja od strane roditelja ili skrbnika djeteta. Овај облик зlostavljanja uključuje: ограничавање кретања, омаловаžавање, окривљавање, пријетње, застрашивање, diskriminiranje или подсмјехивање и остale облике neprijateljskog ponašanja које потенцијално може наштетити djetetovom fizičkom, psihičkom, duhovnom, moralном или socijalном razvoju. Ostali обlici зlostavljanja djece (fizičko, seksualno i zanemarivanje) uvijek sadrže неки облик emocionalnog зlostavljanja. Prema SZO svaka četvrta особа navodi fizičko, а 36% populacije emocionalno зlostavljanje (10,11). Jewkes i sur. уочили су повећани rizik od depresije, zlouporabe droga, HIV-a i herpes simplex infekcije tipa 2 (12), dok Norman i sur. повезују изложеност neseksualnom зlostavljanju sa čitavim nizom psiholoških i bihevioralnih problema, uključujući depresiju, zlouporabu alkohola, anksioznost i suicidalno ponašanje (13).

Mnoga istraživanja ukazuju na posljedice emocionalnog zlostavljanja djeteta: snijeno samopouzdanje, poremećeni interpersonalni odnosi, negativna poimanje svijeta, depresivno raspoloženje, anksioznost, sklonost samoubojstvu, poremećaji hranjenja (14,15). Pojam i definicija emocionalnog nasilja, postavljanje jasnih granica kao i samoobrambenih mogućnosti djeteta nerijetko izmiču (ne)vještim zakonskim normama, a u praksi je dokazivanje takvog oblika nasilja problematično. Emocionalno zlostavljanje često djecu pogađa dublje od fizičkog. Glavni preduvjet normalnog psihičkog razvoja djeteta je roditeljska ljubav, ohrabrvanje, poticanje. Ukoliko izostanu pozitivna potkrepljenja roditelja, kod djeteta se često razvija osjećaj nevoljenosti i neprihvaćanja. Takav osjećaj može imati ozbiljne posljedice na razvoj ličnosti djeteta, a može mu stvarati i velike poteškoće u realiziranju uspješnih socijalnih kontakata i veza u odrasloj životnoj dobi. Posljedice zlostavljanja mogu biti vidljive na nekom od slijedećih polja: problemi učenja, nesposobnost uspostavljanja međuljudskih odnosa, neprimjereno ponašanje u običnim situacijama, opće depresivno raspoloženje i nezadovoljstvo i učestale psihosomatske tegobe. Neka provedena istraživanja pokazuju da dio djece koja su proživjela zlostavljanje u djetinjstvu ipak ne pokazuje odstupanja u emocionalnom razvoju u odrasloj životnoj dobi (4). Na takav ishod utječu obilježja same osobe koje uključuju jak unutarnji lokus samokontrole, način razmišljanja i donošenja odluka, jasno uviđanje značenja situacije, visoko samopoštovanje, vještine rješavanja problema (1,16).

Istraživanja na životinjskim modelima pomogla su shvatiti kako iskustva stечena u mladosti utječu na ljudsku psihu i ponašanje. Tako odrastanje u emocionalno hladnim i nebrižnim obiteljima uzrokuje dugoročne emocionalne probleme u djece (17,18), nesklad u obitelji pojačava rizik za povećanim indeksom tjelesne mase i povećanim arterijskim tlakom (19). Emocionalno zlostavljanje puno više govori o počinitelju nego o djetetu (žrtvi) i radi se o nedostatku jedne od temeljnih ljudskih vrijednosti, poštivanja djeteta kao punopravnog ljudskog bića. Ono što je zajedničko svim oblicima zlostavljanja jest „tradicija“ zlostavljanja koja se prenosi s generacije na generaciju, s roditelja na dijete, s počinitelja na žrtvu. Kaufman i Zigler su pokazali da zlostavljana populacija ima povećan rizik ponavljanja nasilja i zanemarivanja prema vlastitoj djeci (20). Problematično ponašanje djeteta se može nastaviti dugo nakon što samo zlostavljanje prestane, pogotovo ako se radi o dugoročnim stresorima. Djeca kasnije razvijaju postraumatski stresni poremećaj (PTSP) - događaj koji asocira na zlostavljanje djeluje kao okidač i uzrokuje dramatičnu emocionalnu reakciju neproporcionalnu samom događaju. Reakcija na raniju traumu može biti provocirana mirisom, zvukom ili drugim osjetnim putem, ili radnjom, mjestom i datumom. Istraživanja su pokazala da postoje anatomske promjene u mozgu kod PTSP-a: manji volumen mozga i razlike u veličini limbičkog sustava. Također je promijenjen odgovor ciljnih organa duž hipotalamo-hipofizne osi kao posljedica dugotrajne izloženosti kortizolu,

hormonu ključnom u odgovoru protiv stresa. Osobito su važne prve tri godine života kada se u mozgu događaju strukturalne promjene ovisne o događajima i poticajima iz okoline. Djetetovo iskustvo mijenja strukturu mozga, ono uči. Tako će mozak djeteta odraslog u prijetećem okruženju imati razvijeniji fight - or - flight odgovor uz modificiran limbički sustav. Amigdala, dio limbičkog sustava, odgovorna za emocije, reagira na cirkulirajuće hormone stresa. Kod kontinuirane izloženosti tim hormonima ona se steže i postaje na njih manje osjetljiva. Slično se događa i s hipokampusom, dijelom kore odgovornim za pamćenje. Studije koje su istraživale strukturne promjene u sivoj tvari mozga pacijenata s depresijom u odnosu na zdrave pojedince su otkrile da dio strukturalnih promjena u depresivnih pacijenata korelira sa zanemarivanjem/zlostavljanjem u djetinjstvu (21,22). Sve navedeno uzrokuje promijenjen bihevioralni odgovor pojedinca na stres.

Počinitelji zlostavljanja su često sami roditelji, koji su u većini slučajeva nesvjesni da njihovi postupci spadaju pod zlostavljanje. Neki od oblika zlostavljanja od strane roditelja su: ravnodušnost na djetetove potrebe, koje se mogu razlikovati od potreba njegove braće; ponižavanje kada dijete ne uspije u zadatku ili pogrešno shvati upute; kritiziranje- negativno odnošenje prema nekom djetetovom postignuću ili interesu; neprekidan pritisak za postizanjem roditeljskih očekivanja, često praćeno uspoređivanjem s djecom drugih roditelja koja "slijede očekivanja". Spinazzola i sur. su utvrdili da emocionalno zlostavljana djeca pate od anksioznosti, depresije, niskog samopouzdanja, postraumatskog stresa i suicidalnosti u jednakoj mjeri, a u nekim slučajevima i većoj mjeri nego djeca koja su fizički ili seksualno zlostavljana. Od svih oblika zlostavljanja emocionalno je zlostavljanje najviše povezano s depresijom, generaliziranim anksioznim poremećajem, socijalnim anksioznim poremećajem, poremećajima pripadnosti i zlouporabom droga (23). Kimberi i sur. ukazali su na povezanost poremećaja prehrane (bulimija nervosa i kompulzivno prejedanje) i emocionalnog zlostavljanja u djetinjstvu, zanemarivanja te nasilja od strane intimnog partnera (24).

Zaključak

Veliki broj djece i mladih živi u obiteljima gdje im nije pružena pravilna njega, briga i zaštita koja im je prijeko potrebna, žrtve su zlostavljanja ili su ranjiviji zbog teških životnih okolnosti. Institucije koje se bave zaštitom djece pretežno se usredotočuju na traženje fizičkih dokaza o zlostavljanju, dok je pokazatelje emocionalnog zlostavljanja teže uočiti. Stoga je teže djetetu pružiti potrebnu pomoć i zaštitu. Iako se javnost često upozorava na različite slučajeve nasilja nad djecom, to je problem koji u praksi još uvek rješava mali broj stručnjaka i kojem se ne posvećuje dovoljno pažnje. Važnu ulogu u prepoznavanju ima djetetov liječnik koji bi svaku sumnju na ovaj oblik zlostavljanja trebao prijaviti nadležnim institucijama. Načini ponašanja koji trebaju izazvati sumnju na moguće emocionalno zlostavljanje djeteta su: socijalna povučenost, pretjerana ljutnja ili agresija, poremećaj hranjenja, slabo napredovanje na težini,

kašnjenje u razvoju, te depresija, anksioznost, plahost i učestalo bježanje od kuće (24). Obiteljski liječnik treba prepoznati i liječiti kako emocionalne, tako i fizičke posljedice zlostavljanja u djetinjstvu. Ovisno o pojedinom slučaju, zaštitne mjere trebaju uzeti u obzir specifične individualne, obiteljske, socijalne, ekonomski i kulturne čimbenike. Treba ih usmjeriti na pomoć, zaštitu, zbrinjavanje/liječenje već zlostavljane djece kao i na sustavni preventivni rad s roditeljima i samom djecom.

Svakako je potreban interdisciplinaran pristup problemu koji uključuje pedijatra, liječnika obiteljske medicine, socijalne radnike, psihologe i psihijatre.

Literatura

1. Marx M, Young SY, Harvey J, Rosenstein D. An examination of differences in psychological resilience between social anxiety disorder and posttraumatic stress disorder in the context of early childhood trauma. *Front In Psychol* 2017;8:2058. doi: 10.3389/fpsyg.2017.02058.
2. www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pedijatrija/zlostavljanje-djece/ Pриступљено 26. 2. 2018.
3. <http://www.poliklinika-djeca.hr/istraživanja/prevalencija-zlostavljanja-i-zanemarivanja-djece-u-hrvatskoj/> Pриступљено 27. 2. 2018.
4. Cahall Young J, Spatz Widom C. Long-term effects of child abuse and neglect on emotion processing in adulthood. *Child Abuse Negl* 2014;38:1369-81.
5. Buisman RSM, Pittner K, Compier-de Block LHCG, van den Berg LJM, Bakermans-Kranenburg MJ, Alink LRA. The past is present: the role of maltreatment history in perceptual, behavioral and autonomic responses to infant emotional signals. *Child Abuse Negl* 2017;77:23-34.
6. Tietjen GE, Brandes JL, Peterlin L i sur. Childhood maltreatment and migraine (Part I). Prevalence and adult revictimization: a multicenter headache clinic survey. *Headache* 2009; 20-31.
7. Polonko KA. Exploring assumptions about child neglect in relation to the broader field of child maltreatment. *J Health Hum Serv Adm* 2006; 260-84.
8. Powers A, Fania N, Cross D, Ressler K.J, Bradley B. Childhood trauma, PTSD, and psychosis: findings from a highly traumatized, minority sample. *Child Abuse Negl* 2016;58:111-8.
9. Dias A, Sales L, Mooren T, Mota-Cardoso R, Kleber R. Child maltreatment, revictimization and Post-Traumatic Stress Disorder among adults in a community sample. *Int J Clin Health Psychol* 2017; 17, 97-106.
10. WHO Preventing child maltreatment : A guide to taking action and generating evidence, 2006.
11. WHO: Preventing child maltreatment in Europe: A public health approach. Dostupno na: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/217018/European-Report-on-Preventing-Child-Maltreatment.pdf

12. Jewkes RK, Dunkle K, Nduna M, Jama PN, Puren A. Associations between childhood adversity and depression, substance abuse and HIV and HSV2 incident infections in rural South African youth. *Child Abuse Negl* 2010;34:833-41.
13. Norman R.E, Byambaa M, Rumna De, Butchart A, Scott j, Vos T. The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis. *Plos Med* 2012;9 (11):e1001349. doi: 10.1371/journal.pmed.1001349.
14. Finzi-Dottan R, Karu T. From emotional abuse in childhood to psychopathology in adulthood; a path mediated by immature defense mechanisms and self-esteem. *J Nerv Ment Dis* 2006;194: 616-21.
15. Gibb BE, Wheeler R, Alloy LB, Abramson LY. Emotional, physical and sexual maltreatment in childhood vs. adolescent and personality dysfunction in young adulthood. *J Pers Disord* 2001; 15:505-11.
16. American Academy of Pediatrics, Stirling J Jr; Committee on Child Abuse and Neglect and Section on Adoption and Foster Care; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Amaya-Jackson L; National Center for Child Traumatic Stress, Amaya-Jackson L. Understanding the behavioral and emotional consequences of child abuse. *Pediatrics* 2008;122:667-73.
17. McEwen BS. Understanding the potency of stressful early life experiences on brain and body function. *Metabolism* 2008; 57: S11-5.
18. Repetti RL, Taylor SE, Seeman TE. Risky families: family social environments and the mental and physical health of offspring. *Psychol Bull* 2002;128:330-66.
19. Evans GW. A multi methodological analysis of cumulative risk and allostatic load among rural children. *Develop Psychol* 2003;39:924-33.
20. Kaufman J, Ziglar E. Do abused children become abusive parents? *Am J Orthopsychiatry* 1987;57:186-92.
21. Frodl T, Reinhold E, Koutsouleris N, Reiser M, Meisenzahl EM. Interaction of childhood stress with hippocampus and prefrontal cortex volume reduction in major depression. *J Psychiatr Res* 2010; 44:799-807.
22. Vythilingam M, Heim C, Newport J, i sur. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry* 2002;159:2072-80.
23. Spinazzola J, Hodgdon H, Ford JD, i sur. Unseen wounds: The contribution of psychological maltreatment to child and adolescent mental health and risk outcomes. *Psychol Trauma* 2014;6:18-28.
24. Kimber M, McTavish J.R, Couturier J, Boven A, Gill S, Dimitropoulos G, MacMillan H.L. Consequences of child emotional abuse, emotional neglect and exposure to intimate partner violence for eating disorders: a systematic critical review. *BMC Psychol* 2017;5:33. doi: 10.1186/s40359-017-0202-3.

SKRB ZA FEBRILNO DJETE U ORDINACIJI LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE

ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF FEBRILE CHILDREN AT GENERAL PRACTICE

Petrak Sunčica,¹ Šašlin Iva,² Vinter Hrvoje,¹ Bojanić Katarina,³ Šimunec Ivan,¹ Jurković Ljiljanka⁴

Sažetak

Liječnici obiteljske medicine u skrbi često imaju djecu do 5 godina starosti. Ta populacija se najčešće u ordinaciju javlja zbog akutnih febrilnih stanja. Iako su takva stanja obično samolimitajuća, valja znati prepoznati one slučajeve kod kojih je u podlozi febriliteta ozbiljno stanje koje se neće razriješiti bez dodatne medicinske intervencije, a zakašnjelo prepoznavanje može dovesti do nepovoljnih pa i fatalnih ishoda.

Cilj rada je kroz pregled literature i smjernica o zbrinjavanju febrilnog djeteta prenijeti primjenjive i praktične upute za svakodnevnu praksu koje bi trebale biti pomoć u radu liječnika obiteljske medicine.

Pregledane su PubMed i UpToDate baza podataka prema ključnim riječima te smjernice sa stranica stručnih društava (američko, britansko, kanadsko, nizozemsko).

Opisan je pristup različitim načinima mjerenja tjelesne temperature te analizi značajki anamneze i fizikalnog pregleda u otkrivanju djece koja imaju povećani rizik za podligežeću bakterijsku infekciju. Prikazane su dvije skale za procjenu rizika ozbiljne bakterijske infekcije na temelju fizikalnog pregleda. Također je opisana racionalna upotreba dostupnih pretraga u procjeni ozbiljnosti infekcije te konačno populacija febrilne djece koju je moguće zbrinjavati ambulantno kao i slučajeve koje je nužno poslati na bolničku obradu i liječenje.

Usprkos svim smjernicama, nema dovoljno pouzdanih markera bakterijske infekcije. Najsigurnija, kao i uvijek, ostaje dobra klinička praksa i kritičko prosudjivanje svakog pojedinog slučaja, uvijek s oprezom.

Ključne riječi: vrućica, djeca, obiteljska medicina, smjernice

¹ Dom zdravlja Zagreb- Zapad

² Dom zdravlja Zagreb- Istok

³ Dom zdravlja Zagreb- Centar.

⁴ Katedra za obiteljsku medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,

Specijalistička ordinacija obiteljske medicine "Dr. Ljiljanka Jurković", Zagreb

Kontakt: petrak.suncica@gmail.com

Summary

General practitioners often have in their care children under 5 years of age. For these patients an acute febrile illness is a common reason for consultation. Although majority of these conditions are minor self-limiting illnesses, challenging task is to identify those children with a serious febrile illness who need medical intervention. For these conditions, if not recognized in time, outcomes can be severe and even fatal.

Aim was to search literature and compare guidelines in order to present approach in practice management of children with fever.

A systematic search was conducted in PubMed and UpToDate databases using key words, as well as comparison of guidelines of pediatric societies.

Underlined steps were: different ways for fever detection, important anamnestic data as well as physical examination sign and symptoms in assessing the risk of severe bacterial infection. Two different scales were given for assessment of risk of severe bacterial infection based on physical examination as well as importance of available diagnostic tests. In the end short summary was given for population of febrile children which can be managed ambulatory as well as children that have to be referred to hospital.

Despite all guidelines there are no sufficiently reliable markers of bacterial infection. The physician must therefore practice medicine that is supported by guidelines but based on sound clinical judgement for each case individually, always nurturing a dose of caution.

Keywords; Fever, Children, Family medicine, Guidelines

Uvod

Liječnici obiteljske medicine sve češće u skrbi imaju djecu od najranije životne dobi. Takva skrb nije bez izazova jer djeca do 5 godina starosti pokazuju značajne anatomske i fiziološke specifičnosti koje valja poznavati kako bi im se pružila odgovarajuća zdravstvena skrb.

Povišena tjelesna temperatura je jedan od najčešćih simptoma koji pacijente u dobi do 5 godina dovode liječniku - javlja se kao jedini ili usputni simptom u čak 70% konzultacija (1). Iako uzroci vrućice u većini slučajeva ostaju samoograničavajuće bolesti, važno je isključiti entitete za koje je nužna dodatna/daljnja medicinska intervencija. Zastupljenost ozbiljnih bakterijskih infekcija (engl. *serious bacterial infection, SBI*) koje se nalaze u pozadini vrućice smanjuje se s napredovanjem dobi djeteta. Tako je učestalost ozbiljnih bakterijskih infekcija kod novorođenčadi 10%, kod djece do 3 mjeseca starosti 5%, a kod dojenčadi starije od 3 mjeseca 0,5-1%. Jednako tako smrtnost od bakterijskih infekcija raste kako se dob djeteta smanjuje te kod novorođenčadi iznosi 10% (1,2). Zbog učestalosti vrućice u kliničkoj praksi, iako su ozbiljna podliježeća stanja postotkom mala, ukupno čine značajan apsolutni broj slučajeva kod kojih su moguće ozbiljne posljedice u slučaju neadekvatnog odnosno nepravovremenog liječenja. Stoga je potrebno imati određenu sistematičnost u pristupu svakom febrilnom djetetu (3-7).

Cilj

Kroz pregled literature i smjernica o zbrinjavanju febrilnog djeteta prenijeti primjenjive i praktične upute za svakodnevnu praksu koje bi trebale biti pomoć u radu liječnika obiteljske medicine.

Metode

Sustavni pregled PubMed i UpToDate baza podataka. Pretraživanje je vršeno korištenjem MeSH pojmova (((“Fever”[Mesh] AND “Infant”[Mesh]) AND “Child”[Mesh]) AND “Child, Preschool”[Mesh]) AND “Practice Guideline”[Publication Type]. Korišteni su i filteri; Publication dates 10 years, Humans. Također su preuzete smjernice sa stranica stručnih društava; National Guideline Clearinghouse (www.guidelines.gov); NICE: National Institute for Health and Care Excellence (www.nice.org.uk); Canadian CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines Database (www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx); Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (www.sign.ac.uk); [Summary of the practice guideline ‘Children with fever’ (Second Revision) from the Dutch College of General Practitioners], Oteman N, Berger MY, Boomsma LJ, Wiersma TJ, Goudswaard AN; Nederlands Huisartsen Genootschap, Ned Tijdschr Geneeskd. 2008 Dec 20;152(51-52):2781-6.

Rezultati

Anamneza

Prilikom uzimanja anamneze, važno je dobiti podatke o sljedećim parametrima: trajanju vrućice i varijaciji tijekom dana, u toku dana, maksimalno izmjerenoj temperaturi (mjesto mjerena ovisno o dobi djeteta), odgovoru na antipiretike, pratećim simptomima (osip, proljev, kašalj, bol, povraćanje), komorbiditetu, epidemiološkoj anamnezi te datumu zadnjeg cijepljenja.

Uzrok infekcije

S obzirom na uzrok infekcije, razlikujemo vrućicu kratkog trajanja i vrućicu poznatog uzroka kod koje lokalizirajući simptomi i znakovi uz anamnezu dovode do jasne dijagnoze već na prvom pregledu.

Ukoliko nakon detaljno uzete anamneze i fizikalnog pregleda nismo pronašli uzrok vrućice, a ona traje kraće od 7 dana, po definiciji govorimo o vrućici nepoznatog izvorišta (*fever without source or origin, FWS*). Oko 20% akutnih stanja ulazi u ovu kategoriju, a najčešće se javlja u djece do 3 godine starosti. Većina je posljedica infekcije, a uglavnom su to samoograničavajuće bolesti. Ipak valja isključiti moguće ozbiljne izvore bakterijskih infekcija.

Ukoliko na prvom pregledu nismo uspjeli utvrditi uzrok infekcije, a pacijent je dobro općeg stanja (nakon obrade prema smjernicama) i odlučimo se za ambulantno praćenje, obavezno je ponoviti pregled u roku 24-48h.

Za razliku od toga vrućica nepoznatog uzroka (*fever of unknown origin, FUO*) se definira kao tjelesna temperatura viša od 38,3°C, bez jasne dijagnoze, a nakon inicijalne evaluacije koja uključuje detaljnu anamnezu, pregled i laboratorijske testove. Minimalno trajanje vrućice je 7 dana (nakon detaljne bolničke obrade), a prema nekim autorima i do 3 tjedna.

Gotovo 50% vrućica nepoznatog uzroka (FUO) u konačnici bude infektivnog porijekla, 20-30% ostaju bez definiranog uzroka, a od ostalih dijagnoza se spominju zločudne bolesti, autoimune bolesti, upalne bolesti i velika paleta drugih dijagnoza

tako da su preporuke da se daljnje pretrage rade u ovisnosti o individualnoj kliničkoj situaciji. Ova stanja valja razlikovati zbog različitog kliničkog pristupa i potrebe za primjenom dalnjih dijagnostičkih metoda. Kod FWS najčešće nije nužna daljnja detaljnija obrada jer dođe do spontane rezolucije ili prijeđe u FUO, dok se kod FUO radi puna laboratorijska i slikovna obrada (8,9,10).

Novorođenčad i djeca koja imaju bilo koji od sljedećih problema: stečeni gubitak imunosti zbog imunosupresivne terapije, primarnu imunodeficijenciju, splenektomirani pacijenti, hematološki bolesnici s oštećenom funkcijom slezene (anemija srpastih stanica), postavljen centralni venski kateter, kongenitalnu srčanu bolest (valvularne anomalije), onkološku bolest - imaju 3 puta veću vjerojatnost da je u podlozi vrućice ozbiljna bakterijska infekcija i njih a priori nećemo pratiti ambulantno jer im je potrebna šira obrada (4,11).

Mjerenje tjelesne temperature

Iako rektalno mjerenje tjelesne temperature (TT) ostaje zlatni standard za svu dječu do 2 godine starosti, prema britanskim i američkim smjernicama se ne preporuča takvo rutinsko mjerenje. Njemačke i kanadske smjernice zadržavaju rektalno mjerenje u redovnom pristupu do 2 pa čak i do 5 godina starosti kod ozbiljno ugrožene djece, ali u probiru niskorizične djece dopuštaju druge načine mjerenja. Nizozemske smjernice preporučuju rektalno mjerenje svoj djeci do 3 mjeseca starosti jer su u toj skupini infekcije često „maskirane“.

Kod djece do 4 tjedna starosti preporuča se mjeriti temperaturu aksilarno elektroničkim ili kemijskim termometrom.

Od 4 tjedna do 3 mjeseca preporuča se mjeriti temperaturu rektalno.

Od 3 mjeseca do 5 godina preporuča se mjeriti temperaturu aksilarno elektroničkim ili kemijskim termometrom, ili timpanometrijski infracrvenim termometrom (do 3 godine ovo ipak nije pouzdana metoda). Nakon toga, za ozbiljno ugroženu dječu, definitivna potvrda tjelesne temperature vrši se rektalnim mjerenjem. Smjernice se slažu da je definicija febriliteta tjelesna temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ mjerena rektalno.

Sve se smjernice slažu da je mjerenje TT na čelu nepouzdano i da ga medicinski profesionalci ne bi trebali primjenjivati. Isto tako, anamnestički podatak o izmjerenoj temperaturi kod kuće treba smatrati relevantnim i uzeti u obzir u kliničkoj procjeni ozbiljnosti stanja (1,5,6,7).

Fizikalni pregled

Prvo isključujemo životno ugroženu djecu; kompromitiran dišni put, provjeravamo kvalitetu i frekvenciju disanja i cirkulaciju, procjenjujemo razinu svijesti. Ukoliko dijete nije akutno vitalno ugroženo, slijedi detaljnija procjena stanja:

Potrebno je zabilježiti najvišu izmjerenu TT (uključujući i anamnestički podatak), izmjeriti frekvenciju i kvalitetu disanja, frekvenciju srčanih otkucaja i vrijeme kapilarne reperfuzije - kao dio rutinske procjene. Krvni tlak mjerimo ukoliko su srčani ritam ili kapilarna reperfuzija abnormalni (američke i britanske smjernice 12,2).

Maksimalna tjelesna temperatura kao prediktor povišenog rizika za SBI

Ako su primjenjeni antipiretici, odgovor na njih nije indikativan za procjenu težine podlijedeće bolesti.

Djeca do 3 mj starosti sa temperaturom $>38^{\circ}\text{C}$ su u visokorizičnoj skupini. Naglasimo da novorođenčad rijetko ima vrućicu, češći je odgovor na infekciju hipotermija. Čak 10% febrilne novorođenčadi ima SBI.

Djeca u dobi od 3 do 6 mjeseci s tjelesnom temperaturom $>39^{\circ}\text{C}$ imaju intermedijarni rizik za ozbiljnu bolest.

Djeca starija od 6 mjeseci – visina tjelesne temperature, zasebno gledano, ne predviđa ozbiljnost bolesti, iako prema nekim autorima temperatura $>40^{\circ}\text{C}$ povećava rizik.

Djeca s kapilarnom reperfuzijom duljom od 3s su intermedijarnog rizika za SBI
Boja kože i turgor – cijanoza predstavlja visoki rizik (4,13)

Djeca s tahikardijom i tahipnejom (tablica 1.) imaju najmanje intermedijarni rizik za SBI.

Tablica 1. Tahikardija i tahipneja prema dobi

Tahikardija	Tahipneja
	<5 mjeseci > 60/min
<12 mjeseci > 160/min	6-12 mjeseci > 50/min
12-24 mjeseci > 150/min	12-24 mjeseci > 40/min
2-5 godina > 140/min	2-5 godina > 30/min

U tablici 2 prikazani su znakovi/stupnjevi dehidracije.

Tablica 2. Razlikovanje stupnjeva dehidracije (14)

Blaga dehidracija	podočnjaci, suhi jezik, žed (ne uvijek)
Umjerena dehidracija	suha usta i jezik, halonirane oči, ušiljeni nos, oslabljen kožni turgor, oligurija, prolongirana kapilarna reperfuzija, udubljena fontanela
Teška dehidracija	abnormalni respiracijski uzorak, slab filiformni ubrzani puls, tahikardija, tihi srčani tonovi, hladni ekstremiteti, oči duboko u dupljama, plač bez suza/ apatija, anurija, loše opće stanje

Simptomi i znakovi koji upućuju na specifične bolesti.

Potrebno je auskultirati srce (tražiti novonastali šum), pluća (krepitacije, muklina, weezing), učiniti pregled grla i otoskopiju. Ukoliko se žali na bolove lokalizirati izvor boli. Svakako valja provjeriti meningealne znakove te napraviti pregled kože i sluznica u potrazi za osipom i neadekvatnom cirkulacijom.

Meningokokna bolest: neanemizirajući osip posebno ako su promjene $>2\text{mm}$ u promjeru/ kapilarna reperfuzija $>3\text{s}$ / meningealni znakovi pozitivni/ prostracija.

Bakterijski meningitis: meningealni znakovi pozitivni/ fontanela koja prominira/ smanjena razina svijesti/ konvulzije. Klasičan meningealni trijas: meningealni znakovi + prominirajuća fontanela + visokofrekventni plač-često odsutan, a kod novorođenčadi u 10% meningitisa nije prisutna niti povиšena tjelesna temperatura.

HSV encefalitis ako vrućicu prate fokalni neurološki ispadci/ fokalna epilepsija/ smanjena razina svijesti.

Pneumonija: vrućica + tahipneja neproporcionalna prema razini vrućice/ kašalj/ krepitacije pri auskultaciji /širenje nosnica pri udisaju/ uvlačenje juguluma ili interkostalnih prostora pri udisaju/cijanoza/ saturacija kisika < 95% pri udisanju sobnog zraka.

Mokraćna infekcija: sva djeca mlađa od 3 mjeseca koja imaju vrućicu, djeca starija od 3 mjeseca kod kojih je vrućica praćena povraćanjem/ slabim unosom hrane/ letargijom/ iritabilnošću/ abdominalnom boli ili osjetljivošću/ dizurijom/ povećanom učestalošću mokrenja.

Septični artritis ili osteomijelitis: vrućica + otok uda ili zglobova/ nekorištenje ekstremiteta/ pošteda ekstremiteta kod hodanja.

Kawasakijeva bolest: vrućica koja traje dulje od 5 dana + četiri od sljedećih pet kriterija; bilateralna konjunktivalna injekcija, promjena mukoznih membrana gornjeg respiratornog sustava (hiperemija farinksa, ispucane usnice, malinasti jezik), promjene na ekstremitetima (edem, eritem, deskvamacija), polimorfni osip, cervikalna limfadenopatija. Moguća je i pojava atipične bolesti koja ima manje karakterističnih znakova (1,2,4,12).

U tablici 3. i 4. prikazane su skale za procjenu rizika ozbiljne infekcije i ozbiljne podliježeće bolesti.

Tablica 3. Yale skala za procjenu rizika ozbiljne infekcije u podlozi febriliteta u djece 3-36 mjeseci; Rezultat 10 = rizik 2.7%, Rezultat 11-15 = rizik 26%, Rezultat > 16 = rizik 92% (15)

Bodovi	Kvaliteta plača	Reakcija na roditelje	Stupanj svijesti	Boja kože	Hidracija	Odgovor na socijalni stimulus
1	Nema plača/ jaki plač	Kratki plač/ zadovoljno	Lako se budi	Ružičasta	Mukozne membrane, koža i oči vlažne	Budno i smije se
3	Jeca	Plače pa prestaje naizmjence	Budi se na prolongirani stimulus	Akrocijanoza	Usta lagano suha	Budno i kratko se nasmiješi
5	Slabi plač/ stenjanje/ visoko-frekventni plač	Neprestano plače	Ne može se probuditi ili odmah nazad zaspi	Blijeda/ cijanotična/ pepeljasta	Mukozne sluznice suhe, oči upale	Ne smiješi se/ anksiozno/ apatično

Tablica 4. Procjena rizika za ozbiljnu podlijedeću bolest prema NICE smjernicama (2)

Boja kože, usana, jezika	Normalna	Blijeda koža, usne ili jezik u anamnezi	Cijanotična/ blijeda/ pepeljasta prilikom pregleda
Aktivnost	normalni odgovor na socijalne stimulanse zadovoljno/smiješi se lako se probudi i ostaje budno jaki, normalni plač ili ne plače	ne odgovara adekvatno na socijalne stimulanse ne smiješi se budi se na prolongiranu stimulaciju smanjena aktivnost	ne odgovara na socijalne stimulanse ne budi se spontano niti ostaje budno bez stimulusa slabi/visokofrekventni ili kontinuirani plač doima se loše zdravstvenom profesionalcu
Disanje	Bez znakova respiracijskog distresa	širenje nosnica pri udisanju tahipneja ($>50/\text{min}$, 6-12 mj ili $>40/\text{min}$, $>12\text{mj}$) SatO ₂ $<95\%$ auskultatorno krepitacije	stenjanje prilikom disanja frekvencija disanja $>60/\text{min}$ uvlačenje prsnog koša pri udisaju
Cirkulacija i hidracija	bez znakova dehidracije	suhe sluznice vrijeme kapilarene reperfuzije $>3\text{s}$ tahikardija neproporcionalna febrilitetu oligurija slabi unos hrane	smanjen turgor kože, halonirane oči
Ostalo	Niti u jednoj kategoriji nije bilo promjena opisanih u 3 i 4 stupcu	dob 3 do 6 mjeseci i temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$ trajanje vrućice ≥ 5 dana drhtavica oteknuće uda ili zgloba pošteda ekstremiteta	dob mlađa od 3 mjeseca i temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ osip koji ne anemizira fontanela koja se izbočava ukočenost vrata epileptični napadaj fokalni neurološki ispad fokalni neurološki napad
	Niski rizik ako je prisutno SVE od navedenog	Srednji rizik ako je prisutno BILO ŠTO od navedenog	Visoki rizik ako je prisutno BILO ŠTO od navedenog
Postupak	Ambulantno praćenje	ukoliko je nađen uzrok vrućice i dobrog su općeg stanja, skrbnici su sposobni brinuti i mogu doći do liječnika u kratkom vremenu te imaju dostupnog liječnika 24h, moguće je pratiti ambulantno, inače bolnički	Bolnička obrada i liječenje

Dijagnostičke pretrage

Dostupne dijagnostičke pretrage na razini primarne zdravstvene zaštite (PZZ) su KKS, DKS, CRP, analiza urina, UK, RTG srca i pluća. Pretrage koje obično nisu dostupne na razini PZZ su hemokultura, lumbalna punkcija i analiza likvora biokemijski i mikrobiološki, analiza stolice i kultura stolice.

Broj leukocita korelira s rizikom bakterijemije za djecu > 8 tjdana starosti (za razliku od temperaturne krivulje u djece > 6 mjeseci), osim kod *Haemophilus influenzae* bakterijemije (16).

Leukociti $< 5\ 000$ ili $> 15\ 000/\text{mcl}$ ili granulociti $> 10\%$ podižu rizik za SBI.

Prokalcitonin i CRP imaju prednost pred brojem leukocita i mogu pridonijeti u probiru djece koja imaju veći rizik za SBI.

CRP raste 12h od početka upale i kod bakterijskih i kod virusnih infekcija i nije specifičan. Više vrijednosti upućuju na veći rizik za SBI, ali nema jasne granice.

Prokalcitonin raste ranije i nešto je specifičniji za bakterijske infekcije, ali nije široko dostupan.

Ukoliko je od početka bolesti prošlo > 12 h, dijete je > 8 tj, CRP $< 0.8 \text{ mg/l}$, odnosno prokalcitonin $< 2 \text{ ng/l}$ možemo isključiti da se radi o ozbiljnoj bakterijskoj infekciji (17).

Analiza urina i urinokultura (UK). Prema američkim smjernicama svoj djeci do 2 godine, a prema britanskim smjernicama do 3 godine, s vrućicom $> 38^\circ\text{C}$ bez nađenog uzroka, preporuča se učiniti biokemijsku analizu urina. Veći je rizik za podlijedeću infekciju mokraćnog trakta (UTI) kod ženske djece mlađe od 12 mjeseci, ukoliko je temperatura $> 39^\circ\text{C}$, trajanje febriliteta > 24 h. U tim slučajevima, čak i ukoliko postoje znakovi virusne bolesti koja bi objasnila febrilitet, ne isključuje se rizik za podlijedeću UTI i preporučljivo je učiniti biokemijsku analizu urina.

U 20% djece s UTI nalazimo normalan nalaz biokemije urina, postotak je i veći u dobi od 3 mjeseca, a raste na 50% u djece mlađe od 8 tjdana. Stoga je opravdano učiniti UK svoj djeci mlađoj od 8 tjdana, svoj djeci prije početka empirijskog antibiotskog liječenja ili ako postoji klinička sumnja na UTI, a biokemijska analiza urina je bila uredna kod sve djece do 3 godine starosti (2, 13, 15).

RTG srca i pluća (RTG SP). Preporuča se učiniti ukoliko postoje respiratori simptomi ili znakovi koji upućuju na moguću pneumoniju ($\text{SpO}_2 < 95\%$, respiratori distres, tahipneja, krepitacije prilikom auskultacije te u asimptomatskih pacijenata ukoliko je vrućica $> 39,5^\circ\text{C}$ i traje > 48 h ili leukociti $> 20\ 000$). *Prema američkim smjernicama RTG nije potreban ako je prisutan weezing ili postoji visoka vjerojatnost bronhiolitisa* (2,12,15).

Lumbalna punkcija (LP) se izvodi ako postoji klinička sumnja na sepsu ili meningoitis, ukoliko se pacijent prezentira s konvulzijama u febrilitetu te ukoliko se planira započeti empirijsku antibiotsku terapiju. Nadalje kod sve febrilne novorođenčadi, kod

djece od 1 do 3 mjeseca starosti ako se doimaju lošeg općeg stanja ili ako su dobrog općeg stanja, a DKS pokaže leukocite $<5 \times 10^9/L$ ili $>15 \times 10^9/L$ i nije nađen drugi uzrok febriliteta.

Slične su indikacije i za **hemokulturu (HK)**.

Analiza stolice i kultura stolice se preporučuju napraviti ako se pacijent prezentiра s proljevastim stolicama ili ima prisutnu sluz u stolici.

Ako je razina rizika srednje vrijednosti i nije nađen uzrok vrućice, potrebno je učiniti KKS, DKS, CRP, HK, UK; LP kod djece mlađe od godinu dana, te RTG srca i pluća (SP) – ako TT $>39^\circ\text{C}$ i DKS $>20 \times 10^9/\text{L}$.

Pacijentima niskog rizika ne treba rutinski laboratorij, ali se preporuča učiniti urin i procjenu rizika pneumonije - ako postoji RTG SP (1,2,7,13,15).

Djeca do 3 mjeseca starosti

Svu febrilnu novorođenčad potrebno je uputiti u bolnicu. Febrilnoj djeci do 3 mjeseca starosti potrebno je učiniti KKS, DKS, CRP, biokemijsku analizu urina, a ukoliko imaju respiratorne tegobe i RTG SP te ako imaju i proljevaste stolice, leukocite u stolici. Ukoliko su svi navedeni nalazi uredni i dijete je dobrog općeg stanja, moguće je i ambulantno praćenje pod uvjetom da možemo uzeti urinokulturu i hemokulturu, a ukoliko se odlučimo na empirijsku primjenu antibiotika, trebalo bi prije toga uzeti i uzorak cerebrospinalnog likvora. Potrebno je daljnje svakodnevno praćenje do pristizanja nalaza. U slučaju patoloških nalaza kultura, ponovno se primaju u bolnicu zbog nužnog provođenja parenteralne terapije.

Najčešće nismo u mogućnosti ispoštovati sve kriterije algoritma. Stoga je preporuka da se sva febrilna djeca do 3 mjeseca starosti upute u bolnicu gdje je moguće poduzeti kompletну obradu i provesti adekvatno liječenje.

Djeca 3-36 mjeseci

Ako je dobrog općeg stanja i niskog rizika po svim opisanim kriterijima, a temperatura ne prelazi 39°C i traje $<48\text{h}$, moguće je samo pratiti uz potporne mjere. Navedenoj skupini djece nije potrebno rutinski raditi laboratorij, ali je svoj febrilnoj djeci nužno isključiti infekciju mokraćnog sustava. Ako vrućica perzistira i nakon 48h ili se opće stanje pogoršava, valja učiniti laboratorijsku obradu te reevaluirati potrebu za upućivanjem. Ako postoje respiratori znakovi: SpO₂ $<95\%$, tahipneja, krepitacije pri auskultaciji odnosno asimptomatskim pacijentima kod kojih su leukociti $>20\ 000/\text{L}$ potrebno je učiniti RTG SP. Ako je prisutan proljev ili sluz u stolici, valja učiniti i kulturu stolice i leukocite u stolici.

Svu djecu koja imaju komorbiditete navedene u anamnezi, ili se doimaju loše na kliničkom pregledu, valja uputiti na detaljniju bolničku obradu. Ne smije se zaboraviti važnost liječničkog instinkta „nešto nije u redu“ niti zanemariti ozbiljnu

roditeljsku zabrinutost za dijete. Prema metaanalizama ovo su dvije „jake crvene zastave“ (1,2,12,13,16).

Rasprava i zaključak

usprkos svim smjernicama, nema dovoljno pouzdanih markera bakterijske infekcije, niti absolutno sigurne preporuke za postupanje. Najpouzdanija ostaje dobra klinička praksa koja podrazumijeva detaljnu anamnezu i fizikalni pregled. Dojam koji dijete ostavlja, tjelesna temperatura i DKS ostaju među najpouzdanijim faktorima u procjeni težine stanja. Valja poznavati rizične skupine djece i dijagnostičke pretrage koje valja primijeniti. Ipak, ponekad je moguće koristiti vrijeme kao dijagnostičku metodu te izbjegći nepotrebne pretrage i medikalizaciju. Poznavanje pacijentovih komorbiditeta, socijalne situacije i mogućnosti obitelji da pruži adekvatnu skrb te procjena zdravstvenog stanja djeteta, preporuka su za postupanje u skbri za dijete s vrućicom. Stoga najbolje kliničko postupanje obiteljskog liječnika uključuje redovito praćenje zdravstvenog stanja djeteta te davanje jasnih uputa roditeljima i skrbnicima vezano uz praćenje i njegu djeteta (5,7,13,16-18).

Literatura

1. Niehues T. The Febrile Child: Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110:v764-774.
2. Davis T. NICE guideline: feverish illness in children--assessment and initial management in children younger than 5 years. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2013 98:232-5.
3. Bressan S, Berlese P, Mion T, Masiero S, Cavallaro A, Da Dalt L. Bacteremia in feverish children presenting to the emergency department: a retrospective study and literature review. *Acta Paediatrica* 2012; 101: 271-7.
4. Trautner BW, Caviness AC, Gerlacher GR, Demmler G, Macias CG. Prospective evaluation of the risk of serious bacterial infection in children who present to the emergency department with hyperpyrexia (temperature of 106 degrees F or higher): *Pediatrics* 2006; 118: 34-40.
5. Chiappini E, Principi N, Longhi R, Tovo PA, Becherucci P, Bonsignori F, i sur. Management of fever in children: Summary of the Italian pediatric society guidelines. *Chlincal therapeutics* 2009; 31:1826–43.
6. Canadian Paediatric Society, Community Paediatrics Committee. Temperature measurement in paediatrics. Dostupno na: <https://www.cps.ca/en/documents/position/temperature-measurement>
7. Otman N, Berger MY, Boomsma LJ, Wiersma TJ, Goudswaard AN. Summary of the practice guideline ‘Children with fever’ (Second Revision) from the Dutch College of General Practitioners, Nederlands Huisartsen Genootschap, Ned Tijdschr Geneesk 2008;152:2781-6.

8. Chow A, Robinson JL Fever of unknown origin in children: a systematic review. *World J Pediatr* 2011;7:5-10.
9. Westra SJ, Karmazyn BK, Alazraki AL, i sur. ACR Appropriateness Criteria Fever Without Source or Unknown Origin-Child. *J Am Coll Radiol* 2016;13:922-30
10. Expert Panel on Pediatric Imaging, Westra SJ, Karmazyn BK, Alazraki AL, Dempsey ME, Dillman JR, i sur. American College of Radiology,ACR Appropriateness Criteria® fever without source or unknown origin -child. *J Am Coll Radiol* 2016;13:922-30.
11. Bressan S, Berlese P, Mion T, Masiero S, Cavallaro A, Da Dalt L: Bacteremia in feverish children presenting to the emergency department: a retrospective study and literature review. *Acta Paediatrica* 2012;101:271-7.
12. Girodias JB, Bailey B. Approach to the febrile child: A challenge bridging the gap between the literature and clinical practice, *Paediatr Child Health* 2003;8: 76-82.
13. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee (Writing Committee) on Pediatric Fever, Mace SE, Gemme SR, Valente JH, Eskin B, Bakes K, i sur. Clinical Policy for Well-Appearing Infants and Children Younger Than 2 Years of Age Presenting to the Emergency Department With Fever. *Ann Emerg Med* 2016;67:625-639.e13. doi: 10.1016/j.annemergmed.2016.01.042.
14. Mardešić D i sur. Poremećaji prometa vode, elektrolita, minerala i acidobazne ravnoteže U: Mardešić D, ur. *Pedijatrija*, Zagreb: ŠK Zagreb 2003,197-204.
15. McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, i sur. Observation scales to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics* 1982;70:802-9.
16. Jhaveri R, Byington CL, Klein JO, Shapiro ED. Management of the Non-Toxic Appearing Acutely Febrile Child: A 21st Century Approach, *J Pediatr*. 2011;159: 181-5.
17. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:672-7.
18. Marcondes Machado B, Morais Cardoso D, de Paulis M, Ulhôa Escobar AM, Elias Gilio A. Fever without source: evaluation of a guideline. *J Pediatr* 2009;85:426-32

ZBRINJAVANJE AKUTNOG ASMATSKOG NAPADA U DJECE

ACUTE ASTHMA EXACERBATION IN CHILDREN

Jasna Petrić Duvnjak¹

Sažetak

Ovaj kratak pregled opisuje pristup obiteljskog liječnika djetetu s akutnim pogoršanjem astme, čije liječenje može započeti već kod kuće i nastaviti se u ordinaciji liječnika obiteljske medicine. Liječnik obiteljske medicine mora biti educiran procijeniti težinu pogoršanja te prema tome primijeniti odgovarajuće liječenje.

Ključne riječi: astma, dijete, akutno pogoršanje

Summary

This brief overview summarizes approach to a management of a child with acute asthma exacerbation from position of family physician. Initial treatment can be started at home and continued at primary care settings. Family physician should be able to do initial assessment of severity of the exacerbation and provide level of treatment needed.

Keywords: asthma, child, acute exacerbation

Uvod

Napad astme je akutno pogoršanje popraćeno ubrzanim i otežanim disanjem, sijnjom, upornim kašljem ili pritiskom u prsima.

Zbrinjavanje akutnog asmatskog napada trebaju započeti roditelji ovisno o pret-hodnom iskustvu i raspoloživim lijekovima. Roditelje treba upozoriti i na druge manifestacije akutnog pogoršanja kao što su zauzimanje sjedećeg položaja, isprekidani govor, nemir djeteta ili kod manjeg djeteta nemogućnost hranjenja te slab i tihi plać. Individualizirani pisani plan postupaka koje valja provesti u slučaju pogoršanja astme, tzv. „Astma plan“ trebao bi im dati jasne upute kako će prepoznati napad i na koji način će ga liječiti.

¹ Zavod za pulmologiju s alergologijom i kardiologiju s reumatologijom, Klinika za dječje bolesti, KBC Split
Kontakt: jasna.petric1@st.t-com.hr

Akutni napad astme može biti u rasponu od blažeg oblika koji se brzo poboljšava nakon primjene bronhodilatatora, do težeg oblika koji može tijekom nekoliko sati dovesti do akutnog zatajenja disanja.

Blaži napad astme karakteriziran je kašljem, sipnjom obično samo na kraju izdaha bez zaduhe, $\text{SpO}_2 > 95\%$ i vršnim ekspiratornim protokom zraka (PEF – od engl. peak expiratory flow) $> 70\%$. Dijete može leći i govoriti potpune rečenice.

Kod umjerenog napada sipnja je jako izražena tijekom cijelog izdaha, dijete koristi pomoćnu dišnu muskulaturu, SpO_2 je 90 - 95%, a PEF 40 - 70%. Dijete zauzima sjedeći položaj, obično je uznemireno i odgovara kratko na upite, hranjenje je otežano, a plač tiši i isprekidan.

U teškom napadu astme zaduha je izrazita, $\text{SpO}_2 < 90\%$, $\text{PEF} < 40\%$, sipnja je čujna u udahu i izdahu ili se ne čuje uopće što je loš prognostički znak. Dijete zauzima sjedeći položaj i nagnuto je prema naprijed, dojenče prestaje jesti. Na prijeteće zatajenje disanja upućuju i paradoksalni pokreti prsnog koša i abdomena i bradikardija. Roditelje treba upozoriti da odmah traže medicinsku pomoć ako je dijete pospano ili smeteno i skoro uopće ne može govoriti (1).

Liječenje akutnog pogoršanja astme

Lijekovi koji se koriste u liječenju akutnog pogoršanja astme (prije dolaska u bolnicu) su (2):

1. Salbutamol (albuterol) - brzo djelujući bronhodilatator (SABA – od engl. short acting beta agonist) koji se primjenjuje u obliku otopine (5 mg/1 ml) u inhalaciji (nebulizator) u dozi 0,15 mg/kg (najviše 5 mg) ili inhalera (100 mcg/potisak) (MDI – od engl. metered dose inhaler) preko komore s valvulom. Oba načina primjene su jednako učinkovita (3). Inhalaciji dajemo prednost u medicinskoj ustanovi kada u isto vrijeme dodajemo i kisik te time smanjujemo hipoksemiju. Početak djelovanja je nakon 5 minuta, najveći učinak nakon 15 minuta, a prestanak djelovanja nakon 3 – 6 sati.
2. Kortikosteroidi učinkovito smanjuju edem sluznice i sekreciju. Prednizolon oralno ili metilprednizolon parenteralno jednako su učinkoviti (2). Zbog proturječnih rezultata studija ne preporučuje se rutinska primjena inhalacijskih kortikosteroida umjesto ili uz sistemsku primjenu (4).
3. Ipratropij bromid je antikolinergik koji se preporuča dodati salbutamolu u inhalaciji kod umjerenog i teškog napada astme (5).
4. Ovlaženi kisik kod $\text{SpO}_2 \leq 92\%$, cilj je $\text{SpO}_2 94 - 98\%$.
5. Adrenalin, parenteralni beta agonist, primjenjuje se supkutano ili intramuskularno (0,01 mg/kg tj. 0,01ml/kg otopine 1:1000 - 1mg/ml) najveća doza je 0,4 ml (0,4 mg). Može se ponoviti do ukupno tri puta svakih 20 minuta ako nema nuspojava (ekstremna hipertenzija, uporno povraćanje). Prema nekim

autorima brže djeluje intramuskularno. Indiciran je u djece s teškim napadom astme i kratkim inspirijem, obično se daje odmah po dolasku djeteta i istovremeno se započinje s inhalacijom salbutamola i postavljanjem venskog puta.

Liječenje kod kuće

Salbutamol inhalacija 2 – 4 potiska inhalera (100 mcg/potisak) preko spremnika s valvulom, svaki potisak treba primijeniti odvojeno, te između potisaka protresti inhaler ili 1,25 – 2,5 mg salbutamola po dozi inhalirati u nebulizatoru, može se ponoviti do ukupno 3 doze svakih 20 minuta.

Procijeniti učinak nakon 20 minuta!

Djeca s progresijom simptoma unatoč započetom liječenju kod kuće nastavljaju se liječiti u medicinskoj ustanovi.

Liječenje u ambulanti obiteljske medicine

Liječnik obiteljske medicine treba:

- bilježiti frekvenciju disanja, saturaciju krvi kisikom i puls (pulsnim oksimetrom)
- dodati ovlaženi kisik kad je $\text{SpO}_2 \leq 92\%$.
- primijeniti salbutamol prema GINA (od engl. Global Initiative for Asthma) smjernicama 2 - 6 potisaka svakih 20 minuta tijekom prvog sata, u slučaju potrebe nastaviti s 2 - 3 potiska na sat za djecu mlađu od 5 godina, odnosno za djecu stariju od 6 godina 4 - 10 potisaka svakih 20 minuta tijekom prvog sata, u slučaju potrebe nastaviti i do 6-10 potisaka svakih 1 - 2 sata.
- primijeniti prednizolon oralno ili metilprednizolon parenteralno (1-2 mg/kg/ dan do 20 mg < 2g.; 30 mg 2-5 g.; 40 mg stariji od 5g.; p.o., i.v., i.m.).
- kod umjerenog i teškog napada astme dodati u inhalaciju s salbutamolom ipratropij bromid. Prema GINA smjernicama dodati 2 potiska inhalera ipratropij bromida od 80 mcg ili 250 mcg u inhalaciji, svakih 20 minuta tijekom jednog sata.

Djeca s umjerenim ili teškim napadom astme kod kojih ne primjećujemo poboljšanje nakon početnog liječenja salbutamolom i sistemskim kortikosteroidom zahtjevaju hospitalizaciju. Potreba za više od 10 potisaka salbutamola tijekom 3 - 4 sata kod djeteta mlađeg od pet godina je indikacija za bolničko liječenje (2). Preporuča se bolničko liječenje također i u slučaju: cijanoze, ako je $\text{SpO}_2 < 92\%$, dijete ne govori i ne pije, auskultiramo tiha pluća (2).

Liječnik obiteljske medicine pri donošenju odluke o upućivanju na bolničko liječenje treba procijeniti i sposobnost roditelja da primjene lijekove kod kuće, udaljenost doma i mogućnost transporta djeteta u slučaju pogoršanja kao i prethodno iskustvo neredovitog ili nepravilnog davanja lijekova kod kuće (1).

Literatura

1. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120 (5 Suppl):S94-138. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1330.
2. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention, updated 2018., dostupno na: <http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> pristupljeno 1.4.2018.
3. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 13;(9):CD000052. doi: 10.1002/14651858.CD000052.
4. Alangari AA, Malhis N, Mubasher M, i sur. Budesonide nebulization added to systemic prednisolone in the treatment of acute asthma in children: a double-blind, randomized, controlled trial. *Chest* 2014;145:772-8.
5. Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta₂-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(8):CD000060. doi: 10.1002/14651858.CD000060.pub2.

GLAVOBOLJA DJEĆJE DOBI – IZAZOVI DIJAGNOZE

HEADACHE IN CHILDREN - CHALLENGES OF DIAGNOSIS

Anita Ursić,¹ Marija Meštrović,¹ Maja Tomasović,¹ Radenka Kuzmanić Šamija,¹
Eugenija Marušić¹

Sažetak

Glavobolja je jedan od najčešćih simptoma dječje dobi čija prevalencija se povećava s dobi te time postaje važno područje djelovanja liječnika obiteljske medicine koji skrbi o djeci. Ovim kratkim pregledom glavobolja daje se uvid u novu klasifikaciju primarnih glavobolja, njihovo optimalno liječenje, te postupnik što učiniti kod djece s glavoboljom.

Ključne riječi: glavobolja, djeca

Summary

Headache is one of the most common symptoms of childhood, whose prevalence increases with age and thus becomes an important area of concern for family medicine practitioners who care about children. This brief overview of the headache gives an insight into the new classification of primary headaches, their optimal treatment, and the steps to be taken in children with headaches.

Keywords: headaches, children

Uvod

Glavobolja (bol iznad orbitalne linije) jedan je od najčešćih simptoma u djece i adolescenata, a prevalencija raste s dobi. Najčešći razlozi zbog čega roditelji dovode liječnicima djecu koja imaju glavobolju su izostanak iz škole/vanškolskih aktivnosti ili zbog straha da je tumor mozga mogući uzrok glavobolje (1).

Glavobolje klasificiramo kao primarne (tenzijska, migrena, Hortonova ili cluster glavobolja) i sekundarne tj. one kod kojih je glavobolja simptom temeljnog stanja. Sekundarne glavobolje mogu biti uzrokovane akutnim febrilnim stanjem (npr. infekcija respiratornoga sustava, gripa), traumom glave, infekcijom ili tumorom središnjeg živčanog sustava (SŽS).

¹ Zavod za neurologiju i endokrinologiju, Klinika za dječje bolesti, KBC Split, Split
Kontakt: ursic.anital@gmail.com

Učestalost glavobolje ovisi o dobi i spolu. Prevalencija glavobolja različitih tipova u dobi od 7 godina je 31-51%, povećavajući se na 57-82% u dobi od 15 godina (2).

Prije 12 godine života prevalencija glavobolja je slična među dječacima i djevojčicama (oko 10%) (3). Nakon 12 godine, prevalencija je veća kod djevojčica (28-36 % u odnosu na 20%) (3,4). U odrasloj dobi omjer žena i muškaraca koji imaju migrenu je 3:1. Glavobolje se javljaju češće kod djece koja imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu na glavobolje u prvom ili drugom koljenju (5,6).

Međunarodna klasifikacija glavobolja (eng. *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)* (ICHD-3b)) omogućava detaljne dijagnostičke kriterije za glavobolju (7).

Poseban oprez uviјek je potreban kod akutne glavobolje kada je na hitnom prijemu/pregledu najvažnije isključiti sekundarne uzroke glavobolja. Svako dijete s glavoboljom zahtijeva individualni pristup.

Obilježja glavobolje koje jesu indikacija za hitnu obradu (uključujući i slikovnu pretragu) su:

- intenzivna akutna glavobolja, pogotovo kod djece ispod šest godina ili kod djece s nekim kroničnim bolestima (imunodeficijencija, neurofibromtoza, koagulopatijs, hipertenzija)
- okcipitalna lokalizacija glavobolje
- progresivni tijek
- pozitivni meningitički znakovi
- žarišni neurološki ispadni
- edem papile

Da bi se olakšala odluka što činiti dalje s djetetom koje ima glavobolju postoje neke osobitosti primarnih i sekundarnih glavobolja koje su važne za kliničku praksu kao što je lokalizacija glavobolje.

Glavobolje lokalizirane frontalno mogu biti povezane sa sinusitisom, glaukom, povišenim intrakranijalnim tlakom. Bol u uhu, osim s upalom uha može biti povezan s procesima u vratnoj kralježnici te u stražnjoj lubanjskoj jami. Bol u području orbita može biti odraz disekcije unutarnje karotidne arterije. Bolovi u području tjemena su povezani sa sinusitisom ili trombozom sagitalnoga sinusa. Okcipitalna glavaobilja je često znak potrebe za brzom reakcijom. Neuralgična bol n. trigeminusa je vrlo kratka i intenzivna, lokalizirana u srednjem i donjem dijelu lica.

Oko 3% svih glavobolja dječe dobi uzrokovano je tumorom SŽS-a. Ovaj tip glavobolje je kronični, progresivni, često se bol projicira u okcipitalni dio glave, a 94% djece imaju udružene abnormalnosti u neurološkom statusu

Nakon traume glave subduralno krvarenje se razvije u 5-30% djece, a intraparenhimno krvarenje u tek 3-5 % slučajeva. Treba imati na umu da u 1/3 djece s epiduralnim hematomom ne dolazi do poremećaja svijesti

U velikom istraživanju s 48.575 djece u dobi od 5-17 godina koji su po prvi put pregledani kod lječnika primarne zdravstvene zaštite radi glavobolje 79,7% nije dobio nikakvu konkretnu dijagnozu, 19% je dobilo dijagnozu primarne glavobolje a kod 1,1% dijagnosticirana je sekundarna glavobolja (8).

Primarne glavobolje

Migrena

Migrena je paroksizmalni tip glavobolje, umjerena do teška u intenzitetu, u trajanju od 2 do 72 sata ako se ne liječi, karakterizirana fokalnom boljom, i pogoršava se s aktivnošću i umanjuje svakodnevnu aktivnost. Može biti praćeno mučinom, povraćanjem, fonofobijskom i fotofobijskom. U djece je trajanje glavobolje obično kraće nego kod odraslih osoba, premda se produljuje s porastom dobi. Migrane kod djece su češće bilateralne (bifrontalne ili bitemporalne) (7). U tablici 1 navedeni su kriteriji za dijagnosticiranje migrene.

Tablica 1. Kriteriji za postavljanje dijagnoze migrene s / bez aure

Migrena bez aure	
A.	Najmanje pet napada glavobolje koji zadovoljavaju kriterije od B do D
B.	Glavobolja koja traje od 4 - 72 sata (bez liječenja)
C.	Glavobolja s barem dvije od dolje nabrojenih karakteristika: Lokalizacija: unilateralna Kakvoća: pulsirajuća Intenzitet: srednje teški do teški Povećava se sa svakodnevnom aktivnošću ili dovodi do nemogućnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti (pr. penjanje ili hodanje stepenicama)
D.	Tijekom glavobolje barem jedan od dolje nabrojenih pratećih simptoma: Mučnina, povraćanje ili oboje Fotofobia i fonofobia
E.	Nerazjašnjena klasifikacija
Migrena s aurom	
A.	Najmanje dva napada glavobolje koji zadovoljavaju kriterije B i C
B.	Jedan ili više tipova aure: vidna, senzorna, motorička
C.	Najmanje dvije točne tvrdnje od dolje navedenih: Simptomi aure se postepeno javljaju i traju dulje od ≥ 5 minute, nakon čega slijede ostali simptomi Aura traje min 5 do maksimalno 60 minuta Unilateralna Nakon početka aure, unutar 60 minuta slijedi glavobolja
D.	Ne može biti bolje klasificirana unutar drugih ICHD-3b dijagnoza, i isključili smo prolaznu ishemijsku ataku

Oko 10% djece s migrenom ima auru koja uključuju vizualne, osjetilne, govorne / jezične, motoričke, moždane ili retinalne simptome (npr. skotomi, parestezije, disfazije, hemiplegija, slabost, ataksija, konfuzija) (9).

Incidencija migrene po životnoj dobi je 9/100 000 u doboj skupini od 0.- 4 godine te 151/100 000 kod djece u grupi od 15 - 19 godina. Nakon puberteta je tri puta češća u djevojčica. Migrane u odraslih često počinju u djetinjstvu. Obiteljska anamneza na migrenu je pozitivna u 52 - 89% slučajeva. Napad migrane može biti potaknut stresem, neredovitom prehranom, čokoladom, kavom, nitritima i glutamatom u hrani, teškim treninzima, menstruacijom, biometerološkim promjenama. Poremećaji spavanja se javljaju u 25 - 40 % bolesnika s migrenom (9).

Kronična migrena je najčešća komplikacija migrane kod djece i adolescenata. Definirana je kao glavobolja koja se javlja više od 15 dana mjesечно, s najmanje osam glavobolja s karakteristikama migrane i to barem u tri posljednja mjeseca. U studiji gdje su ispitanici bili učenici srednjih škola (12-14 godina stari), ukupna učestalost bila je 1,5% (10). Izbjegavanje prekomjerne upotrebe lijekova važan je korak u prevenciji kronične migrane (11). Prekomjerna upotreba lijekova zabilježena je u 20-36% adolescenata s kroničnom glavoboljom i neovisni je prediktor kronične migrane (10-14).

Liječenje i kontroliranje migrane uključuje promjenu načina života, prekidanje akutnih napada što prije i preventivno liječenje. Započinjanje liječenja glavobolje u ranoj fazi akutne migrane je iznimno važno. Dijete treba leći u zamračenu i mirnu prostoriju, sa hladnim oblogom oko glave. Za blage do umjerene napadaje migrane koji nisu povezani s povraćanjem ili teškom mučninom, analgetici npr. ibuprofen, paracetamol, su prvi izbor zbog učinkovitosti, dostupnosti i male incidencije nuspojava. U randomiziranim, kontroliranim studijama oba analgetika (paracetamol i ibuprofen) su se pokazala jednakо učinkovita. Ibuprofen se daje u početnoj dozi od 10 mg / kg. Ova doza se može ponoviti nakon šest sati, ako je potrebno. Ne daje se više od četiri doze u 24 sata (maksimalna dnevna doza 40 mg / kg). Alternativno, paracetamol se može davati u dozi od 15 mg / kg (maksimalna doza od 1000 mg). Doza se može ponoviti nakon četiri sata ako se simptomi nastave, ali ne smiju se preći tri doze u 24 sata (15-18).

Kada su napadi povezani s izrazitom mučninom ili povraćanjem, uz analgetike dajemo i antiemetik (15,16).

Kod akutnog napada migrane bez povraćanja koji ne reagira na analgetike, preporuka je uvesti u terapiju selektivni agonistom serotoninskih receptora 5-HT1. Najčešće se koristi oralno sumatriptan, koji se može započeti s 25 mg, s maksimalnom dozom od 100 mg (doza se može ponoviti nakon dva sata), a nazalno s 10 - 20 mg po uštrcaju. Djeca starija od 10 godina i teža od 50 kg se liječe dozama kao i odrasli. Kod djece u dobi od 6-10 godina, lakše od 50 kg treba početi s najmanjom dostupnom dozom

triptana (sumatriptan 5 mg nazalni sprej ili tableta od 25 mg) (15-19). Primjena sumatriptana ili analgetika više od tri puta tjedno se smatra prekomjernim. Prekomjerna primjena lijeka uzrokuje razvoj rezistencije na terapiju, tolerancije pa čak i ovisnosti.

Preventivna primjena lijeka potrebna je ako dijete ima više od dva napada migrene tjedno, koji su intenzivni i ne reagiraju na akutnu terapiju (analgetik, sumatriptan ili kombinaciju istih) i često kod menstrualnih migrena. Istraživanja o preventivnoj terapiji migrena kod djece nema, pa se korištenje lijekova temelji na istraživanjima kod odraslih (20). Za profilaksu glavobolja primjenjujemo:

- β adrenergičke blokatore (propranolol): kod djece od 5-12 godina 1 mg/kg u 2-3 doze, max doza je 3 mg/kg. Najčešće nuspojave ove terapije su smanjenje srčane frekvencije i ortostatska hipotenzija, koje treba pratiti svako tri mjeseca. Potreban je oprez kod djece s astmom u slučaju davanja ove skupine lijekova radi mogućnosti pojave bronhopstrukcije.
- triciklički antidepresiv (amitriptilin): neki centri ga koriste kao prvi izbor u prevenciji migrene jer se koristi jednom dnevno (4). Jedna večernja doza je 0,25-0,5 mg/kg (22), do maksimalno 2 mg/kg (maksimalno do 100 mg). U istraživanju provedenom na 192 djece s tri ili više glavobolja liječenih s minimalnim dozama amitriptilina, 84% ih je primjetilo poboljšanje u frekvenciji, jačini boli i duljini trajanja glavobolje (21,22).
- topiramat – je jedini odobren od Food and Drug Administration (FDA) za prevenciju migrene kod djece od 12 -17 godina. Doza je 1-2 mg/kg/dan u jednoj do dvije doze, maksimalno 100 mg, uz polagano tjedno uvođenje. Zbog učestalosti nuspojava (parestezije, usporenje kognitivnoga razvoja, gubitak apetita, smanjenje znojenja) najčešće ga koristimo kod djece koja uz migrenu imaju i komobirditet kao što su epilepsija ili debljina (21).

Edukacija djeteta i roditelja je jako važna. Izbjegavanje okidača migrene (stres, loša higijena spavanja, loša, nerodovita prehrana, jaki mirisi) uz vođenje dnevnika olakšava kontrolu bolesti (19).

Tenzijski tip glavobolje (eng. *Tension type headache* – TTH)

Ovaj oblik glavobolje je najčešći, bol je obostrana (često bifrontalna, iako može biti i temporalna), difuzna, s kontinuiranim osjećajem stiskanja ili pritiskanja, blagoga do umjерeno teškoga intenziteta. Najčešće ne sprječava djecu u obavljanju svakodnevnih aktivnosti (iako dijete ne želi sudjelovati u aktivnostima) i može trajati od 30 minuta do 7 dana. Može biti povezana s mučninom, fotofobijom ili fonofobijom, ali obično nije popraćena povraćanjem i gotovo nikada aurom (7,23).

Tenzijske glavobolje mogu se pojavljivati intermitentno (u epizodama) ili mogu odgovarati kroničnoj glavobolji. Epizode tenzijske glavobolje mogu biti rijetke (manje

od jedanput mjesečno/ <12 dana godišnje), česte (od 1-14 dana mjesečno/>12 i <180 dana godišnje) i kronične (više od 15 dana mjesečno).

Ukupna prevalencija djeće TTH je od 11-73% (23,24), dok se prevalencija kronične TTH kreće od 0,1-6%. Istraživanja govore u prilog da je kod djece TTH dva do tri puta češća od migrene (24-26). No TTH može dijeliti kliničke sličnosti s migrenom, pa ICHD-3b navodi da dijagnosticiranje migrene ima prednost pred dijagnozom TTH-a, te da u mješanim slučajevima treba postaviti dijagnozu migrene (23,27). U tablici 2 navedeni su kriteriji za postavljanje dijagnoze tenzijske glavobolje.

Tablica 2. Kriteriji za postavljanje dijagnoze tenzijskoga tipa glavobolje

A:	Barem 10 epizoda glavobolje koji ispunjavaju kriterije od B do D
B:	Trajanje glavobolje od 30 min do 7 dana
C:	Najmanje dva od slijedećih nekoliko kriterija:
	Lokalizacija: bilateralna
	Kakvoća: osjećaj pritiska ili stiskanja
	Intenzitet: blagi ili umjereni
	Bez pogoršanja tijekom napora
D:	Nepostojanje
	Mučnine i povraćanja
	Fotofobije i fonofobije
E:	Ne može biti bolje klasificirana unutar drugih ICHD-3b dijagnoza,

Akutno liječenje TTH epizode može se postići jednostavnim analgeticima bez recepta kao što su paracetamol ili NSAID. Potonji se obično koriste u odraslih osoba i mogu se koristiti za liječenje glavobolje kod djece, iako je malo informacija dostupno o dugotrajnoj uporabi u ovoj populaciji. Istraživanja koja izravno uspoređuju ibuprofen i paracetamol za pedijatrijsku glavobolju su ograničena. Autori sustavnog pregleda objavljenog 2010. godine pronašli su samo jedno randomizirano, kontrolirano istraživanje koje je uključivalo djecu s TTH-om (28). U istraživanje je uključeno 154 djece i odraslih starijih od 12 godina (srednja dob 40 godina) s epizodnim TTH-om i utvrdilo da je ukupno poboljšanje u tri sata bilo znatno veće za ibuprofen (75%) nego za paracetamol (32%) ili placebo (3%) (28-30).

Liječenje čestih epizodnih TTH ili kroničnih TTH je teže od liječenja povremenih glavobolja, jer su dokazi koji govore u prilog davanju profilaktičke terapije ograničeni. Osim toga djeca imaju visoku stopu odgovora na placebo, što otežava tumačenje dostupnih podataka (31). Drugi lijekovi, posebice triciklički antidepresivi, mogu biti korisni ako jednostavni analgetici nisu učinkoviti. U takvoj situaciji najčešće se može početi s niskim dozama amitriptilina (0,25 mg/ kg navečer, do maksimalne doze od

1 mg / kg dnevno), no ovaj lijek je u Republici Hrvatskoj registriran samo za noćnu enurezu. Korištenje antidepresivnih lijekova u djece se temelji na pozitivnim rezultatima istraživanja kod odraslih osoba. U randomiziranom, kontroliranom istraživanju grupe od 203 ambulantna pacijenata s kroničnim TTH (prosječno 26 glavobolje/mjesec dana), bolesnici koji su primali tricikličke antidepresive imali su značajno manju uporabu analgetika, manji utjecaj na redukciju dnevnih aktivnosti od onih na placebo (32). Međutim, samo 1/3 pacijenata koji su uzimali tricikličke antidepresive imala je značajno ($\geq 50\%$) smanjenje glavobolje (32,33).

Postoje podatci o korištenju drugih lijekova za česte epizodne ili kronične dječje TTH. Gabapentin i topiramat se mogu koristiti kod kronične TTH, ali nisu dostupne kontrolirane studije o njihovoј učinkovitosti kod djece, tj. do sada napravljene studije su pokazale da nema značajne razlike učinka na glavobolju u odnosu na placebo ali ima značajno veći broj nuspojava.

Kalendar glavobolje (dnevnik) može se koristiti za dokumentiranje učestalosti glavobolja i praćenje uspješnosti liječenja, u njega obavezno mora biti upisano i korištenje lijekova (pogotovo analgetika).

Liječenje TTH-a obuhvaća multisciplinarni pristup koji uključuje farmakološku i nefarmakološku terapiju (psihijatrijsku kognitivno bihevioralnu terapiju) (34-36).

Cluster glavobolja

Ova vrsta je najčešća trigeminalna autonomna glavobolja, jednostrana, frontalno-periorbitalne lokacija, karakterizirane jakom grčevitom boli koja traje manje od tri sata, ali se ponavlja u vrlo kratkom vremenskom razdoblju, praćena ipsilateralnim autonomnom disfukcijom (lakrimoreja, rinoreja, oftalmičku injekciju, a povremeno i Hornerovim sindromom – ipsilateralna mioza, ptoza i anhidroza lica) (7). Rijetke kod djece mlađe od 10 godina a najčešće su u dobnoj skupini od 10-20 godina.

Procjena i daljnje postupanje kod djeteta s glavoboljom

Prvi korak u evaluaciji je anamneza te detaljni fizikalni pregled. Tijekom pregleda potrebno je izmjeriti tjelesnu visinu i masu, opseg glave, arterijski tlak i frekvenciju pulsa, obaviti palpaciju glave, vrata, kralježnice te auskultaciju srca. U neurološkom pregledu obavezno je pregledati kranijalne živce, procijeniti posjedanje, mogućnost hoda na petama i prstima, izvođenje tandemskog hoda, Rombergov test i testove koordinacije i ataksije. Uz navedeno potrebno je uraditi fundoskopiju i otoskopiju (37).

Što se tiče laboratorijskoga ispitivanja kod evaluacije djeteta s glavoboljom ono je često neinformativno i nijedno dosadašnje ispitivanje nije uspjelo dokazati korisnost. No služi nam za isključenje drugih uzroka sekundarnoga tipa glavobolja. Zato rutinski napravimo KKS, SE, TSH, urin, a ostale laboratorijske nalaze prema indikaciji.

Fundoskopija spada u osnovne pretrage koje svako dijete s glavoboljom mora obaviti, a cjeloviti oftalmološki pregled bi trebalo učiniti u slučaju indikacija.

Elektroencefalografija (EEG) se radi kod sumnje na epileptički napad, nikada rutinski osim ako ne sumnjamo na epilepsiju i migrenu (epilepsija je udružena s migrenom u 1-17% slučajeva) (38).

Slikovnu pretragu (CT ili MR) mozga ne radimo rutinski, nego ako se radi o dojenčetu ili malom djetetu, kod djece s odstupanjima u neurološkom statusu ili da potrećemajima svijesti, nakon prvoga epileptičkoga napada, ukoliko nastane pogoršanje kronične kliničke slike, te kod glavobolje praćene povraćanjem. Potencijalni štetni učinci slikovnih pretraga uključuju izlaganje zračenju, izloženost anesteziji ako je potrebna sedacija i pronalazak tzv. UBO lezija (od engl. Unidentified Bright Object) na MR koje onda zahtijevaju daljnju dijagnostičku obradu (38-43). Slikovna pretraga je terapija za roditelja u određenom broju slučajeva, jer dok oni vjeruju da je tumor mozga uzrok glavobolje drugačije ih se ne može razuvjeriti (43).

Lumbarnu punkciju izvodimo kada sumnjamo na infekciju SŽS-a, subarahnoidalno krvarenje, idiopatsku intrakranijalnu hipertenziju i to često nakon slikovne pretrage.

Prognoza

Glavobolja koja počinje u djetinjstvu često mijenja svoje karakteristike s odrastanjem. Najveću mogućnost poboljšavanja/nestajanja ima kod muške djece te po tipu tenzijska glavobolje ima veću vjerojatnost poboljšanja od migrene.

Literatura

1. Lateef TM, Merikangas KR, He J, i sur. Headache in a national sample of American children: prevalence and comorbidity. *J Child Neurol* 2009;24:536.
2. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD. Chronic daily headache in adolescents: prevalence, impact, and medication overuse. *Neurology* 2006;66:193.
3. Zwart JA, Dyb G, Holmen TL, i sur. The prevalence of migraine and tension-type headaches among adolescents in Norway. The Nord-Trøndelag Health Study (Head-HUNT-Youth), a large population-based epidemiological study. *Cephalgia* 2004;24:373.
4. Lateef TM, Merikangas KR, He J, i sur. Headache in a national sample of American children: prevalence and comorbidity. *J Child Neurol* 2009;24:536.
5. Aromaa M, Rautava P, Sillanpää M, i sur. Familial occurrence of headache. *Cephalgia* 1999;19 Suppl 25:49.
6. Anttila P, Metsähonkala L, Sillanpää M. School start and occurrence of headache. *Pediatrics* 1999;103:e80.

7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalgia* 2013;33:629.
8. Kernick D, Stapley S, Campbell J, Hamilton W. What happens to new-onset headache in children that present to primary care? A case-cohort study using electronic primary care records. *Cephalgia* 2009;29:1311.
9. Lipton RB, Bigal ME, Steiner TJ, i sur. Classification of primary headaches. *Neurology* 2004;63:427.
10. Cuvellier JC, Mars A, Vallée L. The prevalence of premonitory symptoms in paediatric migraine: a questionnaire study in 103 children and adolescents. *Cephalgia* 2009;29:1197.
11. Kakisaka Y, Wakusawa K, Haginoya K, i sur. Efficacy of sumatriptan in two pediatric cases with abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders: does the mechanism overlap that of migraine? *J Child Neurol* 2010;25:234.
12. Tan V, Sahami AR, Peebles R, Shaw RJ. Abdominal migraine and treatment with intravenous valproic Acid. *Psychosomatics* 2006;47:353.
13. Dignan F, Abu-Arafeh I, Russell G. The prognosis of childhood abdominal migraine. *Arch Dis Child* 2001;84:415.
14. Lipton RB, Manack A, Ricci JA, i sur. Prevalence and burden of chronic migraine in adolescents: results of the chronic daily headache in adolescents study (C-dAS). *Headache* 2011;51:693.
15. Bachur RG, Monuteaux MC, Neuman MI. A comparison of acute treatment regimens for migraine in the emergency department. *Pediatrics* 2015;135:232.
16. Damen L, Bruijn JK, Verhagen AP, i sur. Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. *Pediatrics* 2005;116:e295.
17. Richer L, Billinghurst L, Linsdell MA, i sur. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD005220.
18. Hämäläinen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997;48:103.
19. Prensky AL. Headache. In: Oski's Pediatrics. Principles and Practice, 4th ed, McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis C, Jones MD (Eds), Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2006. p.2388.
20. O'Brien HL, Kabbouche MA, Hershey AD. Treating pediatric migraine: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:959.
21. Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, i sur. Trial of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. *N Engl J Med* 2017;376:115.
22. Hershey AD, Powers SW, Bentti AL, Degrauw TJ. Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. *Headache* 2000;40:539.

23. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache--possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia* 2000; 20:486.
24. Stovner Lj, Hagen K, Jensen R, i sur. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007; 27:193.
25. Krogh AB, Larsson B, Linde M. Prevalence and disability of headache among Norwegian adolescents: A cross-sectional school-based study. *Cephalalgia* 2015;35:1181.
26. Mathew PG, Garza I. Headache. *Semin Neurol* 2011;31:5.
27. Seshia SS, Abu-Arafeh I, Hershey AD. Tension-type headache in children: the Cinderella of headache disorders! *Can J Neurol Sci* 2009;36:687.
28. Smetana GW. The diagnostic value of historical features in primary headache syndromes: a comprehensive review. *Arch Intern Med* 2000;160:2729.
29. Manzano S, Doyon-Trottier E, Bailey B. Myth: Ibuprofen is superior to acetaminophen for the treatment of benign headaches in children and adults. *CJEM* 2010;12:220.
30. Packman B, Packman E, Doyle G, i sur. Solubilized ibuprofen: evaluation of onset, relief, and safety of a novel formulation in the treatment of episodic tension-type headache. *Headache* 2000;40:561.
31. Lewis DW, Winner P, Wasiewski W. The placebo responder rate in children and adolescents. *Headache* 2005;45:232.
32. Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, i sur. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2208.
33. Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, i sur. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. *Am J Med* 2001;111:54.
34. Trautmann E, Lackschewitz H, Kröner-Herwig B. Psychological treatment of recurrent headache in children and adolescents--a meta-analysis. *Cephalalgia* 2006;26:1411.
35. Eccleston C, Palermo TM, de C Williams AC, i sur. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD003968.
36. Powers SW, Kashikar-Zuck SM, Allen JR, i sur. Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for chronic migraine in children and adolescents: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2622.
37. Winner PK. Headaches in children. When is a complete diagnostic workup indicated? *Postgrad Med* 1997;101:81.
38. Lewis DW, Ashwal S, Dahl G, i sur. Practice parameter: evaluation of children and adolescents with recurrent headaches: report of the Quality Standards

- Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002;59:490.
- 39. Hayes LL, Coley BD, Karmazyn B, i sur. Expert Panel on Pediatric Imaging. ACR Appropriateness Criteria. Headache -- child. American College of Radiology, Reston, VA, 2012. <https://www.acr.org/Quality-Safety/Appropriateness-Criteria> (Pristupljeno: 28. rujna 2017.).
 - 40. Sempere AP, Porta-Etessam J, Medrano V, i sur. Neuroimaging in the evaluation of patients with non-acute headache. *Cephalalgia* 2005;25:30.
 - 41. Graf WD, Kayyali HR, Abdelmoity AT, i sur. Incidental neuroimaging findings in nonacute headache. *J Child Neurol* 2010;25:1182.
 - 42. Schwedt TJ, Guo Y, Rothner AD. "Benign" imaging abnormalities in children and adolescents with headache. *Headache* 2006;46:387.
 - 43. US Headache Consortium. Evidence-based guidelines in the primary care setting: Neuroimaging in patients with nonacute headache, 2000. www.aan.com/professionals/practice/pdfs/gl0088.pdf (Pristupljeno: 23. ožujka 2017.).

ULOGA OBITELJSKOG LIJEČNIKA U PODRŠCI DOJENJU

THE ROLE OF FAMILY DOCTORS IN THE SUPPORT OF BREASTFEEDING

Irena Zakarija-Grković,¹ Anita Pavičić Bošnjak²

Sažetak

Liječnici obiteljske medicine (LOM) imaju brojnih mogućnosti štititi, promicati i podržavati dojenje jer skrbe o ženama i njihovim obiteljima tijekom cijelog njihovog života, te uživaju njihovo povjerenje. Zato je važno da su LOM-ovi sposobni podržati ženu i pružiti joj stručni savjet, utemeljen na dokazima, počevši s pozitivnim stavom prema dojenju. Oblici podrške dostupni ženama na koje bi ih LOM trebali uputiti su: trudnički tečajevi, grupe za potporu dojenja, međunarodno priznate savjetnice za dojenje te pravo na plaćenu stanku za dojenje nakon povratka na posao. Uključenjem u program „Savjetovališta za djecu - prijatelj dojenja“, LOM-ovi mogu aktivno pružati podršku dojenju majkama i djeci. Za stručni savjet dojilji, LOM-ovi se mogu poslužiti kliničkim smjernicama Akademije medicine dojenja, koje su sada dostupne i na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: obiteljski liječnici, dojenje, podrška, kliničke smjernice, Akademija medicine dojenja

Summary

Family physicians (FP) have numerous opportunities to protect, support and promote breastfeeding, thanks to the nature of their profession. Hence, they should be able to provide the necessary evidence-based support to women, and accompany this with a positive attitude towards breastfeeding. Forms of breastfeeding support available to women in Croatia of which FP should be aware of include: antenatal courses, breastfeeding support groups, International Board Certified Lactation Consultants and paid breastfeeding breaks for employed women. Setting up ‘Breastfeeding-friendly primary care practices’ is an additional way for FP to actively support breastfeeding women and children. For professional advice, the Academy of Breastfeeding Medicine ‘Protocols’ are now available in Croatian.

Keywords: family physicians, breastfeeding, support, protocols, Academy of Breastfeeding Medicine

1 Katedra obiteljske medicine i Katedra za kliničke vještine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

2 Klinika za ginekologiju i porodništvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Sveti Duh Zagreb
Kontakt: izakarijagrkovic@yahoo.com

Uloga obiteljskih liječnika u zaštiti, promicanju i podršci dojenju

Obiteljski liječnici imaju brojnih mogućnosti štititi, promicati i podržavati dojenje jer skrbe o ženama i njihovim obiteljima tijekom cijelog njihovog života - niti jedna druga specijalizacija nema tu privilegiju. Zbog posebnog, bliskog odnosa između obiteljskih liječnika i njihovih pacijenata, žene se često prvo obraćaju svom obiteljskom liječniku, bez obzira o kojoj se problematici radi. Zato je važno da su obiteljski liječnici sposobni podržati ženu i pružiti joj stručni savjet, utemeljen na dokazima.

Dojenje je fiziološki način prehrane djeteta i zato bilo koje odstupanje od ove norme nosi dokazane rizike za zdravlje majke i djeteta (1,2), a za društvo dodatne troškove zdravstvene skrbi (2,3) i zagodenje okoliša (4). Zbog toga, Svjetska zdravstvena organizacija i brojna stručna udruženja, uključujući i Američku akademiju obiteljskih liječnika (5) preporučuju da se dijete hrani isključivo majčinim mlijekom tijekom prvih šest mjeseci života, a zatim da nastavi dojiti/dobivati izdojeno ljudsko mlijeko uz prikladnu dohranu do druge godine, i dulje ako majka i dijete žele.

Pozitivnim stavom prema dojenju liječnici mogu utjecati na ženinu odluku da doji, iako često to podcjenjuju. U istraživanju provedenom u SAD-u samo 8% liječnika je smatralo da su njihovi savjeti o započinjanju i duljini dojenja vrlo važni, no više od trećine ispitanica je izjavilo kako je mišljenje njihovih liječnika po tom pitanju itekako važno (6). Istraživanje DiGirolama i suradnika pokazalo je da je broj žena koje su dojile tijekom šest tjedana nakon poroda ovisi o stavu liječnika. Među ženama koje su smatrале da njihov liječnik podržava dojenje 70% je dojilo šest tjedana nakon poroda za razliku od 57% žena koje je dojilo u istom vremenskom periodu a koje su smatrале da je njihovom liječniku svejedno kako hrane dijete (7).

Osim izražavanja pozitivnog stava prema dojenju i edukaciji o važnosti dojenja u pretkonceptijskom i antepartalnom razdoblju, obiteljski liječnici mogu uputiti trudnice na trudničke tečajeve, koji među ostalim pripremaju žene za dojenje. Kohortno istraživanje provedeno na 822 roditelja na području Splita pokazalo je da je nepohađanje trudničkog tečaja povezano s manjom vjerojatnošću dojenja nakon 6 mjeseci. Također, praćenjem ispitanica nakon 12 i 24 mjeseca, dokazano je da žene koje nisu pohađale trudnički tečaj rjeđe doje (OR 0,497, CI 0,275-0,896; OR 0,458, CI 0,243-0,864) (8).

Nakon otpusta iz rodilišta, majke često nailaze na teškoće pri dojenju i tada trebaju praktičan savjet, informacije i emocionalnu potporu. Upravo je to smisao osnivanja grupe za potporu dojenju (GPD). U Hrvatskoj GPD predstavljaju specifičan oblik potpore dojenju u lokalnoj zajednici u kojem se ostvaruje partnerstvo majki i zdravstvenih djelatnika - patronažnih sestra koje su stručne voditeljice grupe (9). Majke koje su pohađale GPD češće su dojile 6 mjeseci nakon poroda (83,8% vs. 48,1%, P<0,001) i isključivo dojile prva 3 mjeseca nakon poroda (56% vs. 23,5%, P<0,001) nego majke koje nisu pohađale grupe (10). Zato je važno da ih obiteljski liječnici upute na

lokalne GPD. Na internetskim stranicama Hrvatske udruge GPD, na mrežnoj adresi www.hugpd.hr, mogu se naći obavijesti o radu lokalnih GPD-ova (vrijeme i mjesto održavanja sastanaka grupe, kontakt informacije), iskustva majki i voditeljica grupe, druge korisne informacije za zdravstvene djelatnike, kao i savjeti vezani uz dojenje za majke i buduće roditelje.

Rad GPD-a važna je karika u ostvarivanju još jednog programa - „Savjetovališta za djecu - prijatelj dojenja“, i usmjeren je na unaprjeđenje dojenja u ordinacijama pedijatara i liječnika obiteljske medicine (LOM) (11). Program ima deset koraka, od kojih je jedan zabrana reklamiranja nadomjestaka majčinog mlijeka ili njihovih proizvođača. Njegova provedba ne zahtijeva nikakav poseban prostor (u sklopu ordinacije) ili prostorno uređenje, niti vremenski odvojenu aktivnost - radi se o pružanju podrške dojenju kroz svakodnevni i uobičajeni rad s majkama, obiteljima i djecom. Međutim, da bi se osigurala kvalitetna podrška dojenju, potrebno je da članovi tima LOM završe edukaciju o dojenju u trajanju 20 sati (poslijediplomski tečaj koji se organizira jedanput godišnje pri Kliničkoj bolnici Sveti Duh u Zagrebu). Do sada je naziv „Savjetovalište za djecu - prijatelj dojenja“ steklo 13 pedijatrijskih i jedna ordinacija obiteljske medicine. LOM trebali bi se u većem broju uključiti u provedbu ovog programa u svojim ordinacijama i na taj način aktivno pružati podršku dojenju majkama i djeci.

Ukoliko LOM-ovi nisu u mogućnosti pružiti dojilji potrebnu stručnu pomoć, mogu ih uputiti Međunarodno priznatoj savjetnici za dojenje ili "IBCLC savjetnici", od engl. International Board Certified Lactation Consultant. Certifikat koje imaju IBCLC savjetnice se u svijetu smatra zlatnim standardom u radu s dojiljama, a stječe se veoma rigoroznim ispitom. Trenutno u Republici Hrvatskoj među medicinskim radnicima ima 28 IBCLC savjetnica. IBCLC savjetnice se moraju u svom radu pridržavati visokih standarda, odnosno propisanih pravila rada i etičkog ponašanja, te se trajno educiraju kako bi svakih pet godina mogle obnoviti certifikat. Dokazano je da su roditelji zadovoljniji ako ih savjetuje IBCLC savjetnica, da time raste ugled ustanove u kojoj savjetnica radi, te da je viša stopa dojenja među majkama koje su savjetovane od strane IBCLC savjetnica (12). Više o radu IBCLC savjetnica se može naći na mrežnim stranicama Hrvatske udruge IBCLC savjetnica za dojenje: <http://www.husd.hr/>.

Zbog činjenice da sve veći broj žena aktivno doprinosi obiteljskom prihodu, broj žena koje se prije 12 mjeseci vraćaju s porodiljinog/roditeljskog dopusta se povećava u Republici Hrvatskoj (13). Tim ženama, ukoliko doje, zakon omogućuje tijekom radnog vremena dvosatnu, plaćenu stanku za dojenje, koja se može koristiti jednokratno ili dva puta u tijeku dana u trajanju od po sat vremena. Istraživanja su pokazala da žene nisu upoznate s tim pravom, ili ako jesu, ustručavaju se koristiti to pravo (14). Stoga bi LOM trebali pravovremeno upoznati svoje pacijentice dojilje s ovim zakonom te ih

uputiti na nadležne službe. Dojilja je obvezna o svojoj namjeri obavijestiti poslodavca i podnijeti zahtjev nadležnoj jedinici Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje najmanje 15 dana prije dana početka korištenja toga prava, a za ostvarenje prava treba priložiti pisani zahtjev, potvrdu izabranog specijalista pedijatra da radnica doji dijete i potvrdu poslodavca da radnica radi u punom radnom vremenu.

Kliničke smjernice Akademije medicine dojenja

Obiteljski liječnici, poput većina liječnika, dobivaju vrlo malo ili nikakvu formalnu izobrazbu o dojenju, uslijed čega se usprkos pozitivnom stavu prema dojenju ne osjećaju sposobnim skrbiti o ženama s poteškoćama s dojenjem (15). Upravo zbog toga, osnovana je 1994. godine Akademija medicine dojenja (engl.: Academy of Breastfeeding Medicine-ABM), sa sjedištem u SAD-u, koja okuplja oko 600 liječnika raznih specijalizacija iz 58 zemalja svijeta s ciljem zaštite, promidžbe i podrške dojenju. ABM niz godina izdaje kliničke smjernice (protokole) vezane uz skrb djece, majki i obitelji u različitim područjima koja se odnose na laktaciju i dojenje, a koje koriste zdravstveni djelatnici diljem svijeta.

Zahvaljujući podršci Ministarstva zdravstva te volonterskom radu doc. dr. sc. Irene Zakarije-Grković, s Medicinskog fakulteta u Splitu i doc. dr. sc. Anite Pavičić Bošnjak iz KB Sv. Duh, članice nacionalnog Povjerenstva za zaštitu i promicanje dojenja, 17 najnovijih protokola prevedeno je sada i na hrvatski jezik. Dostupni su na mrežnim stranicama Ministarstva zdravstva (16) <https://zdravlje.gov.hr/izdvojeno/saznajte-vise/translated-croatian-abm-protocols-smjernice-o-dojenju/3106> i Akademije medicine dojenja: <http://www.bfmed.org/protocols> (17). Teme koje su obuhvaćene smjernicama, a koje mogu poslužiti obiteljskim liječnicima u radu su: *Mastitis, Rascjepi i dojenje, Kontracepcija i dojenje, Ordinacija prijatelj dojenja, Analgezija i anestezija za dojilje, Antidepresivi i dojenje, Zastojna dojka, Dojenje i sredstava ovisnosti te Postojana bol kod dojilja.*

Zaključak

LOM bi trebali biti upoznati s izazovima laktacije, imati znanja da prepoznaju majke kojima je potrebna podrška za dojenje i vještine kojima će majkama i djeci pomoći da doje što duže.

Literatura

1. Stuebe A. The risks of not breastfeeding for mothers and infants. Rev Obstet Gynecol 2009;2:222-31.
2. Bartick MC, Schwarz EB, Green BD, Jegier BJ, Reinholt AG, Colaizy TT, i sur. Sub-optimal breastfeeding in the United States: Maternal and pediatric health outcomes and costs. Matern Child Nutr 2017;13(1). doi: 10.1111/mcn.12366.

3. Pokhrel S, Quigley MA, Fox-Rushby J, McCormick F, Williams A, Trueman P, i sur. Potential economic impacts from improving breastfeeding rates in the UK. *Arch Dis Child* 2015;100:334-40.
4. The International Baby Food Action Network. Report on Carbon Footprint due to Milk Formula. Dostupno na: <http://ibfan.org/docs/Carbon-Footprints-Due-to-Milk-Formula.pdf>
5. The American Academy of Family Physicians. Breastfeeding policy statement. Dostupno na: <https://www.aafp.org/about/policies/all/breastfeeding.html>
6. Taveras EM, Li R, Grummer-Strawn L, i sur. Mothers' and clinicians' perspectives on breastfeeding counseling during routine preventive visits. *Pediatrics* 2004;113:e405-e411.
7. DiGirolamo AM, Grummer-Strawn LM, Fein SB. Do perceived attitudes of physicians and hospital staff affect breastfeeding decisions? *Birth* 2003;30:94-100.
8. Zakarija-Grkovic I, Segvic O, VuckovicVukusic A, Lozančić T, Božinović T, Ćuže A., i sur. Predictors of suboptimal breastfeeding: an opportunity for public health interventions. *Eur J Public Health*. 2016; 26:282-9.
9. Grgurić J, Zakarija-Grković I, Pavičić Bošnjak A, Stanojević M. A Multifaceted Approach to Revitalizing the Baby-Friendly Hospital Initiative in Croatia. *J Hum Lact* 2016;32:568-73.
10. Pavicic Bosnjak A, Grguric J, Stanojevic M, Sonicki Z. Influence of sociodemographic and psychosocial characteristics on breastfeeding duration of mothers attending breastfeeding support groups. *J Perinat Med* 2009;37:185-92.
11. Zakarija-Grković I, Pavičić Bošnjak A. Uloga liječnika obiteljske medicine u Savjetovalištu za djecu - prijatelji dojenja. U Tiljak H, ur. *Zbornik radova XX. Kongresa obiteljske medicine*. Zagreb: HUOM, 2013:179-83.
12. International Lactation Consultant Association. Position Paper on the Role and Impact of the IBCLC. Dostupno na: <https://higherlogicdownload.s3.amazonaws.com/ILCA/e3ee2b6e-c389-43de-83ea-f32482f20da5/UploadedImages/WHY%20IBCLC/Role%20of%20IBCLC/Role%20%20Impact%20of%20the%20IBCLC.pdf>
13. Zakarija-Grković I, Boban M, Janković S, Ćuže A, Burmaz T. Compliance With WHO/UNICEF BFHI Standards in Croatia After Implementation of the BFHI. *J Hum Lact* 2018;34:106-15.
14. Tenžera G. Dojenje do druge godine djetetova života: Iskustva majki. Završni rad. Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, diplomska sveučilišni studij sestrinstva, Sveučilišta u Splitu. 2016:1-48.
15. Holtzman O, Usherwood T. Australian general practitioners' knowledge, attitudes and practices towards breastfeeding. *PLoS One*. 2018;13(2):e0191854.
16. Republika Hrvatska Ministarstvo zdravstva. Smjernice o dojenju. Dostupno na: <https://zdravlje.gov.hr/izdvojeno/saznajte-vise/translated-croatian-abm-protocols-smjernice-o-dojenju/> 3106
17. The Academy of Breastfeeding Medicine. Protocols. Dostupno na: <http://www.bfmed.org/protocols>

SKRB O MALOM DJETETU U AMBULANTI OBITELJSKE MEDICINE OSOBNI OSVRT

CARE ABOUT A YOUNG CHILD IN THE FAMILY MEDICINE SETTING A PERSONAL REFLECTION

Smiljka Marenić¹

Sažetak

Zdravstvenu skrb za djecu predškolske dobi u Republici Hrvatskoj na razini primarne zdravstvene zaštite pružaju prvenstveno izabrani pedijatri, no zbog nedovoljnog broja pedijatara kao i nemogućnosti da se u pojedinim područjima s malim brojem djece ugovori tim iz djelatnosti zdravstvene zaštite predškolske djece, skrb za djecu pružaju i izabrani liječnici obiteljske medicine.

U skrbi za predškolsko dijete potrebna je suradnja liječnika obiteljske medicine i pedijatara, kao i ostalih zdravstvenih djelatnika na svim razinama zdravstvene zaštite kako bi se osigurala primjerena kvaliteta skrbi u radu s najmlađim pacijentima.

Ključne riječi: skrb za predškolsko dijete, obiteljski liječnik, kvaliteta skrbi

Summary

Health care for preschool children in the Republic of Croatia at the primary health care level is provided primarily by selected pediatricians, however, due to the insufficient number of pediatricians and the inability to get a pre-school children's healthcare team in certain areas with a small number of children, child care services are also provided by selected doctors of family medicine.

In the care of preschool children, the collaboration of family physicians and pediatricians as well as other healthcare professionals at all levels of health care is required to ensure an adequate quality care in working with the youngest patients.

Keywords: Pre-school child care, family doctor, quality of care

¹ Specijalistička ordinacija obiteljske medicine „dr. Smiljka Marenić“, Poreč
Kontakt: smiljka.marenic@pu.t-com.hr

Uvod

Sukladno Odluci o osnovama za sklapanje ugovora o provođenju zdravstvene zaštite iz obveznog zdravstvenog osiguranja, doktor specijalist pedijatar ugovara provođenje zdravstvene zaštite iz obveznog zdravstvenog osiguranja za djecu predškolske dobi od 0 do 7 godina, a u iznimnim okolnostima i doktor specijalist opće/obiteljske medicine / doktor medicine ugovoren u djelatnosti opće/obiteljske medicine, prvenstveno ukoliko ne postoji mogućnost izbora doktora specijalista pedijatra (1).

Raspored stanovništva i razlike u naseljenosti, pomanjkanje pedijatara na razini primarne zdravstvene zaštite kao i mogućnost slobodnog izbora liječnika dovodi međutim značajan broj djece predškolske dobi u skrb specijalista obiteljske medicine (SOM) kao i liječnika obiteljske medicine (LOM) na pojedinim područjima. Naime, pedijatrijske ambulante su vrlo često popunjene, na nekim područjima udaljene od mjesta stanovanja, a u dežurnim ordinacijama vikendom u okviru posebnog dežurstva najčešće dežuraju LOM i SOM koji preuzimaju skrb o djeci u navedene dane. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, oko 12,3% (36.034) djece predškolske dobi je 2016. godine u Hrvatskoj bilo u skrbi izabranog obiteljskog liječnika (2).

Zašto pacijenti izabiru pregled kod SOM-a/LOM-a u dane vikenda i zašto je izabrani liječnik djetetu predškolske dobi specijalist obiteljske medicine - nemogućnost izbora ili povjerenje u pojedinog liječnika? Kakav je stav pedijatrijske struke u tom pogledu? Što je potrebno učiniti u pogledu primjerene edukacije liječnika koji rade u djelatnosti opće/obiteljske medicine i kako uspostaviti bolji odnos obiteljska medicina-pedijatrija?

Rasprava

Više od dvadeset godina u svom tridesetgodišnjem radu skrbila sam isključivo za dječju populaciju u svojoj ambulanti. Edukacijom kroz poslijediplomski studij, specijalizaciju iz obiteljske medicine, pohađanjem radionica i ultrazvučnih tečajeva, nastojala sam osigurati svojim malim pacijentima kvalitetnu skrb i unaprijediti svoj rad. Nesretnom kombinatorikom različitih reformi, sada iz pozicije specijaliste obiteljske medicine, a ne pedijatra, pokušavam opravdati koliziju ove dvije struke u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Naime, zbog popunjenosti pedijatrijskih timova i udaljenosti bolničkih centara te osobnim izborom roditelja i dalje u skrbi imam petstotinjak djece predškolske dobi. Nastojim i dalje sudjelovati u svim pedijatrijskim edukacijama i skupovima na kojima se iz pozicije SOM-a često osjećam tužno i ozlojeđeno uslijed primjedbi kako se LOM i SOM ne mogu i ne smiju brinuti o maloj djeci.

Da, briga za najmlađe je specifična - mora postojati empatija za pedijatrijsku populaciju, prostor i vrijeme moraju biti prilagođeni najmlađima, primjerena edukacija i strpljivost u radu su bitni u odnosu s djecom i roditeljima te neophodni za osiguranje kvalitetne skrbi. Ne predmijevam da smo edukacijom i kvalifikacijama pedijatri niti

umanjujem vrijednost pedijatrijske struke, ali u uvjetima u kojima liječnici obiteljske medicine skrbe i za populaciju djece predškolske dobi, potrebno je učiniti sve da izabrani liječnik kvalitetno skrb o najmlađima. Istovremeno zbog teritorijalne udaljenosti od bolnica, vikendima djeca posjećuju ambulante posebnog dežurstva gdje rade LOM i SOM koji prosječno godišnje obave više tisuća pregleda male djece, ne uzimajući u obzir pritom ljetne turističke ambulante u kojima također radi samo liječnik obiteljske medicine.

Koliko možemo zamijeniti nedostatak pedijatara u našim sredinama i preuzeti skrb za djecu predškolske dobi u našim ambulantama? Kako poboljšati rad i koju razinu poslijediplomske i specijalističke izobrazbe treba imati za skrb o ovoj specifičnoj populaciji u primarnoj zdravstvenoj zaštiti? Može li liječnik obiteljske medicine biti izabrani liječnik malom djetetu i kako se tumači Odluka o osnovama za sklapanje ugovora u udaljenim sredinama, bez dovoljno pedijatrijskih timova?

Da bismo sigurno i kvalitetno skrbili o djeci predškolske dobi potrebno je trajno unaprjeđivati edukaciju liječnika ugovorenih u djelatnosti opće/obiteljske medicine iz područja zdravstvene zaštite djece. Specijalizacija obiteljske medicine ima u programu tri mjeseca pedijatrijske edukacije koja je možda dovoljna za timove u velikim gradovima gdje je dostupnost pedijatra neupitna, no za liječnike koji su udaljeni od pedijatrijskih timova i bolnica, a svakodnevno ili vikendom brinu o najmlađoj populaciji, potrebna je veća upućenost u pedijatrijske postupnike, komunikacija sa bolničkim pedijatrima i sudjelovanje na stručnim sastancima. Ova dodatna edukativna potreba liječnika na specijalističkom usavršavanju iz obiteljske medicine može se pokriti dobrim izborom glavnog mentora i mentora koji skrbe i za djecu predškolske dobi kao i unapređenjem suradnje pedijatara i obiteljskih liječnika ne samo u pružanju zdravstvene zaštite djece predškolske dobi već i intenzivnom suradnjom u provedbi specijalističkog usavršavanja iz obiteljske medicine.

Moram istaknuti da kao SOM koja redovito sudjelujem na pedijatrijskim skupovima vrlo rijetko viđam kolege iz obiteljske medicine na zaista kvalitetnim edukacijskim radionicama i kongresima (iako su internistički prenapučeni!?). Tečajevi hitnih stanja i reanimacije u dječjoj dobi potrebni su svima koji rade u udaljenim ambulantama i turističkim središtima, a ne samo pedijatrima. Možda bi se o tome trebalo više govoriti na stručnim sastancima i na Katedri za obiteljsku medicinu i evaluirati pedijatrijsku izobrazbu za vrijeme specijalizacije. Češće zajedničke radionice sa pedijatrima u svim regijama doprinijele bi većoj sigurnosti u radu, većem povjerenju pedijatara u rad liječnika obiteljske medicine, bez obzira imamo li malu djecu u skribi ili ih viđamo samo za vrijeme rada u dežurnim ambulantama. Tako bi se negativne konotacije na rad liječnika obiteljske medicine umanjile, jer samo uvidom u naš svakodnevni rad i kontinuiranom edukacijom možemo dokazati da je naš rad kvalitetan u okvirima naše specijalizacije i uvjetima u kojima djelujemo te da smo siguran izbor pri registriranju predškolskog djeteta u svoju skrb.

Zaključak

U ordinacijama obiteljske medicine gdje se preuzima skrb o djeci predškolske dobi potrebno je povećati kvalitetu i sigurnost skrbi za ovu specifičnu populaciju kroz temeljnu specijalističku izobrazbu iz obiteljske medicine te nastavno trajnu medicinsku izobrazbu iz područja zdravstvene zaštite djece u suradnji s akademskim ustanovama i pedijatrijskim stručnim društvima. Na taj način izbjegle bi se negativne konotacije pedijatara o nekompetentnosti liječnika obiteljske medicine da preuzme skrb o malom djetetu. Stečenim bi kvalifikacijama u okviru takve sustavne izobrazbe osiguravali sigurnu i kvalitetnu skrb za naše najmlađe pacijente na mjestima gdje je pedijatrijska skrb nedostupna, kao i u ostalim situacijama u kojima liječnici u djelatnosti opće/obiteljske medicine skrbe za dječju populaciju.

Literatura

1. Odluka o osnovama za sklapanje ugovora o provođenju zdravstvene zaštite iz obveznog zdravstvenog osiguranja („N.N“ br. 56/17)
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2016.godinu. Zagreb, 2017.

TROMBOFLEBITIS – NOVI PRISTUP LJEČENJA TOPIČKIM PRIPRAVCIMA

TROMBOPHLEBITIS A NEW APPROACH TO TREATMENT WITH TOPICAL PREPARATIONS

Sandra Marinović Kulišić¹

Sažetak

Tromboflebitis površinskih vena je upalni trombotički proces koji nastaje spontano ili kao komplikacija uslijed medicinske ili kirurške intervencije, a dijagnoza se postavlja klinički. Kod bolesnika se uočavaju lokalne traume, prethodne slične epizode, varikozne vene, uzimanje hormona, pušenje ili pojava koagulopatije u obitelji. Kliničar prepoznae površinske vene koje su osjetljive na dodir i upaljene. Cilj liječenja temelji se na sprečavanju proširenja flebitisa s površinskih na duboke vene. Prvi lijek izbora za bolesnike s proširenim venama na nozi, pogotovo ako je zahvaćen proksimalni dio safeno-femoralnog spoja je heparin niske molekularne mase i primjena kompresivnih zavoja.

Ključne riječi: *tromboflebitis, duboka venska tromboza, heparin.*

Summary

Superficial vein thrombophlebitis is an inflammatory thrombotic process developing either spontaneously or as a complication of a medical or surgical intervention. The diagnosis is based on the clinical findings. Patients history is characterized by local trauma, previous similar episodes, varicose veins, use of hormonal preparations, smoking or occurrence of coagulopathy in the family. The treatment goal is to prevent the spread of inflammation from the superficial to deep veins. The first treatment of choice in patients with varicose veins, especially in cases where the proximal part of saphenofemoral junctions is affected, is low molecular heparin and use of compression bandages.

Kew words: *thrombophlebitis, venous thrombosis, heparin.*

¹ Klinika za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb
Kontakt: sandra.marinovic@zg.htnet.hr

Etiologija

Najvažniji čimbenici rizika za tromboflebitis koji se mogu klinički utvrditi su pret-hodno preboljeli površinski flebitis, duboka tromboza vena (DVT) i plućna embo-lija (PE). Duboka tromboza vena povećava vjerojatnost pojave nove postoperativne tromboze vena s 26% na čak 68%, dok je kod bolesnika koji su imali DVT i PE pre-diktivna za gotovo 100% stopu tromboze (1).

Trudnoća i babinje prepoznati su kao čimbenici rizika za flebitis. Vjerojatnost razvitka tromboflebitisa raste kod većine trudnica i u razdoblju do 6 tjedana nakon poroda. Uzimanjem oralnih kontraceptiva s visokim sadržajem estrogena može povećati rizik od tromboze kod žena za 3-12 puta, iako rizik još uvjek ostaje nizak. Novi oralni kontraceptivi s niskim sadržajem estrogena povezani su sa znatno nižim rizikom od nastanka tromboflebitisa, iako apsolutni rizik još uvjek nije točno određen (2).

Drugi prepoznati biljezi rizika za vensku tromboemboličku bolest su broj primarnih i sekundarnih hiperkoagulabilnih stanja (3).

Pojava hiperkoagulabilnosti se povezuje s velikim brojem zločudnih bolesti, čemu je primjer Trouseauov sindrom – trombotski događaj koji se pojavljuje prije zločudne bolesti, obično prije visceralnih karcinoma koji proizvode mucin (4). Još jedan poznat i čest biljeg bolesti je produljena imobilizacija.

Klinička slika

Trombozirani odsječak vene na potkoljenici ili bedru tvrd je poput olovke, koža iznad vena je crvenkastosmeđe boje i edematozna. Prisutna je lokalna bolnost, a tjelesna je temperatura obično povišena. Ako je manji odsječak vene pogoden nastaje spontana regresija nakon nekoliko dana. Ishod može biti rekanalizacija ili obliteracija lumena vene i eventualno odlaganje kalcija.

Prema kliničkoj slici diferencijalno-dijagnostički dolaze u obzir celulitis, limfangitis i nodozni eritem, ali je nalaz ultrazvučne pretrage negativan (6).

Dijagnostički postupci

Pretrage krvi rijetko pomažu pri dijagnozi tromboflebitisa, osim kod bolesnika s rizikom od hiperkoagulabilnog stanja u pozadini. D-dimer je jedinstveni produkt razgradnje kojeg proizvode proteoliti posredovani plazminom čija se koncentracija često mjeri kod procjene vjerojatnosti postojanja DVT i PE.

Kod svih bolesnika oboljelih od površinskog tromboflebitisa iznad koljena trebalo bi uraditi duplex ultrasonografiju kako bi se mogla isključiti DVT.

Venografija magnetskom rezonancicom (MRV) neinvazivni je test vjerojatno osjetljiviji i specifičniji od ultrasonografije u otkrivanju DVT, međutim još nije pouzdana za primjenu. Invazivna kontrasna venografija, više nije metoda od prvog izbora zbog

svoje invazivnosti, ionizirajućeg zračenja i primjene intravenskog kontrasta. Nadalje, može dovesti do venskih ožiljaka i tromboflebitisa. CT venografija je prihvativljiva alternativa duplex ultrasonografiji u procjeni pelvičnog venskog sustava (5).

Terapija

Heparin je otkriven 1916. godine, a u kliničkoj se uporabi nalazi već gotovo pola stoljeća (6). Uzimanje malih doza u obliku gela omogućuje dugotrajan i lokaliziran učinak (7,8).

Višestrani heparinom posredovani učinci još su: protuupalni učinak (djeluje na upalne stanice – limfocite, neutrofile, monocite, mastocite te medijatore upale), podržava neoangiogenezu i epitelizaciju.

Cilj topikalne terapije je postići optimalnu koncentraciju heparina lokalno, a vrlo nisku u sustavnoj cirkulaciji kako bismo ostvarili što bolju sustavnu podnošljivost.

Terapijske indikacije uključuju bolesti površinskih vena poput varikoznih sindroma i njihovih komplikacija, površinski tromboflebitis, površinski periflebitis, postoperativni varikoflebitis, nakon safenektomije (8).

Zaključak

Tromboflebitis je akutna tromboza segmenta ili čitave vene površinskog sustava sa znakovima upale venske stijenke i okolnog tkiva različitog stupnja. Čimbenici rizika za nastanak tromboflebitisa su poremećaj venske cirkulacije, oštećenje venske stijenke te hiperkoagulabilna stanja. Budući da je tromb čvrsto fiksiran za stijenku krvne žile, tijek bolesti je uglavnom benign i rijetko dovodi do plućne embolije.

Literatura

1. Gillet JL, French P, Hanss M, Allaert FA, Chleir F. Predictive value of D-dimer assay in superficial thrombophlebitis of the lower limbs. *J Mal Vasc* 2007;32:90-5.
2. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandebroucke JP. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis. *Thromb Haemost* 2001;86:112-23.
3. Varki A. Trouseau syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007;110:1723-9.
4. Budimčić D, Marinović Kulišić S. Bolesti krvnih žila i hemoragijske bolesti kože. U: Lipozencić J. I sur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2008:312-29.
5. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;2:1-90.
6. Mazuch J, Mistuna D, Golian D. Tretment of thrombophlebitis varicose of the lower limbs. *Acta Phlebol* 2001;2:7.

7. Elsayed E, Becker RC. The Impact of Heparin Compounds on Cellular Inflammatory Responses: A Construct for Future Investigation and Pharmaceutical Development. *J of Thrombosis and Thrombolysis* 2003;15: 11-18.
8. Vecchio C, Frisinghelli A. Topically Applied Heparins for the Treatment of Vascular Disorders. *Clin Drug Invest* 2008; 28: 603-614.

GLJIVIČNE INFEKCIJE KOŽE - ZAŠTO NEKE NE PROLAZE USPRKOS LIJEČENJU?

FUNGAL SKIN INFECTIONS - WHY SOME WON'T CURE DESPITE TREATMENT?

Klaudija Šebetić,¹ Dražen Šebetić¹

Sažetak

Gljivične infekcije kože vrlo su česte u ljudi i zahvaćaju sve dobne skupine. Stoga su i čest razlog posjeta liječniku obiteljske medicine i dermatovenerologu. No, usprkos tomu u pojedinim pacijenta se učestalo vraćaju i zahtijevaju dugotrajno liječenje. Često se pacijenti pokušavaju sami izlječiti različitim lokalnim pripravcima koji nisu uvijek antimikotici no ako ne uspijevaju obraćaju se liječniku. Odgovarajuću terapiju ne provode dovoljno dugo, već samoinicijativno prekidaju što otežava i produljuje liječenje.

Cilj rada bio je utvrditi zašto kod 20 pacijenata koji su se javili na pregled u našu Polikliniku gljivične bolesti ne prolaze, odnosno postaviti točnu dijagnozu i provesti liječenje. Kod devet pacijenata nisu dokazane gljivične bolesti kože ili noktiju pa nije bilo potrebno liječenje antimikotičkim lijekovima, a u 11 pacijenata je dijagnosticirana gljivična infekcija koja je liječena antimikoticima uz savjete o promjeni stila i načina života kako bi liječenje trajalo što kraće i bilo uspješnije.

Ključne riječi: *gljivične infekcije kože, pacijent, antimikotici, točna dijagnoza, liječenje*

Summary

Fungal infections are very common in humans and involve all age groups so they are often a cause for a visit to a family doctor or dermatologist. Despite the treatments, in some patients, fungal infections often recur and long-term therapy is required. Very often patients are trying to treat infection by themselves with home remedies which are not always antimycotic and, in case of failure, they contact the doctor. Frequently, patients don't carry out appropriate therapy long enough and they self-initially discontinue therapy. That kind of behavior makes treatment more difficult and extends the necessary. Aim of this study was to determine why fungal disease were still present at 20 patients who came to Polyclinic during year 2018 with diagnosis of fungal skin

¹ Poliklinika za dermatologiju i venerologiju te internu medicinu ŠEBETIĆ, Zagreb
Kontakt: klaudija.sebetic@gmail.com

and nails disease. In 9 patients fungal skin and nail infections weren't discovered so the treatment with antimycotic drugs weren't necessary. Eleven patients were diagnosed with fungal infections that were treated with antimycotics. Patients were also advised about life style changes in order to make treatment as short as possible and more successful.

Keywords: *fungal skin infections, patients, antimycotics, correct diagnosis, treatment*

Uvod

Gljivične infekcije mogu zahvatiti sve dijelove kože kao npr. vlastište, kut usana, nokte, tabane, itd. (1). Razvoju gljivičnih infekcija pogoduje vlažnost kože, pa osobe koje se pojačano znoje i nose sintetičku obuću i odjeću imaju veći rizik za obolijevanje. Neke kožne bolesti koje oštećuju kožnu barijeru kao npr. kontaktni dermatitis, opekotine pogoduju razvoju sekundarnih gljivičnih infekcija. Gljivične bolesti kože ponekad su krivo dijagnosticirane kao alergije, kontaktni dermatitisi, psorijaza i dr. pa liječenje započne kortikosteroidnim kremama, kroz duže vrijeme nastaje znatno pogoršanja osnovne bolesti. Često se susrećemo s bolesnicima kojima dijagnosticiramo Pityriasis versicolor, bolest uzorkovanu gljivicom Malassezzia furfur. Većina bolesnika se uspješno liječi, no ipak kod manjeg ne prolazi i sklona je recidiviranju. Ovaj najčešće bjelkasti osip više je uočljiv tijekom ljeta jer je koža na zahvaćenim mjestima svjetlijia od zdrave. Pitirijaza se češće javlja kod bolesnika s masnijom kožom, koji se pojačano znoje, pogotovo ako nose usku sintetičku odjeću i učestalija je u sportaša.

U modernom društvu među odraslim populacijom česte su gljivične infekcije stopala i noktiju. Razvoj infekcije potiču mnogobrojni uzročni čimbenici kao npr. pojačano znojenje, nedovoljna higijena stopala, nošenje vlažnih čarapa ili cipela, nošenje čarapa i cipela izrađenih od umjetnih materijala ili stalno nošenje zatvorene obuće. Infekcija se može prenijeti dodirom kože stopala zaražene osobe, korištenjem zajedničkih ručnika i obuće, korištenjem zajedničkih kupaonica i sl. (2). Tretiranje noktiju trajnim lakovima i /ili gelom dovodi do toga da su nokti lakirani mjesecima te da se nakon uklanjanja laka otkriju promjene koje pobuđuju sumnju na gljivičnu infekciju. Da bi liječenje bilo uspješno potrebno je prekinuti začarani krug stalne reinfekcije i krivih životnih navika.

Pacijenti često pokušavaju sami izlijevati gljivične infekcije noktiju kupujući različite lokalne preparate u ljekarnama, preko Interneta ili posežu za recepturama iz narodne medicine. Kad se sve pokaže neuspješnim obraćaju se liječniku radi pomoći. Uzročnici ovih infekcija su dermatofiti i to najčešće *Trichophyton rubrum* i *Trichophyton mentagrophytes*, kvasnice i plijesni. *Candida albicans* je često uzročnik upale okoline nokta i listanja noktiju (3). Gljivične infekcije noktiju mogu uzrokovati promjene na noktima, pa su nokti bez sjaja, zadebljani i mogu se listati. No, ne moraju sve promjene na noktima biti izazvane gljivama (4). Nokti često mogu biti promijenjeni radi nošenja uske obuće koja uzrokuje mikrotraume nokta ili zbog bavljenja

određenim sportovima. Također mogu biti promijenjeni radi nasljednih bolesti ili npr. psorijaze. Uzimanjem komadića nokta i mikološkom analizom dermatolog će utvrditi da li se radi gljivičnoj infekciji i odrediti terapiju koja može biti lokalne ili sistemska.

Približavanjem proljeća u dermatološkim ordinacijama raste broj bolesnika koji dolaze radi liječenja gljivičnih bolesti želeći da im je koža zdrava i da nemaju promjena na noktima.

Ispitanici

U istraživanje smo uključili 20 pacijenata koji su se tijekom 2018. godine javili u Polikliniku sa dijagnozom gljivičnih bolesti.

Rezultati

Temeljem kliničkog pregleda te uzimanjem uzorka i analizom (nativni preparat, kultura gljiva i Wood lampa) pokušali smo utvrditi da li se radi o gljivičnoj infekciji. Kod 11 pacijenata dokazali smo gljivičnu infekciju kože ili noktiju, a kod ostalih 9 su ustanovljene druge dijagnoze pretežito oštećenja noktiju. Dva su pacijenta imala traumu noktiju, troje oštećenja noktiju od trajnog laka, jednom je dijagnostičiran Raynaudov fenomen, te po jednom urasli nokat, atopijski dermatitis i kontaktni dermatitis.

Lokalnu antimikotsku terapiju prije dolaska je provodilo 17 pacijenata. Duljina terapije antimikoticima je bila raznolika pa je jedan pacijent koristio 5 godina, petoro godinu dana, troje šest mjeseci i petoro mjesec dana. Troje je koristilo neutralne pripravke i biljne pripravke, dok preostalo troje nije koristilo terapiju. Dva pacijenta su uzimala peroralne antimikotike kraće vrijeme, a od ostale terapije jedan pacijent je uzimao Decortin radi liječenja osnovne bolesti.

Zaključak

Za uspješno liječenje gljivičnih bolesti kože ili noktiju potrebno je pravovremeno i ispravno postavljanje dijagnoze. Gljivične bolesti su često neprepoznate ili pacijenti samoinicijativno provode liječenje pripravcima koje mogu kupiti u slobodnoj prodaji.

Danas je liječenje uspješno, jer postoje različiti i djelotvorni antimikotici za topičku/lokalnu primjenu u obliku spreja, krema, losiona, masti, šampona ili za sistemsku primjenu kao što su tablete i kapsule. Da bi liječenje bilo uspješno liječnik određuje na koji način i koliko dugo će se terapija primjenjivati. Pacijentima treba objasniti važnost pridržavanja uputa o načinu i duljini liječenja, te im objasniti da zapravo ne postoji brza i uspješna terapija gljivičnih oboljenja kože. Također im valja objasniti da stil života, odjeća i obuća koju nose ima važnu ulogu u nastanku infekcije pa tako i u njenom liječenju te da bez promjene određenih životnih navika liječenje neće biti uspješno.

Literatura

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Fungal Disease. U:Braun-Falco, O PlewigG, Wolff HH, Burgdorf WHC, ur. Dermatology. 2 potpuno izmijenjeno izdanje. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag,2000:313-58.
2. Scher RK. Onychomycosis: therapeutic update. J Amer Acad Dermatol 1999;40:21-6.
3. Skerlev M, Miklić P. Superficial and deep Fungal Diseases. In:Lawrence C. Parich, Sarah Brenner, Marcia Ramos-e Silva, Jennifer L. Pparish,eds. Manual of Gender Dermatology, Elsevier INC,2010,New York,USA:72-8.
4. Dover SJ, Le Boit P, Robinson KJ, Wintroub UB. The Dermatophytes. U Dover SJ, Le Boit P, Robinson KJ, Wintroub UB. Pocket Guide to Cutaneous medicine and surgery, W.B. Saunders company.1996:379-96.

JESU LI NAŠI PACIJENTI ASEKSUALNI?

ARE OUR PATIENTS ASEXUALL?

Vesna Oršulić,¹ Martina Oršulić²

Sažetak

Kronične bolesti kako u Hrvatskoj tako i svijetu zahvaćaju veliki broj ljudi. Uzroke, posljedice i načine liječenja multiple skleroze, cerebralne paralize, Huntigtovе bolesti, karcinoma i drugih kroničnih bolesti uglavnom više ili manje znamo, ali o aspektu seksualnosti kao bitnom dijelu osobnosti još uvijek ne razgovaramo jer je on u našem društvu tabu tema. Ovim radom želimo pridonijeti osvještavanju stereotipa o asekualnosti kroničnih bolesnika. Ukazujemo na način njegovog nastanka te nudimo prijedloge za njegovo uklanjanje. U stereotip su uključene tri strane: liječnička, bolesnikove okoline te samog bolesnika. Stereotip je nastao edukacijom, a nastavlja se svakodnevnim radom jer za postavljanje dijagnoze i njezino liječenje spol nije presudan. Iz profesionalnih krugova lako se proširio na obitelj, osobe koje njeguju bolesnike i šиру društvenu zajednicu. U radu su izložene i medicinske poteškoće vezane uz kronične bolesti koje otežavaju njihovu seksualnost, ali je ne isključuju ni ukidaju. Nažalost stavovi okoline je umanjuju i one mogućuju. Kako bi se razbio stereotip treba se i u javnosti i u medicinskim krugovima početi govoriti o toj temi. Uklanjanje stereotipa morat će ići istim putem kako je i nastao od dodiplomske, preko poslijediplomske edukacije sve do rada s obitelji i širom društvenom zajednicom. Tek tada će biti stvoreni preduvjeti kojim ćemo bolesnicima ne samo vratiti spol kao dio osnovnog identiteta već se početi baviti specifičnostima vezanim uz njihovu spolnost i načinima njihovog uklanjanja od stvaranja intimnog prostora i vremena potrebnog za njezino izražavanje do uklanjanja arhitektonskih i ostalih prepreka. Želimo osvijestiti da svojim radom ne smijemo ugrožavati ničiju slobodu, a stereotipima o asekualnosti kroničnih bolesnika upravo to radimo.

Ključne riječi: Kronične bolesti, seksualnost, stereotipi, razbijanje stereotipa

Sumary

Chronic disease both in Croatia and in the world involve a large number of people. The causes, effects and treatment of multiple sclerosis, cerebral palsy, Huntington's disease, cancer and other chronic diseases are mostly known more or less but the aspect of sexuality as an essential part

1 Specijalistička ordinacija obiteljske medicine "dr. Vesna Oršulić", Nova Gradiška

2 Studentica Socijalnog rada na Pravnom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu

Kontakt: vesna.orsulic@optinet.hr

of personality is still taboo and we are not talking about that. With this article, we want people to become aware of the stereotype that says people with chronic disease are asexual. We want point out causes of this stereotype and offer suggestions for its removal. The stereotype involved three sides: medical side, side of the patient's environment, and the patient itself. Stereotype is created by education, and it continues with daily work because the diagnosis and treatment does not include sex of the person and related to it the sexuality of a person. From professional circles, it easily spread to the family, caregivers and the wider community. The attitudes of doctors do not exclude or abolish sexuality of the chronic patients but the community unfortunately do not acknowledge the existence of sexuality of chronic patients and in that way they disable it. In order to break the stereotype, it is necessary to begin talking about this subject in the public and in the medical circles as well. Removing stereotypes will have to go the same way as it was form: from undergraduate, through postgraduate education to work with the family and across the social community. Only then will the preconditions be created that will not only relieve the sex of the person as part of their basic identity but will begin to deal with the specificities related to their sexuality. The removing of stereotype will help chronic patients to express their sexuality and encourage community to help with the creation of intimate space and the time it takes to express it and to the removal of architectural and other obstacles. We want to point out that we cannot limit freedom of chronic patients and with this stereotype we certainly do that.

Keywords: Chronic diseases, sexuality, stereotypes, breaking stereotypes

Uvod

Kroz ordinacije obiteljskih liječnika, ginekologa, urologa, kao i svih ostalih specijalnosti, svakodnevno prolaze stotine bolesnih ljudi. Većini osoba liječnici prilaze kroz anamnezu i status kao već bolesnima ili kao onima koji će ubrzo uz ime dobiti i dijagnozu. Vrlo često ili gotovo redovito pri tome se ne obaziru na njihov spol jer za postavljanje dijagnoze i uspješno liječenje on najčešće i nije važan. Ako spol nije važan za liječenje to ne znači da nije važan za opće bolesnikovo stanje i blagostanje. Ne uzmajući ga u obzir zanemarujuemo jedan cijeli za svakog pojedinca bitan aspekt života, a to je seksualnost. Kad se procijeni da je spol ipak važan postavljaju se najčešće pitanja o učestalosti noćnog mokrenja ili vrijednosti PSA kod muškaraca, odnosno terminu prve i zadnje menstruacije, menopauze, broju poroda i abortusa kod žena, ali ne pita se ništa vezano uz spolnost i seksualnost. Nemogućnost zadovoljavanja tjelesnih potreba ne dovodi samo do nezadovoljstva, nego i do depresija i sličnih poremećaja. Umjesto da poradimo na cjelokupnom blagostanju osobe kao što i definicija Svjetske zdravstvene organizacije govori da zdravlje nije samo odsustvo bolesti i nemoći, nego stanje zdravstvenog, emocionalnog i socijalnog blagostanja, liječnici zapravo „samo“ liječe tjelesne simptome. Kako bi došli do konačnog blagostanja moramo u liječenju uzeti u obzir i nešto šire od tjelesnih simptoma. Naravno tjelesni simptomi mogu a često i jesu uzrok nemogućnosti zadovoljavanja seksualnih potreba pacijenata, ali liječnici ne pitaju otežavaju li im tjelesni simptomi seksualnost i na koji način, pa im posljedično ne daju rješenja za taj gorući problem.

Cilj ovog rada je osvještavanje da stereotip o aseksualnosti kroničnih bolesnika postoji te da je vrijeme da ga se polako iskorijeni. Način iskorjenjivanja je mijenjanje kurikuluma Medicinskog fakulteta te Zdravstvenog veleučilišta kako bi se sustavnim obrazovanjem profesionalce naučilo kako je seksualnost neodvojivi dio osobe te na što sve treba pripaziti prilikom uzimanja anamneze.

Aseksualnost bolesnika

Čovječja spolnost jest ukupnost pojave vezanih s čovječjim spolom i spolnim nagonom, odnosno sposobnost da se dožive erotična iskustva (1-3). Seksualnost se odnosi na samu jezgru ljudskog bića koja uključuje spol, rod, seksualni i rodni identitet, seksualnu orijentaciju, emocionalnu privrženost, ljubav i reprodukciju (4-6). Seksualnost je, bez obzira na kulturne, socijalne, geografske i etničke karakteristike, nezaobilazan činilac identiteta svake osobe.

Seksualni identitet čini percepcija osobe kao seksualnog bića, pravo na izražavanje seksualnih potreba te stav prema zdravlju potencijalnog partnera.

Seksualne potrebe iste su kod bolesnih kao i kod zdravih ljudi, ili su možda kod bolesnih i veće, zbog smanjene pokretljivosti, viška vremena i energije, potiskivanja, srama i nemogućnosti realizacije. Seksualno pravo jednako je za sve ljude, ali mogućnosti realizacije su vrlo različite.

Kod bolesnih osoba postoje fizička ograničenja uzrokovana samom bolešću. Zatim postoje i fizička ograničenja okoline kao npr. smanjena sloboda i mogućnost kretanja, arhitektonske barijere, problemi s javni prijevozom i ograničenja koja donose stavovi uže i šire okoline kao i stavovi zdravstvenih profesionalaca.

Stav socijalne okoline uključuje stavove zdravstvenih radnika i obitelji. Članovi obitelji često marginaliziraju seksualne potrebe svojih bolesnih članova zbog konzervativnosti, loše međusobne ili partnerske komunikacije, ne priznavanja i neuvažavanja bolesnikovih želja za spolnom realizacijom kao nezaobilaznim dijelom realizacije cjelokupnog ljudskog potencijala.

Nameće se pitanje zar se o spolnosti trebaju brinuti samo seksualni terapeuti, kojih je u RH devetoro, uz još nekoliko pridruženih seksualnih savjetnika i to sve na jednom odjelu za Seksualne smetnje u Psihijatrijskoj bolnici Vrapče (7)? Ili prosječni medicinar nije ni osvijestio problem i njegovu veličinu i/ili mu se teško baviti seksualnošću drugih osoba što zbog kulturoloških inhibicija, što zbog osobnih ograničenja i prirode osnovnog posla(8-14)?

Literatura pokazuje da 94% anketiranih bolesnika i kod nas i u razvijenijem svijetu koji boluju od multiple skleroze (MS), cerebralne paralize (CP), Huntigtove bolesti (HB), karcinoma i drugih kroničnih bolesti nije ni jednom kod uzimanja anamneze ili u toku daljnog liječenja bilo pitano o seksualnoj disfunkciji (15). U našem sustavu zdravstva bolesna osoba posjeduje ime i dijagnozu, ali s dobivanjem dijagnoze kao da se ukida spol. Slučajno, namjerno ili nesvjesno?

Rađamo se kao muškarci ili žene, obilježja našeg spola jasno su vidljiva u svim sferama svakodnevnog funkcioniranja od načina oblačenja, kretanja, govora, do načina reagiranja na različita pitanja o životu, bolesti, smrtnosti i sl. Nitko od nas ni u jednom trenutku svog života ne zaboravlja i ne odustaje od svog spola i spolne uloge iz kojih proizlaze naša seksualna prava, potrebe i želje. To su normalne, uobičajene, svakodnevne potrebe, a ne neka ekskluzivna prava vezano isključivo za zdrave ljude.

Mozek je 1998. godine utvrdio aseksualnost kao stereotip, a Collier govori o tabuu kod zdravstvenih profesionalaca (16). Stereotip prihvaćen od zdravstvenih profesionalaca nažalost prenosi se i na užu i širu okolinu, pa se i sami bolesnici počinju pitati, jesu li njihove želje i potrebe stvarne ili im se one samo pričinjavaju (17-20). Zbog totalnog neprihvaćanja i nerazumijevanja okoline za seksualnost kroničnog bolesnika on te potrebe vrlo često ili gotovo redovito zatomljuje, skriva i od sebe i od drugih i vrlo skupo plaća želju da ne bude shvaćen kao „perverznjak“ (21-22). Ako se neki pacijent i usudi pitati nešto vezano uz spolnost, odgovor profesionalaca je često “Čekajte dok Vas izlijecimo, dok prohodate..., pa ćemo onda i o tome“ (16-22). Znajući od kako teških, kroničnih i progresivnih bolesti boluju, pacijenti isto tako znaju da se taj trenutak vjerojatno nikada neće dogoditi, pa je najbolje već na početku od svega odustati. Možda je to najbolje ili najjednostavnije za zdravstvene profesionalce i okolinu bolesnika, ali što je s pacijentom? Ako je uistinu tako, zašto je to tako? Dio uzroka svakako leži u edukaciji i shvaćanju medicinskog posla. Tako razgovor o spolnosti postaje ili nepristojan ili neozbiljan....?

Kurikulum Medicinskog Fakulteta, kao i Veleučilišta za medicinske sestre i tehničare pokazuje da redovna edukacija ne uključuje i edukaciju iz spolnosti .

Rezultati rada

U svim navedenim istraživanjima uočava se kako stereotip o aseksualnosti kroničnih bolesnika postoji. Najviše istraživanja provedeno je na bolesnicima oboljelih od različitih vrsta karcinoma, MS, HB i kardiovaskularnih bolesti. Svi oni upućuju da nisu u kontaktu s liječnikom bili pitani o svojoj seksualnosti, a kad bi sami započeli tu temu liječnici su ih zaustavljali i isticali kako je važno liječiti osnovnu bolest i njezine posljedice pa će i to doći na red. Liječenje posljedica i komplikacija kroničnih bolesti nikad ne završava pa tako razgovori o seksualnosti nikad i ne dođu na red. Brojna istraživanja potvrđuju stereotip aseksualnosti što znači da je taj problem već uočen, ali nije i riješen. Informiranje profesionalaca i javnosti je idući korak koji se mora napraviti jer se tako stereotip može ublažiti.

Edukacija je sljedeći logični korak. Ona bi trebala uključivati na individualnom nivou učenje o komunikaciji, spolnosti, specifičnostima oboljelih i najboljoj zaštiti. Na grupnom nivou rad sa užom i širom obitelji, socijalnom okolinom kao i ostalim slojevima društva, u obliku trajne edukacije kako o spolnosti tako i o specifičnostima

oboljelih. Jedan od važnijih preduvjeta je obavezna mješovitost tima, koja podrazumijeva zdravog profesionalca koji zna sve o spolnosti i specifičnostima svake pojedinačne kronične bolesti, te bolesnu osobu koja zna sve o bolesti iz vlastitog iskustva, a poznaje komunikacijske vještine i želi pomagati svojim kolegama po dijagnozi. Trajnom edukacijom tek za nekoliko godina imat ćemo obuhvat populacije koja o specifičnostima spolnosti kroničnih bolesnika nešto zna.

Rasprava i zaključak

Neupitno je da stereotip o aseksualnosti postoji kako kod nas tako i u još razvijenijem svijetu. Postupanje liječnika može nas upućivati na zaključak kako spolnost i nije tako važna ako se o njoj ne pita prilikom uzimanja anamneze ili ako se o njoj redovito ne uči na važnim institucijama kao što su Medicinski fakultet i Zdravstveno veleučilište. Zato je nužno progovoriti o ovoj temi kako među zdravstvenim profesionalcima tako i u široj društvenoj zajednici i u klubovima kroničnih bolesnika, jer seksualnost je važan dio svakog čovjeka, bolesnoga ili zdravoga i kao takva se ne treba i ne smije potiskivati. Umjesto potiskivanja treba poraditi na osvještavanju seksualnosti kroničnih bolesnika kao nečemu što je normalno i što bi trebalo biti uobičajeno. Veće znanje, s manje predrasuda i većim samopoštovanjem oboljelih, dovest će do veće mogućnosti za njihovu samo realizaciju i na području spolnosti. Također veće su šanse da bolesni sami sebi dopuste i priznaju seksualne potrebe i želje, a sve to vodit će do ukupnog porasta zdravlja pojedinca i društva u cjelini jer u društvo su integrirani različiti sa svim svojim pravima i potrebama. Stavovi medicinara prelijevaju se u svakodnevni život kao i u širu socijalnu sredinu. Bolja edukacija utjecat će na razvijanje tolerancije ne samo za potrebe zajedničke svim ljudima već i za one s drugačijim potrebama od naših vlastitih. Osvještavanjem postojanja različitog, često diskriminirajućeg pristupa zdravih profesionalaca prema bolesnima po pitanju seksualnosti, zasigurno će se utjecati na promjenu stavova i ponašanja. Želimo li prekinuti takav pristup poželjno je kao prvo osvijestiti što i kako radimo danas. Moramo početi učiti kako možemo drugačije i bolje jer više znanja olakšava promjenu stavova i podiže prag tolerancije za sve sa drugačijim, a pogotovo za one s istim potrebama koje imaju i svi zdravi ljudi.

Literatura

1. Coleman E, Elders J, Satcher D, Shindel A, Parish S, Kenagy G, i sur. Summit on medical school education in sexual health: report of an expert consultation. *J Sex Med* 2013;10:924-38.
2. Krafft-Ebing R. *Psychopathia Sexualis*, New York, Arcade Publishing, 1965: 55-62.
3. Freud S. *Tri rasprave o teoriji seksualnosti*, Zagreb: Stari Grad, 2000.
4. Budak A i sur. *Obiteljska medicina*. Zagreb, Gandalf, 2000.

5. Rakel R.E. i sur. Osnove obiteljske medicine. Zagreb, Naklada Ljevak, 2005.
6. WHO,http://www.who.int/reproductivehealth/topics/sexual_health/sh_definitions/en/index.html, pristupljeno 23. 06.2013.
7. Paterson LQ, Amsel R, Binik YM. Pleasure and pain: the effect of (almost) having an orgasm on genital and nongenital sensitivity, *J Sex Med* 2013;10:1531-44.
8. Doll GM, Sexuality in Nursing Homes: Practice and Policy, *J Gerontol Nurs* 2013;26:1-8.
9. Arbanas G. Seksualni poremećaji muškaraca u ambulanti liječnika obiteljske medicine u: Zbornik XV. Kongresa obiteljske medicine, Zagreb, Hrvatska udružba obiteljske medicine, 2008. 260-4.
10. Bašić A. Radionica o seksualnom zdravlju i njegovim poremećajima. *Med Fam Croat*, 2010;18:15.
11. Tiljak H, Vrcić-Keglević M, Petrićek G: Liječenje poremećaja seksualnosti u obiteljskoj medicini. *Medix* 2011;17: 256-62.
12. Abul Maaty AS, Gomaa AH, Mohammed GF, Youssef IM, Eyada MM., Assessment of Female Sexual Function in Patients with Psoriasis *J Sex Med* 2013;10:1545 – 8.
13. Tiljak H. Seksualna i neuromuskularna disfunkcija (inkontinencija bolesnika koji boluje od šećerne bolesti). U: Bolesnik sa šećernom bolesti u obiteljskoj medicini danas. Zbornik II Kongresa Društva nastavnika opće/obiteljske medicine, Zagreb, DNOOM, 2011.197-208.
14. Binik YM, Meana M. The future of sex therapy: Specialization or marginalization? *Arch Sex Behav* 2009;38:1016-27.
15. Collier F. Chronic disease and sexuality, a taboo for caregivers. *Rev Med Suisse* 2015;11:2313-5.
16. Willard HS. Willard and Spackman's Occupational Therapy. 6. izd. London: J. B. Lippincott Co;1983:947.
17. Magill-Evans JE, Restall G. Self-esteem of persons with cerebral palsy: from adolescence to adulthood. *Am J Occup Ther* 1991;45:819-25.
18. McCabe MP. Sexual knowledge, experience and feelings among people with disability. *Sexuality and Disability* 1999;17:157-70.
19. McCabe, MP., Cummins RA., Deeks AA. Sexuality and quality of life among people with physical disability 2000;18:115–24.
20. McCabe MP., Taleporos G. Sexual esteem, sexual satisfaction and sexual behavior among people with physical disability. *Archives of Sexual Behavior* 2003;32:359–69.
21. Taleporos G., McCabe MP. The impact of physical disability on body esteem. *Sexuality and Disability* 2001; 19:293–308.
22. Taleporos G., McCabe MP. Physical disability and sexual esteem. *Sexuality and Disability*, 2001;19:131–48.

SADRŽAJ

PROSLOV.....	5
STAFILOKOKNA SEPSA – PRIKAZ SLUČAJA	7
STAPHYLOCOCCUS SEPSIS – CASE REPORT	
Ivana Novak, Nevenka Vinter-Repalust	
INFEKCIJA HUMANIM PARVOVIRUSOM B19: „PETA BOLEST“	
U ODRASLOJ DOBI – PRIKAZ SLUČAJA	15
HUMAN PARVOVIRUS B19 INFECTION: “FIFTH DISEASE”	
IN ADULTS - A CASE REPORT	
Ada Drčelić Matutinović, Mira Vujević Hršak, Aleksandar Veseli, Suzana Kumbrija	
VIRUSNI MIOKARDITIS UZROKOVAN COXSACKIE VIRUSOM -	
PRIKAZ SLUČAJA.....	21
VIRAL MYOCARDITIS CAUSED BY COXSACKIEVIRUS INFECTIONS-	
CASE REPORT	
Ina Mariani Petrović, Jadranka Sekovska	
AKUTNE RESPIRATORNE INFEKCIJE KOD SPLENEKTOMIRANIH	
PACIJENATA	27
ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN SPLENECTOMIZED PATIENTS	
Sanja Žužić Furlan	
Q - GROZNICA U ORDINACIJI OBITELJSKE MEDICINE - PRIKAZ SLUČAJA.....	31
Q - FEVER IN GENERAL PRACTICE- CASE REPORT	
Nada Ivičević, Ljubica Pavelin, Marion Tomičić	
GONOREJA KAO IZAZOV U ORDINACIJI OBITELJSKE MEDICINE	37
THE CHALLENGE OF GONORRHEA IN A FAMILY MEDICINE PRACTICE	
Vinter Hrvoje, Petrak Sunčica, Bojanić Katarina, Šašlin Iva, Šimunec Ivan,	
Jurković Ljiljanka	

GENTAMICIN – I NAKON 55 GODINA POSTOJANJA U SREDIŠTU ZANIMANJA.....	49
---	----

GENTAMICIN – AFTER A 55 YEAR STILL IN THE FOCUS OF INTEREST

Danijela Kužić Terzić, Marijana Borotha, Irena Matijašec, Suzana Kumbrija

PROPISTIVANJE ANTIBIOTIKA ZA AKUTNE RESPIRATORNE INFJEKIJE KOD RADNO AKTIVNE POPULACIJE.....	59
--	----

ANTIBIOTIC PRESCRIPTION FOR ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN WORKING-ACTIVE POPULATION

Jelena Lucijanić, Rajka Šimunović

ŽELIMO LI SE CIJEPITI PROTIV GRIPE? PILOT ISTRAŽIVANJE STAVOVA BOLESNIKA U SKRBI LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE	69
--	----

DO WE WANT TO GET VACCINATED AGAINST THE FLU? PILOT

RESEARCH OF ATTITUDES OF PATIENTS IN THE CARE OF FAMILY MEDICINE PRACTITIONERS

Marija Petrovčić, Valentina Marinović, Vlatka Lehkec

VODENE KOZICE U ODRASLOJ DOBI I TRIGEMINALNA NEURALGIJA KAO MOGUĆA KOMPLIKACIJA - PRIKAZ SLUČAJA.....	79
---	----

VARICELLA IN ADULTS AND TRIGEMINAL NEURALGIA AS POSSIBLE COMPLICATION - CASE REPORT

Tea Lujo, Ino Kermc, Venija Cerovečki

ANTIMIKROBNE OBLOGE ZA INFICIRANI VRIJED	85
--	----

ANTIMICROBIAL DRESSINGS FOR INFECTED ULCERS

Sandra Marinović Kulišić

POVEZANOST „AMOKSICILINSKOG OSIPA“ TIJEKOM LIJEČENJA AKUTNE RESPIRATORNE INFJEKIJE I INFJEKCIOZNE MONONUKLEoze - PRIKAZ SLUČAJA	91
---	----

THE CONNECTION BETWEEN “AMOXICILLIN RASH” IN TREATED ACUTE RESPIRATORY INFECTION AND INFECTIOUS MONONUCLEOSIS - CASE REPORT

Marijana Borotha, Irena Matijašec, Danijela Kužić Terzić, Suzana Kumbrija

INFJEKTIVNA MONONUKLEOZA U ORDINACIJI OBITELJSKE MEDICINE.....	101
--	-----

INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN THE FAMILY MEDICINE PRACTICE

Zorica Jurić, Dubravka Bačić

CITOMEGALOVIRUSNA MONONUKLEOZA KAO UZROK PROLONGIRANE VRUĆICE - PRIKAZ SLUČAJA.....	111
CYTOMEGALOVIRUS MONONUCLEOSIS AS A CAUSE OF PROLONGED FEVER - CASE REPORT	
Aleksandar Veseli, Ada Drčelić Matutinović, Mira Vujević Hršak, Suzana Kumbrija	
DIJETE I NJEGOVA OBITELJ.....	119
THE CHILD AND ITS FAMILY	
Mirjana Rumboldt	
KRETANJE POBOLA OD RESPIRATORNIH BOLESTI KOD DJECE PREDŠKOLSKE DOBI U SKRBI LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE U REPUBLICI HRVATSKOJ, 2000.-2016.	125
MOVEMENT OF RESPIRATORY ILLNESS IN PRE-SCHOOL CHILDREN IN THE CARE OF FAMILY MEDICINE PHYSICIANS IN THE REPUBLIC OF CROATIA, 2000-2016	
Rapić Mirica, Beljan Martina, Rapić Mrgan Marina, Mladenka Vrcić Keglević	
PRISTUP DJETETU KOJE ŠEPА U AMBULANTI LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE - PRIKAZ SLUČAJA AKUTNOG SINOVITISA KUKA.....	137
APPROACH TO THE CHILD WITH A LIMP IN GP'S OFFICE – CASE REPORT: TRANSIENT SYNOVITIS OF THE HIP	
Tina Zavidić, Đino Lovrinić	
EMOCIONALNO ZLOSTAVLJANJE U DJETINJSTVU I NJEGOVE POSLJEDICE U ODRASLOJ ŽIVOTNOJ DOBI	149
EMOTIONAL ABUSE IN CHILDHOOD AND ITS CONSEQUENCES IN ADULTHOOD	
Dunja Chamae, Ivana Šafran, Suzana Kumbrija	
SKRB ZA FEBRILNO DJETE U ORDINACIJI LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE	157
ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF FEBRILE CHILDREN AT GENERAL PRACTICE	
Petrak Sunčica, Šašlin Iva, Vinter Hrvoje, Bojanić Katarina, Šimunec Ivan, Jurković Ljiljanka	
ZBRINJAVANJE AKUTNOG ASMATSKOG NAPADA U DJECE.....	169
ACUTE ASTHMA EXACERBATION IN CHILDREN	
Jasna Petrić Duvnjak	

GLAVOBOLJA DJEČJE DOBI – IZAZOVI DIJAGNOZE.....	173
HEADACHE IN CHILDREN - CHALLENGES OF DIAGNOSIS	
Anita Ursić, Marija Meštrović, Maja Tomasović, Radenka Kuzmanić Šamija, Eugenija Marušić	
ULOGA OBITELJSKOG LIJEČNIKA U PODRŠCI DOJENJU	185
THE ROLE OF FAMILY DOCTORS IN THE SUPPORT OF BREASTFEEDING	
Irena Zakarija-Grković, Anita Pavičić Bošnjak	
SKRB O MALOM DJETETU U AMBULANTI OBITELJSKE MEDICINE	
OSOBNI OSVRT	191
CARE ABOUT A YOUNG CHILD IN THE FAMILY MEDICINE SETTING	
A PERSONAL REFLECTION	
Smiljka Marenić	
TROMBOFLEBITIS – NOVI PRISTUP LJEČENJA TOPIČKIM	
PRIPRAVCIMA	195
TROMBOPHLEBITIS A NEW APPROACH TO TREATMENT WITH TOPICAL PREPARATIONS	
Sandra Marinović Kulišić	
GLJIVIČNE INFKECIJE KOŽE - ZAŠTO NEKE NE PROLAZE	
USPRKOS LIJEČENJU?.....	199
FUNGAL SKIN INFECTIONS - WHY SOME WON'T CURE DESPITE TREATMENT?	
Klaudija Šebetić, Dražen Šebetić	
JESU LI NAŠI PACIJENTI ASEKSUALNI?	203
ARE OUR PATIENTS ASEXUALL?	
Vesna Oršulić, Martina Oršulić	



URAVNOTEŽUJE VAŠU ŠTITNJAČU

**Euthyrox® 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 150 mikrograma tablete
levotiroksin natrij**

Indikacije: *Euthyrox 25 – 150 mikrograma:* - liječenje benigne eutiroidne strume, - profilaka relapsa nakon operacije eutiroidne strume, ovisno o postoperativnom hormonalnom statusu, - substitucija tiroiđnog hormona u hipotiroizmu, - supresivna terapija tiroiđnog karcinoma. *Euthyrox 25 – 100 mikrograma:* - istovremena terapija tijekom antitiroiđnog liječenja hipertiroizma; *Euthyrox 100 i 150 mikrograma:* - dijagnostička primjena kod ispitivanja supresije štitne žlijezde. **Doziranje i način primjene:** *Doziranje:* Za individualno liječenje, na raspolaganju je raspon tableta koje sadrži od 25 do 150 mikrograma levotiroksinsnitratra. Stoga većina bolesnika treba uzeti samo jednu tabletu dnevno. Navedene preporuke za doziranje služe samo kao naputak. Individualnu dnevnu dozu treba odrediti na temelju dijagnostičkih laboratorijskih testova i kliničkog pregleda. Budući da kod mnogih bolesnika tijekom terapije dolazi do porasta vrijednosti T4 i Tt4, mnogo pouzdanija osnova za odluku o daljnjenim terapijskim koracima je određivanje bazalne koncentracije tirotropin-stimulirajućeg hormona (TSH) u serumu. Terapiju tijekom štitne žlijezde treba započeti niskim dozama koje treba postupno povećavati u razmacima od 2-4 tjedna, sve do dostizanja punе nadomjesne doze. **Pedijskijska populacija:** Kod novorođenčadi i djece s prirođenom hipotiroizmom kod kojih je važno brzo nadomeštanje, preporučena početna doza je 10 do 15 mikrograma po kilogramu tjelesne težine dnevno tijekom prva tri mjeseca. Nakon toga, dozu treba prilagoditi individualno u skladu s kliničkim nalazima te hormonima štitne žlijezde i TSH vrijednostima. **Kod starijih bolesnika,** bolesnika s koronarnom bolesti srca i kod bolesnika s teškim ili dugotrajnim hipotiroizmom, potreban je poseban oprez pri započinjanju liječenja hormonima štitne žlijezde, što znači da treba dati nisku početnu dozu (npr. 12,5 mikrograma/dnevno) koja se postupno povećava u duljinu razdoblja (npr. postupno povećanje doze za 12,5 mikrograma/svakih 14 dana) u česta mjerjenja razine hormona štitne žlijezde. Treba razmotriti primjenu doze koja je niža od optimalne doze za potpuno nadomjesno liječenje te koja ne rezultira potpunom korekcijom razine TSH. Iskustvo je pokazalo da su niže doze dovoljne u bolesnika s niskom tjelesnom masom i u bolesnika s velikom nodularnom strumom. **Način primjene:** Ukljuna dnevna doza može se uzeti odjednom. **Unos:** Kao pojedinačna dnevna doza ujutro na prazan želudac, pola sata prije doručka, najbolje s malo tekućine (npr. pola čaše vode). Djeci se daje čitava dnevna doza odjednom 30 minuta prije prvog obroka u danu. Tablete treba razmrviti u nešto vode i nastalu suspenziju, koja uvijek mora biti svježa pripremljena, dati s još nešto vode. Trajanje liječenja je u pravilu tijekom čitavog života kod hipotiroizma, nakon strukmetomije ili tiroidektomije ili u profilaksu relapsa nakon uklanjanja eutiroidne strume. Istovremeno liječenje hipertiroizma, nakon postizanja eutiroiđnog statusa, indicirano je za vrijeme liječenja antitiroiđnim lijekovima. Kod benigne eutiroidne strume, terapija je potrebna u trajanju od 6 mjeseci do dvije godine. Ako terapija lijekovima provedena u navedenom razdoblju nije dovoljna, treba uzeti u obzir kirurški zahvat ili terapiju strume radioaktivnim jodom. **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na djelatnost tvar ili neku od pomoćnih tvari. - Neliječena adrenokortikalna insuficijencija, neliječena pituitarna insuficijencija i neliječena tirotoksikoza. -Terapija lijekom Euthyrox ne smije se započeti kod akutnog infarkta miokarda, akutnog miokarditsa i akutnog perikarditsa. -Istovremena uporaba levotiroksina i antitiroiđnih lijekova, tijekom liječenja hipertiroizma u trudnoći nije indicirana. **Posebna upozorenja i mjerje opreze pri uporabi:** Prije započinjanja liječenja hormonima štitne žlijezde ili prije provedenja supresivnog testa štitne žlijezde, treba isključiti ili liječiti slijedeće bolesti ili medicinska stanja: koronarno zatjenje, anginu pektors, arterijsku hiperplaziju, pituitarnu ili adrenalnu insuficijenciju. Prije započinjanja liječenja hormonima štitne žlijezde, također je potrebno isključiti ili liječiti autonomnu bolest štitne žlijezde. Kod započinjanja liječenja bolesnika koji imaju rizik od pojave psihotičnih poremećaja, preporučuje se započeti niskom dozom levotiroksinske te postupno povećavati na početku liječenja. Savjetuju se nadzor ovih bolesnika. Ukoliko se pojave znakovi psihotičnih poremećaja, potrebno je razmotriti prilagodbu doze levotiroksinske. Pri postojanju koronarnog zatjenja, srčanog zatjenja ili tajharmija, mora se svakako izbjegi hipertiroizdam riziku, čak i one opasne po život. Visoke doze levotiroksinske ne smiju se kombinirati s određenim tvarima za smanjenje tjelesne težine, npr. simpatomimetima. Kada je uspostavljeni liječenje levotiroksinsom, u slučaju promjene lijeka, preporučuje se prilagodba doze prema bolesnikovom kliničkom odgovoru i laboratorijskim testovima. Hipotiroizdam i/ili smanjena kontrola hipotiroizma može se pojaviti prilikom istodobne primjene orlistata i levotiroksinsa. Bolesnici koji uzimaju levotiroksin treba savjetovati da se obrate liječniku prije započinjanja liječenja, prekida ili promjene liječenja orlistatom, budući možda treba uzeti orlistat i levotiroksin u različito vrijeme i dozu levotiroksinsa možda treba prilagoditi. Nadalje, preporučuje se nadzor ovih bolesnika provjerom razine hormona u serumu. Ovaj lijek sadrži laktazu, stoga bolesnici koji boluju od njetkih nasjednih problema intolerancije galaktoze, deficijencije Lapp laktaze ili malabsorpcije glukoze-galaktoze, ne smiju uzimati ovaj lijek. Za bolesnike koji boluju od šećerne bolesti i oni koji uzimaju antikoagulačijsku terapiju. **Nuspojave:** Ako u individualnim slučajevima bolesnik ne podnosi određenu dozu ili u slučajevima predoziranja, mogu se pojaviti slijedeći klinički simptomi tipični za hipertiroizam, naročito kod prebrzog povećanja doze na početku liječenja: srčane aritmije (npr. atrijska fibrilacija i eksrastole), tahikardija, palpitacije, angorozna stanja, glavobolja, slabost mišića i grčevi, crvenilo, vrudica, povraćanje, menstrualni poremećaji, pseudotumor mozga, tremor, nemir, nesanica, hiperhidroza, gubitak tjelesne težine i profjev. U ovim slučajevima potrebno je reducirati dnevnu dozu ili lijek isključiti na nekoliko dana. Čim se nuspojave povuku, terapija se može ponovo započeti, uz pažljivo doziranje. U slučaju preosjetljivosti na bilo koji sastojak Euthyrox mogu se javiti alergijske reakcije, naročito na koži i dišnim putovima. Opisani su slučajevi angioedema. **Naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:** Merck d.o.o., Ulica Andrije Hebrana 32-34, Zagreb. **Brojevi odobrenja:** HR-H-531410473 (25), HR-H-867485518 (50), HR-H-012640690 (75), HR-H-303506536 (88), HR-H-049751832 (100), HR-H-853297728 (112), HR-H-261403751 (125), HR-H-628995193 (150). Lijek se izdaje na recept, u ljekarni. Detaljne informacije o ovom lijeku nalaze se u zadnjem odobrenom sažetu opisa svojstava lijeka i uputi o lijeku te na web stranici <http://www.halmed.hr>.

