

Gastroenteropatije s gubitkom bjelančevina

Roglić, Grga

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:678022>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU MEDICINSKI FAKULTET

Grga Roglić

Gastroenteropatije s gubitkom bjelančevina

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju Klinike za unutarnje bolesti KB Merkur pod vodstvom doc.dr.sc. Nikole Sobočana i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023/2024.

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu

Ig – imunoglobulin

CT – kompjuterizirana tomografija

MR – Magnetska rezonanca

EKG – elektrokardiogram

CMV – citomegalovirus

EGFR – receptor epidermalnog faktora rasta (engl. Epidermal growth factor receptor)

TGF – transformirajući faktor rasta (engl. transforming growth factor)

EGF – epidermalni faktor rasta (engl. epidermal growth factor)

PAS – Periodna kiselina – Schiff (engl. Periodic acid-Schiff)

rRNA – ribosomska ribonukleinska kiselina (engl. Ribosomal ribonucleic acid)

IL – interleukin

HLA – humani leukocitni antigen

CNS – središnji živčani sustav (engl. Central nervous system)

PCR – lančana reakcija polimerazom (engl. Polymerase chain reaction)

IRIS – engl. Immune reconstitution inflammatory syndrome

Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. PATOGENEZA.....	1
3. DIJAGNOSTIKA	2
3.1 Albumin.....	2
3.2 Sinteza albumina.....	2
3.3 Gastrointestinalni klirens albumina	3
3.4 Alfa ₁ -antitripsin.....	4
3.5 Laboratorijske metode	4
3.6 Slikovne metode.....	5
3.7 Endoskopija.....	5
3.8 Dodatne metode	5
4. ETIOLOGIJA	5
4.1 Povišen limfni tlak	5
4.2 Bolesti s erozijama sluznice.....	5
4.3 Bolesti bez erozija sluznice.....	5
5. KLINIČKA SLIKA.....	6
6. LIJEČENJE.....	6
7. MENETRIEROVA BOLEST.....	6
7.1 Histologija.....	7
7.2 Patogeneza	7
7.3 CMV i Menetrierova bolest	8
7.4 Klinička slika	8
7.5 Menetrierova bolest - gastroenteropatija s gubitkom bjelančevina	8
7.6 Dijagnostika	9

7.7 Terapija.....	9
8. WHIPPLEOVA BOLEST	10
8.1 Mikrobiologija <i>T whipplei</i>	10
8.2 Epidemiologija.....	11
8.3 Patogeneza	12
8.4 Klinička slika	13
8.5 Whippleova bolest – gastroenteropatija s gubitkom bjelančevina.....	14
8.6 Dijagnostika	14
8.7 Terapija.....	15
9. ZAKLJUČAK.....	16
10. ZAHVALE	17
11. LITERATURA	18
12. ŽIVOTOPIS.....	25

SAŽETAK

Gastroenteropatije s gubitkom bjelančevina

Grga Roglić

Pojam gastroenteropatije s gubitkom bjelančevina obuhvaća raznoliku skupinu bolesti obilježenu gubitkom bjelančevina putem gastrointestinalnog trakta. Kliničke slike ovih bolesti mogu biti drastično različite ali dijele aspekte kao što su hipoalbuminemija, edemi, ascites, pleuralni i perikardijalni izljevi i pothranjenost. Potrebno je povećati svijest o značaju ovakvih kliničkih simptoma jer predstavljaju ozbiljnu komplikaciju koja može znatno pogoršati zdravlje i ugroziti živote pacijenata. Također ako se ovakvi simptomi zapaze, obavezno je razmatrati cijelu širinu mogućih različitih bolesti koje ih mogu uzrokovati. Neke od ovih bolesti, kao što su Menetrierova i Whippleova bolest, puno su rjeđe od ostalih. Menetrierova bolest je progresivna i kao i Whippleova bolest, zahtjeva opreznu dijagnostiku kako bi se na vrijeme ispravno liječila jer bez terapije može voditi do ozbiljnih posljedica. Obje bolesti su nedovoljno istražene zbog male učestalosti u populaciji. Poželjno bi bilo otkriti etiologiju Menetrierove bolesti i bolje razjasniti patogenezu obje bolesti kako bi se učinkovitije liječile bez potrebe za radikalne zahvate kao što je gastrektomija u Menetrierovoj bolesti i s boljim poznavanjem učinkovitosti antibiotika u Whippleovoj bolesti. Također razjašnjavanje mehanizma gubitka bjelančevina kroz gastrointestinalni trak, koji je u obje bolesti još uvijek nepoznat, znatno bi pomoglo u olakšavanju simptoma vezanih uz hipoproteinemiju koji se za sada mogu liječiti isključivo izlječenjem osnovne bolesti.

Ključne riječi: Gastroenteropatije s gubitkom bjelančevina, hipoalbuminemija, Menetrierova bolest, Whippleova bolest

SUMMARY

Protein-losing gastroenteropathy

Grga Roglić

The term protein-losing gastroenteropathy encompasses a wide group of diseases marked by the loss of protein through the gastrointestinal tract. The clinical presentation of these diseases can vary wildly but they share some aspects such as hypoalbuminemia, oedema, ascites, pleural and pericardial effusion and malnutrition. It is necessary to increase awareness of the significance of these clinical symptoms since they represent a serious complication which can significantly worsen the health of a patient and endanger their life. In addition to that, if these symptoms are observed, it is imperative that the full scope of different possible diseases is considered. Some of these diseases, such as Ménétrier's and Whipple's disease are rarer than others. Ménétrier's disease is progressive and, same as Whipple's disease, requires careful diagnostic testing so it can be adequately treated in time and all the possible serious complications can be avoided. Both diseases are inadequately researched because of their low prevalence in society. It would be ideal if the aetiology of Ménétrier's disease was discovered, and the pathogenesis of both diseases was better understood so that treatment would be more effective without the need for radical intervention like gastrectomy in Ménétrier's disease and with better knowledge of the effectiveness of different antibiotic options in Whipple's disease. Additionally, clearing up the mechanism of protein loss through the gastrointestinal tract, which is still unknown in both diseases, could significantly improve the possibility of remedying the symptoms linked to hypoproteinaemia which can for now only be treated by curing the underlying disease.

Key words: Protein-losing gastroenteropathy, hypoalbuminemia, Ménétrier's disease, Whipple's disease

1. UVOD

Gastroenteropatija s gubitkom bjelančevina stanje je karakterizirano prekomjernim gubitkom bjelančevina u lumen probavnog trakta (1). Relativno je rijetko stanje, no ima mnogo različitih uzroka nastanka. Najčešći uzroci mogu se na temelju patogeneze podijeliti u tri skupine: erozivni gastrointestinalni poremećaji, neerozivni gastrointestinalni poremećaji i poremećaji povezani uz povišen centralni venski tlak ili mezenteričnu limfatičku opstrukciju (2). Od 1947. godine kada je prvi put predložena ideja prekomjernog gubitka albumina u želudcu oboljelih od Menetrierove bolesti, broj bolesti u kojima je opažena gastroenteropatija s gubitkom bjelančevina prešao je 60. U to su uključene i bolesti čije je ishodište izvan probavnog trakta, kao što su zatajenje srca i jetre, lupus, sarkoidoza i ostali (3). Cilj ovog rada je pružat uvid u patogenezu i kliničku sliku gastroenteropatija s gubitkom bjelančevina općenito te zatim dublje analizirati Menetrierovu i Whippleovu bolest, dva rijetka neerozivna gastrointestinalna poremećaja (2,4,5).

2. PATOGENEZA

Bjelančevine koje iz plazme pređu u lumen gastrointestinalnog trakta brzo se razgrađuju i razdvajaju u aminokiseline koje ulaze u portalnu cirkulaciju gdje ih jetra može iskoristiti kako bi sintezom kompenzirala ovaj gubitak. U slučaju prekomjernog gubitka bjelančevina, jetra može pojačati sintezu čak 2.5 puta (6). Zato, kod zdravih pojedinaca, samo 10 posto ukupnog katabolizma bjelančevina plazme se odnosi na gastrointestinalni gubitak (7). U slučajevima kada količina bjelančevina izgubljenih u gastrointestinalni trakt pređe granicu kompenzacijske sposobnosti jetre, stvara se klinička slika gastroenteropatija s gubitkom bjelančevina. Gubitak ne ovisi o relativnoj molekularnoj masi bjelančevine i najviše utječe na bjelančevine s dugim vremenom serumskog poluživota. Primjeri takvih bjelančevina su imunoglobulin A (IgA), IgM, IgG, ceruloplazmin, albumin i fibrinogen (8). Gubitak gastrointestinalnim putem može imat različite mehanizme. Upalna stanja mogu oštetiti sluznicu probavnog sustava i uzrokovati propuštanje tekućine bogate proteinima u lumen. U takvim stanjima ukupna površina oštećene sluznice određuje brzinu proteinskog gubitka. Promjena permeabilnosti intestinalne mukoze s genetskom, upalnom ili infiltrativnom etiologijom također je mogući mehanizam. Posljednje, stanja kao što su limfna opstrukcija, prirođene abnormalnosti limfnog sustava i poremećaji koji uzrokuju povećan venski tlak mogu sva voditi do povišenja limfnog tlaka i time gastrointestinalnog gubitka limfne tekućine bogate bjelančevinama. Naravno uz bjelančevine

gube se i tvari koje se u serumu za njih vežu, kao što su željezo, elementi u tragovima i lipidi (1).

3. DIJAGNOSTIKA

3.1 Albumin

Albumin je serumski protein odgovoran za otprilike 80% koloidno-osmotske aktivnosti plazme. Također ima važnu funkciju vezanja pozitivno i negativno nabijenih tvari u plazmi čime kontrolira koncentraciju slobodnog udjela tih tvari i time njihovu bioraspoloživost, klirens i distribuciju (9). Uz navedeno, albumin je odgovoran za preko 70% ukupne antioksidativne aktivnosti seruma (10). Antioksidativni mehanizam albumina proizlazi iz brojnih reduciranih sulfhidrilnih grupa u molekuli albumina te iz vezanja nekonjugiranog bilirubina koji također ima snažnu antioksidativnu aktivnost. Ova važna uloga albumina, potkovana je istraživanjima koja su demonstrirala snažnu vezu između serumske koncentracije albumina i mortaliteta (9).

3.2 Sinteza albumina

Unatoč tome da se u gastroenteropatijama s gubitkom bjelančevina sve bjelančevine gube u lumen probavnog trakta, zbog njegovog dugog serumskog poluživota, velikog utjecaja na koloidno-osmotsku aktivnost plazme i snažne povezanosti s mortalitetom posebna pozornost daje se albuminu (3,9,11). Kako bi razumjeli patološka stanja obilježena povećanim gubitkom bjelančevina i smanjenom plazmatskom koncentracijom albumina potrebno je razumjeti i sintezu albumina. Postoje dvije različite metode mjerenja sinteze albumina koje se koriste. Jedna koristi označene preteče albumina kako bi se izravno mjerila stopa sinteze albumina. Ova metoda zahtjeva mjerenje od 1-5 sati. Druga metoda se provodi označenim albuminom koji se unosi intravenski te se zatim mjeri plazmatski klirens označenog albumina kroz duže vrijeme, iz mjerenja dobivenih ovom metodom lako se može izračunati aproksimacija stope sinteze albumina. Nedostatak ove metode je da se mjerenja provode kroz 2-3 tjedna zbog relativno dugog plazmatskog poluživota albumina od oko 17 dana. Tijekom tog razdoblja potrebno je pretpostaviti da se albumin eliminira učestalom brzinom, no za razliku od prve metode osim podataka o stopi sinteze saznajemo i podatke o klirensu albumina. Koristeći ove metode izračunato je da prosječna stopa sinteze albumina iznosi 150 mg/kg/danu. Uračunaju li se podatci da tijelo prosječne osobe sadrži oko 280g albumina te da se u prosijeku 40% albumina nalazi u plazmi moguće je izračunati da se dnevno zamijeni 8,5% plazmatskog albumina to jest, 4% ukupnog tjelesnog albumina (9). Preporučan dnevni unos proteina je oko

800 mg/kg/dnevno (12), što znači da se otprilike 18,75% dnevnog unosa proteina troši na sintezu albumina.

3.3 Gastrointestinalni klirens albumina

Kako bi koncentracija albumina u plazmi bila konstantna, njegov ukupan klirens mora biti jednak sintezi. Ukupan klirens albumina ovisi o 3 mehanizma kojima se albumin gubi: katabolizmu albumina i gastrointestinalnom i renalnom klirensu albumina. Dođe li do povećanog gubitka albumina putem bilo kojeg od ova tri mehanizma dok stopa sinteze ostane ista, koncentracija albumina u krvi će pasti (9). Kao što je već spomenuto, bolesti objedinjene pojmom „gastroenteropatije s gubitkom bjelančevina“ karakterizira smanjena koncentracija albumina kao posljedica gubitka putem gastrointestinalnog trakta te se zato fokus usmjerava na otkrivanje patofiziologije i lokalizacije te kvantificiranje gubitka bjelančevina. Intravenozno unesen albumin obilježen izotopom kroma (^{51}Cr) korišten je kao marker za kvantifikaciju gubitka albumina putem probavnog trakta (13,14). Pri oralnoj primjeni albumina vezanog za ^{51}Cr , gotovo cijela doza nađena je u stolici prikupljenoj kroz sljedećih 4 dana, time dokazujući kako je apsorpcija istog u probavnom traktu minimalna. U daljnjem ispitivanju uspoređena je količina ^{51}Cr obilježenog albumina u stolici prikupljenoj tokom 4 dana između pacijenta s gastroenteropatijom s gubitkom bjelančevina i kontrola. Usporedba je pokazala znatno veću stopu ekskrecije markera u pacijenta s gastroenteropatijom s gubitkom bjelančevina. Ovakvi rezultati ukazuju na to da je ova metoda dobar pokazatelj prisutnosti gastroenteropatije s gubitkom bjelančevina te da također može relativno dobro kvantificirati taj gubitak (13). Kasnije provedeno je istraživanje s uzorkom od 180 ljudi od kojih su 50 bile kontrole s normalnom koncentracijom albumina u plazmi i bez ikakvih dokazanih gastrointestinalnih patologija a ostatak izabran je na temelju prisutnosti hipoalbuminemije bez dokazane proteinurije i jetrene bolesti kao moguće etiologije tog stanja. Pripadnici skupine ispitanika sa hipoalbuminemijom imali su veliki spektar patoloških stanja od kojih su neka bila direktno vezana uz gastrointestinalni trakt dok su druga imala moguć neposredni utjecaj na povećan gubitak proteina gastrointestinalnim putem. Također je korištena metoda intravenozne primjene ^{51}Cr vezanog albumina kao markera za dokazivanje i kvantificiranje povećane ekskrecije proteina u probavni trakt. Mjerenja pokazala su kako u kontroli bez patologije gubitci gastrointestinalnim putem predstavljaju u prosijeku oko 6,4% sveukupnog gubitka albumina dok se u nekim ispitanicima s patologijom u probavni sustav izgubilo čak i do 60% ukupnog albumina iz plazme. Uspoređivanjem koncentracije serumskog albumina i postotka unesenog za ^{51}Cr vezanog albumina nađenog u stolici u periodu od 4 dana, zamijećena je

snažna međusobna povezanost ta dva faktora što je ujedno dobra ilustracija preciznosti ove metode i uloge gubitka proteina gastrointestinalnim putem kao glavnog mehanizma sniženja serumske koncentracije albumina u 130 ispitanika sa hipoalbuminemijom Koristeći albumin vezan za izotop joda (^{125}I) također se izmjerila i izračunala aproksimacija dnevnog ukupnog gubitka albumina svim mehanizmima (katabolizam, renalni i gastrointestinalni klirens) kako bi se zatim usporedio odnos sa varijacijama u klirensu isključivo gastrointestinalnim putem. Proporcionalno povišenje ukupnog dnevnog gubitka albumina pri povišenom gastrointestinalnom klirensu u pacijenta s patologijom dodatno je potvrdilo ulogu probavnog sustava u hipoalbuminemiji ovih pacijenata. (14).

3.4 Alfa₁-antitripsin

U dijagnostici gastroenteropatija s gubitkom bjelančevina koristi se i metoda mjerenja plazmatske i fekalne koncentracije alfa₁-antitripsina (9). Dokazana je povećana koncentracija alfa₁-antitripsina u stolici osoba čija se patologija može svrstati u gastroenteropatije s gubitkom proteina u odnosu na kontrole bez zamjetljive patologije probavnog sustava. Prednost ove metode je to što je alfa₁-antitripsin endogeni marker te se izbjegavaju problemi vezano uz intravenozni unos tvari (15). Gastrointestinalni klirens alfa₁-antitripsina određen kao gornja granica normale je 24 mL dnevno, izračunato iz uzoraka stolice prikupljenih kroz 3 dana (9). Na žalost kasnije provedena istraživanja s ciljem dodatne procijene vrijednosti ove metode u dijagnostičkom smislu, imala su razočaravajuće rezultate. Istraživanje provedeno na 42 pacijenta s patologijama probavnog sustava i jetre, usporedilo je količine alfa₁-antitripsina i s ^{51}Cr vezanog albumina u stolici pacijenata. Također uzete su referentne vrijednosti kontrola bez patologije za oba mjera. Iako su rezultati istraživanja pokazali da povećana koncentracija alfa₁-antitripsina u stolici dobro korelira s povećanom koncentracijom albumina označenog ^{51}Cr , usporedba vrijednosti alfa₁-antitripsina u ispitanicima s referentnim vrijednostima kontrola, pokazala je da je osjetljivost testa svega 58% a specifičnost 80% (16).

3.5 Laboratorijske metode

Kod pacijenta s potvrđenom gastroenteropatijom s gubitkom bjelančevina, kakao bi se saznala etiologija potrebno je obaviti određena laboratorijska testiranja kao što su kompletna i diferencijalna krvna slika, razine serumskih elektrolita i aminotransferaza te napraviti serološku obradu za celijakiju u slučaju da pacijent nije već endoskopski pregledan. Također analizira se serumski albumin radi procijene intenziteta hipoalbuminemije i provjerava mogući

manjak određenih vitamina topljivih u lipidima. Obrađuje se i stolica pacijenta radi moguće infektivne etiologije (1,2).

3.6 Slikovne metode

Slikovne metode mogu biti dobar alat za procjenu stupnja i otkrivanje etiologije gastroenteropatije s gubitkom bjelančevina. Slikovnu obradu je poželjno započeti snimanjem ultrazvukom te zatim, ako je potrebno, upotrijebiti CT-om i MR-om (1,17).

3.7 Endoskopija

Endoskopijom omogućuje se izravna vizualizacija sluznice probavnog sustava što može voditi do brže dijagnoze ili isključivanja velikog broja bolesti u kojima je sluznica specifičnog izgleda. Na temelju prikupljenog znanja o pacijentu odlučuje se za kolonoskopiju ili ezofagogastroduodenoskopiju. Sveukupan pregled tankog crijeva može se napraviti endoskopijom video kapsulom (1).

3.8 Dodatne metode

Kod sumnje na sistemske reumatske bolesti preporučuje se serološko testiranje. EKG također može biti koristan kod pacijenta s mogućom kardiološkom etiologijom.

4. ETIOLOGIJA

4.1 Povišen limfni tlak

U ovu skupinu svrstavamo stanja koja kroz mehanizme kao što su limfna opstrukcija, povišen venski tlak i prirođene malformacije limfnog sustava, vode do povišenog limfnog tlaka i hipoalbuminemije. Primjeri stanja u ovoj skupini su desnostrano srčano zatajenje, primarna crijevna limfangiektazija i novotvorine mezenteričnih limfnih čvorova i žila (3).

4.2 Bolesti s erozijama sluznice

Skupina uključuje bolesti kao što su Chronova bolest, ulcerozni kolitis, Kaposijev sarkom i pseudomembranozni kolitis uzrokovan bakterijom *Clostridium difficile*. Erozijske uništavaju sluzničku i proteini se gube iz izloženih kapilara (3).

4.3 Bolesti bez erozija sluznice

Gubitak bjelančevina u probavni trakt se kod bolesti bez erozija sluznice događa unatoč očuvanoj sluzničkoj barijeri. Pretpostavljen mehanizam je promjena propusnosti epitelnih

međustaničnih spojeva. Primjeri bolesti uključenih u ovu skupinu su celijakija, amiloidoza, Whippleova bolest, sistemski eritemski lupus i Menetrierova bolest (3).

5. KLINIČKA SLIKA

Različite bolesti mogu biti odgovorne za povećano gubljenje proteina i smanjenu koncentraciju albumina u plazmi, tako da klinička slika ovog stanja može varirati. Velika razlika među kliničkim slikama kongestivnog zatajenja srca, ulceroznog kolitisa i Menetrierove bolesti savršeno predstavlja razlog previđanja njihove povezanosti u kontekstu uzroka hipoproteinemije. Simptomi koji spajaju ove bolesti i omogućuju njihovo povezivanje i objedinjenje pod nazivom „gastroenteropatije s gubitkom bjelančevina“ rezultati su hipoalbuminemije, to jest hipoproteinemije. Neki od ovih simptoma su: edemi, ascites, pleuralni i perikarijalni izljevi i malnutricija (2). Upravo zato, je na kraju ovog rada stavljen fokus na dvije bolesti koje uzrokuju gastroenteropatiju s gubitkom bjelančevina, Whippleovu i Menetrierovu bolest. Pri analizi ovih bolesti pažnja će se posebno posvetiti na etiologije gubitka proteina u probavni sustav te utjecaj tog gubitka na sveukupnu kliničku sliku i ozbiljnost bolesti.

6. LIJEČENJE

Dvije metode liječenja koriste se u kombinaciji kod svih pacijenta s gastroenteropatijom s gubitkom bjelančevina. Prva metoda je liječenje osnovne bolesti koja je odgovorna za gubitak bjelančevina dok se druga zasniva na promjenama u prehrani koje smanjuju hipoalbuminemiju i time olakšavaju simptome. Koristi se prehrana s povećanim unosom proteina (2-3 g/kg) kako bi se nadoknadio povećani gubitak. Kod pacijenta s povišenim limfnim tlakom preporučuje se prehrana obogaćena masnim kiselinama srednjeg lanca ali smanjenim sveukupnim unosom masti. Kada se masne kiseline srednjeg lanca apsorbiraju, ulaze direktno u portalni krvotok što smanjuje opterećenje na limfni sustav crijeva (1).

7. MENETRIEROVA BOLEST

Menetrierova bolest prvi put je opisana 1888. od strane francuskog patologa Pierra Menetrieria (18). Ona spada u skupinu hiperplastičnih gastropatija. Obilježava ju uvećani i izvijugani nabori tijela i fundusa želuca uz povećanu sekreciju guste sluzi i hipoklorhidrija. Antrum često ostaje relativno nepromijenjen. Ovo je rijetka stečena bolest s prosječnom dobi dijagnoze od 55 godina, incidencija je veća u muškaraca nego u žena. Pacijenti s Menetrierovom bolesti

imaju povećanu incidenciju maligne bolesti želudca i trombotičkih incidenta. Točna etiologija Menetrierove bolesti je nepoznata (19). Uz oblik prisutan u odraslih zapažen je također i pedijatrijski tip bolesti povezan s infekciju citomegalovirusom (20,21).

7.1 Histologija

Uz uvećane nabore, Menetrierova bolest također ima tipičnu histološku sliku foveolarne hiperplazije obilježeno povećanim brojem stanica površine želudca koje proizvode sluz uz smanjen broj parietalnih i glavnih stanica. Same želučane jamice (foveolae gastricae) cistično su proširene i izvijugane uz umjereni upalni infiltrat lamine propriae neutrofilima uz granulacijsko tkivo i površinske ulcerozne promijene ili većinski eozinofilima (19,22). Stanice lamine muscularis mucosae nepravilno su raspoređene i zadebljana vlakna sežu u lamina propriu sluznice želudca (19).

7.2 Patogeneza

Progenitorske stanice lokalizirane u vratu želučanih žlijezdi imaju ulogu diferencijacije u različite stanice odgovorne za želučano lučenje. Uz diferencijaciju, ove stanice migriraju s dna prema gore ili dolje, smjer migracije ovisi o tome u koju će se stanicu diferencirati. Na najviše dijelove migriraju stanice koje postaju epitelne stanice odgovorne za sekreciju sluzi dok stanice koje postaju parijetalne, glavne i endokrine stanice migriraju prema dolje (23). Jedna od hipoteza o putu nastanka Menetrierove bolesti glavnu ulogu u patogenezi daje „transforming growth factor- α “ (TGF- α), molekulu koja kroz svoje djelovanje na „epidermal growth factor receptor“ (EGFR) utječe na stanične signalne puteve zadužene za proliferaciju, migraciju i diferencijaciju (24,25). EGFR je receptor koji se sastoji od izvanstanične i unutarstanične domene domene. Unutarstanična domena nalazi se u citoplazmi i ima aktivnost tirozin-kinaze koja prenosi fosfat sa adenozin trifosfata na različite polipeptide kako bi prenijela poruku intracelularno (24,26). Izvanstanična transmembranska domena odgovorna je za vezanje liganda koji vezanjem aktiviraju receptor i prenose poruku preko membrane na unutarstaničnu domenu. Neki od liganda koji se vežu za EGFR i aktiviraju ga su: epidermalni faktor rasta (EGF), TGF- α , amfiregulin, epigen, epiregulin i ostali (25,26). Dokaze u prilog ove hipoteze sadrže radovi koji su detektirali povišenu imunoreaktivnost na TGF- α u želučanoj mukozij pacijenta s Menetrierovom bolesti te rad koji je demonstrirao foveolarnu hiperplaziju u tipu Menetrierove bolesti u transgeničnim miševima koji prekomjerno stvaraju TGF- α u želucu (27–29). Uz ovu hipotezu postoji još jedan mogući mehanizam nastanka Menetrierove bolesti. Rad koji je zabilježio razvoj Menetrierove bolesti i pacijenta koji su kroz duže vrijeme uzimali

terapiju antagonista histaminskih H₂-receptora i rad u kojem je demonstrirano kako miševi sa isključenim genom za H₂-receptore razvijaju patologiju želuca sličnu Menetrierovoj bolesti, podržavaju hipotezu o ulozi H₂-receptora u mehanizmu patogeneze Menetrierove bolesti (23,24,30).

7.3 CMV i Menetrierova bolest

Iako Menetrierova bolest u djece i u odraslih imaju mnogo kliničkih, radioloških i histoloških sličnosti, glavna je razlika u tijeku bolesti. Dok je u odraslih bolest progresivna (24), u djece bolest počinje naglo, benigna je i prolazi sama od sebe unutar nekoliko tjedana. Dječji oblik bolesti također ne uzrokuje povećanu incidenciju maligne bolesti kao kod odraslih i puno rjeđe je potrebna kirurška intervencija. Unatoč tomu što je CMV izoliran iz krvi, urina i želudčanog tkiva djece s kliničkom slikom Menetrierove bolesti, točna uloga ovog virusa u patogenezi još uvijek je nepoznata (21).

7.4 Klinička slika

Među najčešćim simptomima Menetrierove bolesti su bol u epigastriju (65%), anoreksija (45%), gubitak na težini (45%), mučnina i povraćanje (37.5%), edemi (38%) i anemija uzrokovana gubitkom krvi putem želuca ili smanjenom apsorpcijom željeza i vitamina B₁₂. U čak oko 81% slučajeva prisutna je hipoalbuminemija s vrijednosti plazmatskog albumina manjom od 35 g/L dok je u oko 85% pacijenta ispitanih koristeći ⁵¹Cr bio prisutan abnormalni gubitak proteina u probavni trakt (31).

7.5 Menetrierova bolest - gastroenteropatija s gubitkom bjelančevina

Menetrierova bolest bila je prva bolest u kojoj je zabilježena gastroenteropatija s gubitkom bjelančevina i prvi put kvantificirana koristeći albumin vezan za izotop joda (¹³¹I) (32). No iako je u Menetrierovoj bolesti hipoalbuminemija jako česta, ona nije uvijek pristuna (31,33). Gubitak bjelančevina u Menetrieru gotovo sigurno se zbiva u želucu. Dokaze u korist te tvrdnje demonstrirala su istraživanja koja su mjerila globulin i albumin vezan za izotop joda (¹³¹I) izlučene u želudac pri kontinuiranoj aspiraciji želučanog soka (32,34). Također, pokazano je kako stimulacija histaminom ili pentagastrinom povećava gubitak albumina u lumen dok blokatori poput heksametonijuma i H₂ antagonista ranitidina smanjuju gubitak, ukazujući time na to da je gubitak albumina direktno vezan uz stopu sekrecije želuca (34,35). No unatoč svemu, točan mehanizam gubitka bjelančevina u želučani lumen ostaje nepoznat (3). Limfografska istraživanja isključila su limfangiektatski mehanizam gubitka proteina (36). Iako je nađeno povećanje međustaničnih čvrstih veza kod pacijenata s Menetrierom, stopu gubitka

bjelančevina bi još uvijek ograničavala propusnost kapilara (3,37), i dokumentirane slične stope želučanog IgG-a i albumina u kontekstu tog mehanizma gubitka bjelančevina ne bi imale smisla jer je IgG oko dvostruko veći od albumina (3,34). Također, na pacijentima oboljelim od Menetrierove bolesti s različitim koncentracijama albumina u plazmi pokazalo se da su stopa gubitka bjelančevina i težina slike hipoalbuminemije proporcionalni i snažno povezani, no istraživanja nisu pokazala ikakvu razliku u širini čvrstih veza u tih ljudi koja bi objasnila varijaciju u stopi gubitka bjelančevina (3,38).

7.6 Dijagnostika

U svih pacijenta s gastroenteropatijom s gubitkom bjelančevina mora se posumnjati na Menetrierovu bolest. Tu sumnju zatim možemo dokazivati koristeći endoskopiju ili radiografske metode kao što su ultrazvuk i CT (24,39,40). Vizualizacija uvećanih nabora upućuje na dijagnozu Menetrierove bolesti, no prvo moramo isključiti ostale diferencijalne dijagnoze u kojima su nabori također prisutni. Među njima su anisakijaza, limfom, amiloidoza, eozinofilni gastritis, infiltrativni karcinom i Zollinger-Ellisonov sindrom (24,40). Dodatnu dijagnostiku provodimo uzimanjem histoloških uzroka. Uzimanje površinskih endoskopskih „pinch“ biopsija često je neadekvatno te je potrebna dublja „snare“ biopsija ili biopsija pune debljine želučane mukoze.

7.7 Terapija

Isprobane su brojne metode farmakološkog liječenja Menetrierove bolesti. Uloga EGFR u patogenezi bolesti potakla je istraživanja koja su ispitala učinkovitost lijekova kao što je Cetuximab sastavljenih od monoklonalnih protutijela koja se vežu za receptor i inhibiraju vezanje liganda, usprkos dobrih rezultata nekih istraživanja ova metoda se ne koristi redovno (24,41–43). Također zbog djelovanja preko signalnog puta EGFR razmatrano je korištenje sintetskih analoga somatostatina kao što je oktreatid. Pokušaji korištenja ganciklovira u dječjem obliku bolesti zbog potencijalne uloge CMV-a pokazali su se kod neke djece uspješnim, iako ovi rezultati su od upitne važnosti jer se u većini slučajeva dječji oblik sam razriješi (24). Na račun velike učestalosti povezanosti Menetrierove bolesti i infekcije *Helicobacter pylori* u slučajevima gdje se dokaže prisutnost infekcije razumno je provesti terapiju eradikacije, u nekim slučajevima ovo je razriješilo bolest ili olakšalo simptome (44–46). Najčešći i definitivni tretman Menetrierove bolesti je gastrektomija (3).

8. WHIPPLEOVA BOLEST

Whippleova bolest je rijetka bolest čija se etiologija dugo nije poznavala. Ona djeluje sistemski i najčešće uzrokuje artralgiju, proljev i gubitak na težini. Prvi put je opisana 1907 od strane liječnika George H Whipplea. On je već u početku sumnjao na infektivnu etiologiju (4). Bolest je uz naziv „Whippleova bolest“ nosila ime „lypodistrophia intestinalis“ zbog pretpostavke da ju uzrokuje poremećaj metabolizma masti. Taj naziv počeo se gubit nakon što su 1949. opisane glikoproteinske inkuzije u makrofazima (47) te je odgovorna bakterija prikazana elektronskom mikroskopijom 1960. (4,48). Smrtnost bolesti znatno se smanjila od 1952. godine kada je prvi put uspješno iskorišten antibiotik u liječenju bolesti (4). Vremenom saznalo se sve više i više o uzročniku. U 90tim godinama 20. stoljeća. prvi put je sekvencirani ribosomski 16S RNA geni bakterije (49,50) te je bakterija 1997. prvi put kultivirana unutar makrofaga deaktiviranih koristeći interleukin-4 (51). 2000. godine bakterija je kultivirana unutar HEL stanica te su detektirana specifična antitijela u tkivu pacijenta i generirana u miševima. Time je postalo moguće serološki testirati za Whippleovu bolest (52). Ubrzo, samo 3 godine nakon, zbog mogućnosti uzgajanja bakterije, sekvenciran je cijeli genom *Tropheryma whipplei* (53). U nastavku će se opisati mikrobiološke karakteristike i način prijenosa ove bakterije te klinička slika, patogeneza i mogućnosti liječenja ove bolesti uz analizu njezinih obilježja u kontekstu gastroenteropatija s gubitkom bjelančevina.

8.1 Mikrobiologija *T whipplei*

Bakteriju *Tropheryma whipplei* je bacil kojeg je moguće vizualizirati elektronskim mikroskopom. Pod svjetlosnim mikroskopom boje se PAS pozitivno (periodic acid-Schiff reaction) (47,48,54). Pod elektronskim mikroskopom vizualiziraju se kao ovalna izdužena tijela veličine relativno male bakterije s kapsulom i vanjskom membranom. Boje se pozitivno po Gramu i Giemsi (54). Proučavanjem bakterijske 16S rRNA sekvence i filogenetskom analizom određeno je da se radi o gram pozitivnoj aktinobakteriji koja nije bila u rodu s niti jednim od prije poznatim rodovima. Na račun toga, specifičnih morfoloških obilježja i neobične bolesti koju uzrokuje, 1991. godine bakteriji je dano ime *Tropheryma whipplei* (50). Rast *T whipplei* je spor zbog dugog vremena potrebnog za diobu (do 18 dana). No koristeći analizu genoma uspješno su definirane specifične metaboličke potrebe ove bakterije te je uspješno izrađen medij koji dopušta uzgajanje kulture u kojoj su prisutne samo bakterije *T whipplei*. Rastom bakterije u takvoj kulturi postiglo se znatno smanjenje u vremenu potrebnom za diobu (oko 28 h) (52,55). *T whipplei* se multiplicira u makrofazima koji ih fagocitiraju u lumenu probavnog trakta i u monocitima periferne krvi oboljelih od Whippleove bolesti. Ispitivanja

učinkovitosti antibiotika u liječenju infekcije i ubijanju bakterija *T whipplei* koristila su analizu genoma, antibiogram kultura i kliničkim ispitivanjima na području Francuske kako bi ustanovili kako je prije korištena terapija trimetoprimom i sulfametoksazolom postala neučinkovita te da se prema rezultatima istraživanja preporuča korištenje kombinacije lijekova doksiciklina i hidroksiklorokina (56–58). Proučavanjem mehanizma preživljavanja *T whipplei* u fagosomima stanica otkriven je razlog učinkovitosti hidroksiklorokina. Ovaj lijek djeluje preko povišenja pH vrijednosti unutar vakuola što letalno djeluje na *T whipplei*.

8.2 Epidemiologija

Znanje o prirodnom staništu *T whipplei* je ograničeno. Bakteriju često možemo naći u staništima izloženim otpadnim vodama. Istraživanje provedeno na 46 priljeva od 14 ustroja za obradu otpadnih voda u blizinu Beča. Bakterija *T. whipplei* nađena je u 37% ispitanih priljeva koji su većinski dolazili iz agrikulturnih i populacijskih središta (59). U ljudi, *T whipplei* može se naći u uzorcima sline i stolice. Kod ljudi koji nisu oboljeli od Whippleove bolesti također se može naći *T whipplei* u uzorku stolice. Učestalost asimptomatskih nositelja u populaciji varira od 4% do čak 12% kod ljudi čiji su poslovi povezani sa otpadnim vodama, no koncentracija bakterija u stolici uvijek je niža nego u ljudi oboljelih od Whippleove bolesti. Povećana učestalost asimptomatskih nositelja u populaciji radnika zaduženih za zbrinjavanje otpadnih voda govori nam da je ova izloženost jedan od rizičnih faktora za obolijevanje i kolonizaciju (59,60). Uzorci uzeti u 2 prihvatilišta za beskućnike u Marseilleu pokazali su znatno veću učestalost uzoraka stolice pozitivnih na *T whipplei* u odnosu na opću populaciju Francuske (12.9% naprema 3% u općoj odrasloj populaciji). Takvi rezultati vode do zaključka da su loša higijena i ne sanitarni uvjeti življenja također veliki faktor rizika u kontekstu izloženosti ovoj bakteriji i vjerojatnosti oboljenja (61). Ovaj zaključak dodatno je potkrijepljen istraživanjem provedenim u Senegal. Iako je Senegal država s većom incidencijom obolijevanja i kliconoštva, raspodjela ovih slučajeva nije homogena već postoje centri povećane incidencije. Analizom pokazalo se da ovi centri odgovaraju područjima gdje kućanstva nemaju pristup sanitarnom čvoru (62). Obitelji pacijenta oboljelih od Whippleove bolesti pokazale su puno veću učestalost koloniziranosti bakterijom *T whipplei* u odnosu na opću populaciju. Uspoređivanje učestalosti unutar obitelji s obzirom na krvno srodstvo pokazalo je da genetska srodnost nema utjecaja na vjerojatnost prijenosa bakterije, već je rizični faktor najvjerojatnije suživot i/ili bliski kontakt s oboljelim ili asimptomatskim nosiocem (62). Postoji šansa da *T whipplei* djeluje kao patogen u gastroenteritisima i pneumonijama u djece. DNA *T whipplei* nađen je u 3% (6 od 200) bronhoalveolarnih lavaža djece s pneumonijom u intenzivnoj jedinici.

No, u samo jednom od tih slučajeva *T whipplei* je bila jedina bakterija dok je u 4 slučajeva bila povezana s florom bukalne sluznice. Zato ostaje nepoznato ima li *T whipplei* ikakvu ulogu u etiologiji pneumonije u djece. S druge strane, u istraživanju 241 djece s gastroenteritisom *T whipplei* je dokazana u uzorcima stolice 36 djece (15%) od kojih je u 13 (33%) slučajeva bila povezana s još jednim patogenom povezanim s infektivnim proljevom. Sva djeca oboljela od gastroenteritisa u čijoj stolici je nađena *T whipplei*, imali su koncentraciju *T whipplei* bakterija u stolici na razini pacijenta oboljelih od Whippleove bolesti i višu nego odrasli asimptomatski nosioci (63,64). Ispitivanja okolišnih čimbenika kao mogućih rezervoara i izvora zaraze (Životinje koje žive u blizini ljudi, prašina u domovima) nisu identificirala mogući izvor zaraze uz ljude. Za sad, ljudi su jedini dokazani rezervoar i način prijenosa zaraze. Osim dodatnih izvora zaraze, pitanje mogućnosti *T whipplei* da stvara spore ostaje neodgovoreno. Otpor na dezinficijense poput glutaraldehida i način prijenosa upućuju na mogućnost preživljavanja ove bakterije u vanjskim uvjetima stvaranjem spora. Za sad nitko nije dokumentirao spore *T whipplei* ali, genetska analiza bakterije pokazala je da ona posjeduje gene koji bi igraju važnu ulogu u sporulaciji ostalih bakterija kao što je *Streptomyces coelicolor* (4,53).

8.3 Patogeneza

T whipplei uzrokuje kroničnu sistemska infekciju u samo određenih ljudi te zato daje dojam da su te osobe najvjerojatnije na neki način na to predisponirani. Kao što je već spomenuto ranije, značajni postotak populacije su asimptomatske kliconoše. Razvitak Whippleove bolesti rijedak je i zahtjeva duži period mjeren u godinama ili nekad čak u desetljećima. Neke od karakteristika kronične infekcije *T whipplei* je neadekvatan odgovor imunskog sustava u obliku disproporcionalne proizvodnje citokina koji potiču aktivaciju regulatorne komponente imunskog sustava (Th2/Treg) i poremećena prezentacija antigena. Genetska analiza pacijenta s razvijenom Whippleovom bolesti uspoređena sa zdravom populacijom otkrila je moguće genetske faktore rizika za razvitak bolesti. Aleli HLA-DRB1*13 i DQB1*06 i polimorfizam promotorske regije gena za IL-16 znatno češće su nađeni u osoba oboljelih od Whippleove bolesti no, mehanizam djelovanja ove genetske sklonosti na imunski odgovor nije jasan. Mjerenje razina IL-16 u serumu osoba sa i bez polimorfizma nije pokazalo ikakvu značajnu razliku (4,65–67). Genetska predispozicija razvitku bolesti daje racionalno objašnjenje razvitka bolesti i doživotne sklonosti relapsima kod nekih ljudi a asimptomatskog kliconoštva kod drugih (4,68). Dodatni faktor koji utječe na razvitak bolesti je imunosupresija kod pacijenta s HIV infekcijom ili koji primaju imunosupresivne lijekove (4). Kod oboljelih od Whippleove bolesti u duodenumu i u perifernoj krvi povišeni su kemokini i citokini odgovorni za

M2/alternativnu aktivaciju makrofaga, koja rezultira napadom *T whipplei* na crijevnu mukozu punu makrofaga nesposobnih boriti se protiv bakterije, oni unose bakteriju ali nezreli fagosomi i smanjene ekspresije tioredoksina omogućavaju da *T whipplei* preživi unutar makrofaga koji zatim apoptozom šire bakteriju (4,69).

8.4 Klinička slika

Infekcija bakterijom *T whipplei* može se prezentirati na barem 4 različita načina kao što su: asimptomatsko kliconoštvo, klasični oblik koji zahvaća dominantno probavni trakt, lokaliziran oblik u organima izvan probavnog trakta i bez ikakve uključenosti probavnog trakta, oblik karakteriziran akutnom samoograničavajućom infekcijom u obliku gastroenteritisa ili pneumonije (4). Klasični oblik bolesti najčešći je kod muškaraca srednje dobi, slučajevi su najčešći kod bijele rase dok je kod Azijskih populacija jako rijetka a u Afričkoj populaciji gotovo odsutna (4,70,71). Uzrok ovakvog epidemiološkog uzorka klasičnog oblika Whippleove bolesti moguće da je povezan sa genetskom predispozicijom za razvitak bolesti. Najčešći simptomi Whippleove bolesti su gastrointestinalni simptomi kao što su proljev i abdominalna bol, gubitak tjelesne mase, artitis i artralgijska bol. Malo rjeđe pojavljuju se povišena tjelesna temperatura ponekad uz povećano znojenje i limfadenopatija (70). Najčešći tijekom bolesti kod klasičnog oblika je početak obilježen artralgijskom bolom koja često prethodi početku gastrointestinalnih simptoma za nekoliko godina (4). U prosjeku period između pojave artralgijske i definitivne dijagnoze traje 6-7 godina i često se pri početku bolesti postavi pogrešna dijagnoza reumatske bolesti. Obično se radi o seronegativnoj migratornoj nedestruktivnoj artropatiji manjih perifernih zglobova koja se ublažava u vrijeme pojave gastrointestinalnih simptoma na račun propisivanja antibiotske terapije (72). Iako je artralgijska bol najčešće prvi simptom, bilo koji od glavnih simptoma može biti prvi izolirani simptom (4). Malapsorpcija i posljedični proljev u čak dvije trećine pacijenata mogu uzrokovati kaheksiju. Stolica je najčešće vodenasta uz kolike i moguće okultno krvarenje. Mogući su ascites i periferni edemi (4,70). Najozbiljnija komplikacija klasičnog oblika nastaje radi zahvaćanja CNS-a. Javljaju se nespecifični simptomi kao što su glavobolja, poremećaji kognitivne funkcije i drugi ali također i neki karakteristični simptomi kao što su progresivna supranuklearna oftalmoplegija, okulomastikatorna mioritmija i okulofacioskeletalna mioritmija (73). Bolest može uzrokovati i uveitis (70), poremetiti srčanu funkciju preko oštećenja mitralne ili aortalne valvule što može voditi do srčanog zatajenja i potrebe za kirurškom intervencijom (74) i infiltrirati pluća i uzrokovati pleuralni izljev (4).

8.5 Whippleova bolest – gastroenteropatija s gubitkom bjelančevina

Whippleova bolest se u podjeli bolesti u spektru gastroenteropatija s gubitkom bjelančevina svrstava pod bolesti bez erozija mukoze (3). Koncentracija albumina kod pacijenta s aktivnom Whippleovom bolesti često je manja od 2.5 g/dL i gubitak albumina stolicom znatno je povećan (75). Iako je sluznica pacijenta s Whippleovom bolesti izmijenjena, epitelni sloj nema nikakvih očitih mjesta gdje bi proteini kako što je albumin mogli prolaziti i gubiti se u lumen. Uz svrstavanje Whippleove bolesti u skupinu gastroenteropatija s gubitkom bjelančevina bez erozija mukoze, također je svrstana u skupinu s povišenim limfnim tlakom (3). Pacijenti s Whippleovom bolesti nemaju zabilježen smanjeni broj CD4 limfocita karakterističan za limfno curenje u lumen probavnog trakta te je malo vjerojatno da je gubitak proteina u ovoj bolesti uzrokovan pucanjem limfnih žila (3,69,75,76). Mogućnost da su čvrste međustanične veze odgovorne za ovo curenje proteina u lumen podupire istraživanje koje je pokazalo da citokini koje pojačano proizvode stanice imunskog sustava u mukozi crijeva u upalnim stanjima kao što je na primjer upalna bolest crijeva, mogu povećati propusnost epitelne barijere crijevne mukoze (77). Međutim, još uvijek ne postoji dokaz da je mehanizam gubitka bjelančevina u Whippleovoj bolesti povezan s čvrstim međustaničnim vezama a zabilježene promjene u propusnosti su male (3).

8.6 Dijagnostika

Endoskopski se određenim slučajevima može vizualizirati blijedo žuta površina nastale zbog depozita lipida i histološki batičaste resice i proširene limfne žile ali u većini slučajeva makroskopski izgled sluznice je uredan (78,79). U većini pacijenta dijagnoza se može postaviti uzimanjem biopsije duodenuma (78). Kako bi se izbjegao lažno negativni rezultat zbog nepravilno raspoređenih područja sluznice naseljenih bakterijom potrebno je uzeti više biopsija iz različitih dijelova duodenuma ili jejunuma. Standardna dijagnostička metoda je histogija, kojom se u lamini proprii bioptičkog uzorka nalaze makrofazi puni PAS-pozitivnih čestica. Većina pacijenta oboljelih od Whippleove bolesti imat će pozitivnu histološku sliku biopsije duodenuma pri PAS bojanju i PAS-pozitivni makrofazi mogu biti prisutni čak i godinama nakon eradikacije *T whipplei*. Kako PAS-negativan histološki nalaz ne isključuje Whippleovu bolest i pozitivni nalaz ne daje definitivnu dijagnozu, dijagnostiku možemo nadopuniti imunohistokemijskim metodama i PCR-om (4). Imunohistokemijske metode dijagnoze Whippleove bolesti koriste se od kad su dostupna antitijela specifična za *T whipplei* i mogu pomoći u dijagnozi prije pojave karakteristične PAS-pozitivne histološke slike te se također mogu koristiti pri procjeni histološke remisije kod pacijenta koji primaju terapiju (4,80,81).

Kao i imunohistokemija PCR metoda dobra je nadopuna histološkoj analizi biopsije uz PAS bojanje. PCR je pogotovo korisna metoda kod pacijenta koji su nedavno uzimali imunosupresivnu terapiju ili u slučaju da je potrebna analiza sterilnih tjelesnih tekućina kao što je na primjer cerebrospinalni likvor (4,70,80,82,83). Kod lokalizirane i izolirane infekcije *T whipplei* izvan probavnog sustava histološka analiza sluznice duodenuma bit će negativna te je zato potrebno tražiti PAS pozitivne stanice u organu koji je najvjerojatnije odgovoran za kliničku sliku i potvrditi nalaz PCR analizom. Površine izložene vanjskom svijetu mogu biti PCR pozitivne a PAS-negativne zbog postojanja asimptomatskih kliconoša. Preporuča se konzultacija s centrima iskusnim u dijagnostici Whippleove bolesti (4).

8.7 Terapija

Whippleovu bolest je potrebno liječiti jer bez terapije ima smrtni ishod. Kod liječenih bolesnika najčešće dolazi do naglog kliničkog poboljšanja, s razrješenjem svih simptoma kroz nekoliko tjedana (4). Prijašnja istraživanja odredila su kotrimoksazol kao standard liječenja. Preporučuje se indukcijska terapija ceftriaksonom ili meropenemom u trajanju od 2 tjedna kojoj slijedi dugotrajna terapija u trajanju 12 mjeseci kotrimoksazolom (4,84–86). U međuvremenu otkrivena je rezistencija na kotrimoksazol na nekim područjima i preporučena je alternativna terapija kombinacijom doksiciklina i hidrosiklorokina (56–58). Relaps bolesti najčešće se javlja ubrzo nakon prestanka uzimanja terapije i rjeđe mnogo godina kasnije. Relapsi su jedan od glavnih razloga smrti kod pacijenta s Whippleovom bolesti (4,68). Pacijente s Whippleovom bolesti treba kontrolirati biopsijama duodenuma 6 mjeseci i 1 godinu nakon dijagnoze bolesti i u slučaju negativnih rezultata PCR-a i PAS bojanja liječenje se smije prekinuti. U slučaju relapsa potrebno je ponovno započeti istu ili promijenjenu terapiju. Posteban oprez potreba je kod bolesnika sa infekcijom CNS-a u kojih se preporuča eradikacija uzročnika zbog lošije prognoze bolesti (4) i na mogućnost razvitka IRIS-a („immune reconstitution inflammatory syndrome), stanja obilježenog povratkom kliničkih simptoma nakon liječenja Whippleove bolesti. No, za razliku od običnog relapsa, u ovom stanju PCR tkiva je negativan i liječenje antibioticima nije efektivno. Na razvitak IRIS može nas uputiti razvitak kliničkih znakova kao što su povišena temperatura i artritis i potrebno je brzo liječenje oralnim kortikosteroidima jer ovo stanje može imati smrtni ishod (87,88). Pacijenti s lokaliziranim infekcijama *T whipplei* liječe se kao i u slučaju sistemske bolesti (4).

9. ZAKLJUČAK

Gastroenteropatija s gubitkom bjelančevina je sindrom koji obuhvaća širok spektar različitih bolesti. Zahtjeva dobar dijagnostički proces zasnovan na eliminaciji mogućih uzroka kako bi se došlo do ispravne dijagnoze. Izrazito je bitno znati koja je bolest odgovorna za gubitak bjelančevina jer se stanje može izliječiti isključivo njezinim zbrinjavanjem. Bolesti poput Menetrierove i Whippleove jako su rijetke. Zato je bitno znati ugrožene skupine i čimbenike koji pridonose razvitku tih bolesti kako bi se u ispravnim slučajima na njih posumnjalo.

10. ZAHVALE

Zahvaljujem se mentoru doc.dr.sc. Nikoli Sobočanu na vodstvu, pomoći i susretljivosti pri pisanju diplomskog rada.

Također zahvaljujem se obitelji i bližnjima te kolegama s fakulteta na podršci ovih 6 godina studiranja.

11. LITERATURA

1. Elli L, Topa M, Rimondi A. Protein-losing enteropathy. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020 May;36(3):238–44.
2. Umar SB, DiBaise JK. Protein-losing enteropathy: case illustrations and clinical review. *Am J Gastroenterol*. 2010 Jan;105(1):43–9; quiz 50.
3. Levitt DG, Levitt MD. Protein losing enteropathy: comprehensive review of the mechanistic association with clinical and subclinical disease states. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017 Jul 17;10:147–68.
4. Marth T, Moos V, Müller C, Biagi F, Schneider T. Tropheryma whipplei infection and Whipple's disease. *Lancet Infect Dis*. 2016 Mar;16(3):e13-22.
5. Lambrecht NWG. Ménétrier's disease of the stomach: a clinical challenge. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011 Dec;13(6):513–7.
6. Schomerus H, Mayer G. Synthesis rates of albumin and fibrinogen in patients with protein-losing enteropathy and in a patient recovering from protein malnutrition. *Digestion*. 1975;13(4):201–8.
7. Schmidt PN, Blirup-Jensen S, Svendsen PJ, Wandall JH. Characterization and quantification of plasma proteins excreted in faeces from healthy humans. *Scand J Clin Lab Invest*. 1995 Feb;55(1):35–45.
8. Takeda H, Ishihama K, Fukui T, Fujishima S, Orii T, Nakazawa Y, et al. Significance of rapid turnover proteins in protein-losing gastroenteropathy. *Hepatogastroenterology*. 2003;50(54):1963–5.
9. Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *Int J Gen Med*. 2016;9:229–55.
10. Taverna M, Marie AL, Mira JP, Guidet B. Specific antioxidant properties of human serum albumin. *Ann Intensive Care*. 2013 Feb 15;3:4.
11. Fulks M, Stout RL, Dolan VF. Albumin and all-cause mortality risk in insurance applicants. *J Insur Med N Y N*. 2010;42(1):11–7.
12. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M, Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, The National Academies. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc*. 2002 Nov;102(11):1621–30.
13. Waldmann TA. Gastrointestinal protein loss demonstrated by Cr-51-labelled albumin. *Lancet Lond Engl*. 1961 Jul 15;2(7194):121–3.
14. Waldmann TA, Wochner RD, Strober W. The role of the gastrointestinal tract in plasma protein metabolism. Studies with 51Cr-albumin. *Am J Med*. 1969 Feb;46(2):275–85.

15. Bernier JJ, Florent C, Desmazures C, Aymes C, L'Hirondel C. Diagnosis of protein-losing enteropathy by gastrointestinal clearance of alpha1-antitrypsin. *Lancet Lond Engl*. 1978 Oct 7;2(8093):763–4.
16. Quigley EM, Ross IN, Haeney MR, Holbrook IB, Marsh MN. Reassessment of faecal alpha-1-antitrypsin excretion for use as screening test for intestinal protein loss. *J Clin Pathol*. 1987 Jan;40(1):61–6.
17. Grassi R, Pinto A, Mannelli L, Marin D, Mazzei MA. New Imaging in Gastrointestinal Tract. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:5785871.
18. P M. Des Polyadenomes gastriques et de leurs rapports avec le cancer de l' estomach. *Arch Physiol Norm Pathol*. 1888;1:236–62.
19. Coffey RJ, Washington MK, Corless CL, Heinrich MC. Ménétrier disease and gastrointestinal stromal tumors: hyperproliferative disorders of the stomach. *J Clin Invest*. 2007 Jan 2;117(1):70–80.
20. Cieslak TJ, Mullett CT, Puntel RA, Latimer JS. Menetrier's disease associated with cytomegalovirus infection in children: report of two cases and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. 1993 Apr;12(4):340–3.
21. Occena RO, Taylor SF, Robinson CC, Sokol RJ. Association of cytomegalovirus with Ménétrier's disease in childhood: report of two new cases with a review of literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993 Aug;17(2):217–24.
22. Wolfsen HC, Carpenter HA, Talley NJ. Menetrier's disease: a form of hypertrophic gastropathy or gastritis? *Gastroenterology*. 1993 May;104(5):1310–9.
23. Chen D, Aihara T, Zhao CM, Håkanson R, Okabe S. Differentiation of the gastric mucosa. I. Role of histamine in control of function and integrity of oxyntic mucosa: understanding gastric physiology through disruption of targeted genes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006 Oct;291(4):G539-544.
24. Toubia N, Schubert ML. Menetrier's Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2008 Apr;11(2):103–8.
25. Bublil EM, Yarden Y. The EGF receptor family: spearheading a merger of signaling and therapeutics. *Curr Opin Cell Biol*. 2007 Apr;19(2):124–34.
26. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med*. 2005 Jul 14;353(2):172–87.
27. Dempsey PJ, Goldenring JR, Soroka CJ, Modlin IM, McClure RW, Lind CD, et al. Possible role of transforming growth factor alpha in the pathogenesis of Ménétrier's disease: supportive evidence form humans and transgenic mice. *Gastroenterology*. 1992 Dec;103(6):1950–63.
28. Bluth RF, Carpenter HA, Pittelkow MR, Page DL, Coffey RJ. Immunolocalization of transforming growth factor- α in normal and diseased human gastric mucosa. *Hum Pathol*. 1995 Dec 1;26(12):1333–40.

29. Konstantinidou AE, Morphopoulos G, Korkolopoulou P, Eftychiadis C, Stamokosta E, Saetta A, et al. Menetrier disease of early infancy: a separate entity? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Aug;39(2):177–82.
30. Ogawa T, Maeda K, Tonai S, Kobayashi T, Watanabe T, Okabe S. Utilization of knockout mice to examine the potential role of gastric histamine H2-receptors in Menetrier's disease. *J Pharmacol Sci.* 2003 Jan;91(1):61–70.
31. Meuwissen SGM, Ridwan BU, Hasper HJ, Innemee G. Hypertrophic Protein-Losing Gastropathy. *Scand J Gastroenterol.* 1992 Jan 1;27(sup194):1–7.
32. Citrin Y, Sterling K, Halsted JA. The mechanism of hypoproteinemia associated with giant hypertrophy of the gastric mucosa. *N Engl J Med.* 1957 Nov 7;257(19):906–12.
33. Azer M, Sultan A, Zalata K, Abd El-Haleem I, Hassan A, El-Ebeidy G. A case of Menetrier's disease without *Helicobacter pylori* or hypoalbuminemia. *Int J Surg Case Rep.* 2015 Oct 27;17:58–60.
34. Jarnum S, Jensen KB. Plasma protein turnover (albumin, transferrin, IgG, IgM) in Ménétrier's disease (giant hypertrophic gastritis): Evidence of non-selective protein loss. *Gut.* 1972 Feb;13(2):128–37.
35. Reinhart WH, Weigand K, Kappeler M, Roesler H, Halter F. Comparison of gastrointestinal loss of alpha-1-antitrypsin and chromium-51-albumin in Ménétrier's disease and the influence of ranitidine. *Digestion.* 1983;26(4):192–6.
36. Miura S, Asakura H, Tsuchiya M. Lymphatic abnormalities in protein-losing gastropathy, especially in Ménétrier's disease. *Angiology.* 1981 May;32(5):345–54.
37. Oderda G, Cinti S, Cangioti AM, Forni M, Ansaldi N. Increased tight junction width in two children with Ménétrier's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1990 Jul;11(1):123–7.
38. Kelly DG, Miller LJ, Malagelada JR, Huizenga KA, Markowitz H. Giant hypertrophic gastropathy (Ménétrier's disease): pharmacologic effects on protein leakage and mucosal ultrastructure. *Gastroenterology.* 1982 Sep;83(3):581–9.
39. Ba-Ssalamah A, Prokop M, Uffmann M, Pokieser P, Teleky B, Lechner G. Dedicated multidetector CT of the stomach: spectrum of diseases. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2003;23(3):625–44.
40. Okanobu H, Hata J, Haruma K, Hara M, Nakamura K, Tanaka S, et al. Giant gastric folds: differential diagnosis at US. *Radiology.* 2003 Mar;226(3):686–90.
41. Settle SH, Washington K, Lind C, Itzkowitz S, Fiske WH, Burdick JS, et al. Chronic treatment of Ménétrier's disease with Erbitux: clinical efficacy and insight into pathophysiology. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2005 Jul;3(7):654–9.
42. Fiske WH, Tanksley J, Nam KT, Goldenring JR, Slebos RJC, Liebler DC, et al. Efficacy of Cetuximab in the Treatment of Ménétrier's Disease. *Sci Transl Med.* 2009 Nov 25;1(8):8ra18.

43. Burdick JS, Chung E, Tanner G, Sun M, Paciga JE, Cheng JQ, et al. Treatment of Ménétrier's disease with a monoclonal antibody against the epidermal growth factor receptor. *N Engl J Med*. 2000 Dec 7;343(23):1697–701.
44. Kuzuya T, Kumada T, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. Contrast-enhanced ultrasonographic assessment of the response of Ménétrier disease to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2006 Aug;25(8):1099–103.
45. Madsen LG, Taskiran M, Madsen JL, Bytzer P. Ménétrier's disease and *Helicobacter pylori*: normalization of gastrointestinal protein loss after eradication therapy. *Dig Dis Sci*. 1999 Nov;44(11):2307–12.
46. Bayerdörffer E, Ritter MM, Hatz R, Brooks W, Ruckdeschel G, Stolte M. Healing of protein losing hypertrophic gastropathy by eradication of *Helicobacter pylori*--is *Helicobacter pylori* a pathogenic factor in Ménétrier's disease? *Gut*. 1994 May;35(5):701–4.
47. Black-Schaffer B. The tinctoral demonstration of a glycoprotein in Whipple's disease. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N*. 1949 Oct;72(1):225–7.
48. Cohen AS, Schimmel EM, Holt PR, Isselbacher KJ. Ultrastructural abnormalities in Whipple's disease. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N*. 1960 Nov;105:411–4.
49. Wilson KH, Blichington R, Frothingham R, Wilson JA. Phylogeny of the Whipple's-disease-associated bacterium. *Lancet Lond Engl*. 1991 Aug 24;338(8765):474–5.
50. Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP, Falkow S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med*. 1992 Jul 30;327(5):293–301.
51. Schoedon G, Goldenberger D, Forrer R, Gunz A, Dutly F, Höchli M, et al. Deactivation of macrophages with interleukin-4 is the key to the isolation of *Tropheryma whippelii*. *J Infect Dis*. 1997 Sep;176(3):672–7.
52. Raoult D, Birg ML, La Scola B, Fournier PE, Enea M, Lepidi H, et al. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med*. 2000 Mar 2;342(9):620–5.
53. Raoult D, Ogata H, Audic S, Robert C, Suhre K, Drancourt M, et al. *Tropheryma whippelii* Twist: A Human Pathogenic Actinobacteria With a Reduced Genome. *Genome Res*. 2003 Aug;13(8):1800–9.
54. Chears WC, Ashworth CT. Electron microscopic study of the intestinal mucosa in Whipple's disease. Demonstration of encapsulated bacilliform bodies in the lesion. *Gastroenterology*. 1961 Aug;41:129–38.
55. Renesto P, Crapoulet N, Ogata H, La Scola B, Vestris G, Claverie JM, et al. Genome-based design of a cell-free culture medium for *Tropheryma whippelii*. *Lancet Lond Engl*. 2003 Aug 9;362(9382):447–9.
56. Fenollar F, Perreal C, Raoult D. *Tropheryma whippelii* natural resistance to trimethoprim and sulphonamides in vitro. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 Apr;43(4):388–90.

57. Fenollar F, Rolain JM, Alric L, Papo T, Chauveheid MP, van de Beek D, et al. Resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole and *Tropheryma whippelii*. *Int J Antimicrob Agents*. 2009 Sep;34(3):255–9.
58. Lagier JC, Fenollar F, Lepidi H, Giorgi R, Million M, Raoult D. Treatment of classic Whipple's disease: from in vitro results to clinical outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Jan;69(1):219–27.
59. Schöniger-Hekele M, Petermann D, Weber B, Müller C. *Tropheryma whippelii* in the Environment: Survey of Sewage Plant Influxes and Sewage Plant Workers. *Appl Environ Microbiol*. 2007 Mar;73(6):2033–5.
60. Fenollar F, Trani M, Davoust B, Salle B, Birg ML, Rolain JM, et al. Prevalence of asymptomatic *Tropheryma whippelii* carriage among humans and nonhuman primates. *J Infect Dis*. 2008 Mar 15;197(6):880–7.
61. Keita AK, Brouqui P, Badiaga S, Benkouiten S, Ratmanov P, Raoult D, et al. *Tropheryma whippelii* prevalence strongly suggests human transmission in homeless shelters. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2013 Jan;17(1):e67–68.
62. Fenollar F, Keita AK, Buffet S, Raoult D. Intrafamilial Circulation of *Tropheryma whippelii*, France. *Emerg Infect Dis*. 2012 Jun;18(6):949–55.
63. Bousbia S, Papazian L, Auffray JP, Fenollar F, Martin C, Li W, et al. *Tropheryma whippelii* in Patients with Pneumonia. *Emerg Infect Dis*. 2010 Feb;16(2):258–63.
64. Raoult D, Fenollar F, Rolain JM, Minodier P, Bosdure E, Li W, et al. *Tropheryma whippelii* in Children with Gastroenteritis. *Emerg Infect Dis*. 2010 May;16(5):776–82.
65. Martinetti M, Biagi F, Badulli C, Feurle GE, Müller C, Moos V, et al. The HLA alleles DRB1*13 and DQB1*06 are associated to Whipple's disease. *Gastroenterology*. 2009 Jun;136(7):2289–94.
66. Biagi F, Schieppatti A, Badulli C, Sbarsi I, Trotta L, Feurle GE, et al. -295 T-to-C promoter region IL-16 gene polymorphism is associated with Whipple's disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2015 Sep;34(9):1919–21.
67. Biagi F, Badulli C, Feurle GE, Müller C, Moos V, Schneider T, et al. Cytokine genetic profile in Whipple's disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2012 Nov;31(11):3145–50.
68. Lagier JC, Fenollar F, Lepidi H, Raoult D. Evidence of lifetime susceptibility to *Tropheryma whippelii* in patients with Whipple's disease. *J Antimicrob Chemother*. 2011 May;66(5):1188–9.
69. Moos V, Schmidt C, Geelhaar A, Kunkel D, Allers K, Schinnerling K, et al. Impaired immune functions of monocytes and macrophages in Whipple's disease. *Gastroenterology*. 2010 Jan;138(1):210–20.
70. Lagier JC, Lepidi H, Raoult D, Fenollar F. Systemic *Tropheryma whippelii*: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. *Medicine (Baltimore)*. 2010 Sep;89(5):337–45.

71. von Herbay A, Otto HF, Stolte M, Borchard F, Kirchner T, Ditton HJ, et al. Epidemiology of Whipple's disease in Germany. Analysis of 110 patients diagnosed in 1965-95. *Scand J Gastroenterol*. 1997 Jan;32(1):52-7.
72. Puéchal X. Whipple disease and arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2001 Jan;13(1):74-9.
73. Panegyres PK. Diagnosis and management of Whipple's disease of the brain. *Pract Neurol*. 2008 Oct;8(5):311-7.
74. Fenollar F, Célard M, Lagier JC, Lepidi H, Fournier PE, Raoult D. Tropheryma whipplei Endocarditis. *Emerg Infect Dis*. 2013 Nov;19(11):1721-30.
75. Laster L, Waldmann TA, Fenster LF, Singleton JW. Albumin metabolism in patients with Whipple's disease. *J Clin Invest*. 1966 May;45(5):637-44.
76. Marth T, Roux M, von Herbay A, Meuer SC, Feurle GE. Persistent reduction of complement receptor 3 alpha-chain expressing mononuclear blood cells and transient inhibitory serum factors in Whipple's disease. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994 Aug;72(2):217-26.
77. Clayburgh DR, Shen L, Turner JR. A porous defense: the leaky epithelial barrier in intestinal disease. *Lab Invest J Tech Methods Pathol*. 2004 Mar;84(3):282-91.
78. Günther U, Moos V, Offenmüller G, Oelkers G, Heise W, Moter A, et al. Gastrointestinal Diagnosis of Classical Whipple Disease: Clinical, Endoscopic, and Histopathologic Features in 191 Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Apr 17;94(15):e714.
79. von Herbay A, Maiwald M, Ditton HJ, Otto HF. Histology of intestinal Whipple's disease revisited. A study of 48 patients. *Virchows Arch Int J Pathol*. 1996 Dec;429(6):335-43.
80. Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, Marth T, Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis*. 2008 Mar;8(3):179-90.
81. Baisden BL, Lepidi H, Raoult D, Argani P, Yardley JH, Dumler JS. Diagnosis of Whipple disease by immunohistochemical analysis: a sensitive and specific method for the detection of Tropheryma whipplei (the Whipple bacillus) in paraffin-embedded tissue. *Am J Clin Pathol*. 2002 Nov;118(5):742-8.
82. Marth T. Systematic review: Whipple's disease (Tropheryma whipplei infection) and its unmasking by tumour necrosis factor inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Apr;41(8):709-24.
83. Marth T. Complicated Whipple's disease and endocarditis following tumor necrosis factor inhibitors. *World J Cardiol*. 2014 Dec 26;6(12):1278-84.
84. Feurle GE, Marth T. An evaluation of antimicrobial treatment for Whipple's Disease. Tetracycline versus trimethoprim-sulfamethoxazole. *Dig Dis Sci*. 1994 Aug;39(8):1642-8.

85. Durand DV, Lecomte C, Cathébras P, Rousset H, Godeau P. Whipple disease. Clinical review of 52 cases. The SNFMI Research Group on Whipple Disease. Société Nationale Française de Médecine Interne. *Medicine (Baltimore)*. 1997 May;76(3):170–84.
86. Feurle GE, Junga NS, Marth T. Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease. *Gastroenterology*. 2010 Feb;138(2):478–86; quiz 11–2.
87. Biagi F, Trotta L, Di Stefano M, Balduzzi D, Marchese A, Vattiato C, et al. Previous immunosuppressive therapy is a risk factor for immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple's disease. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2012 Oct;44(10):880–2.
88. Feurle GE, Moos V, Schinnerling K, Geelhaar A, Allers K, Biagi F, et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome in whipple disease: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2010 Dec 7;153(11):710–7.

12. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Zagrebu 18.8.1999. godine. Pohađao sam osnovnu i srednju školu u Zagrebu i 2018. godine maturirao iz XVIII. gimnazije Zagreb. Po završetku srednjoškolskog obrazovanja upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu u studijskoj godini 2018./2019.

U periodu od 2018. do 2024. godine redovno pohađam Medicinski fakultet u Zagrebu uz bavljenje izvannastavnim aktivnostima kao što su demonstratura iz kliničke propedeutike u studijskim godinama 2022/2023 i 2023/2024 i pisanje radova.