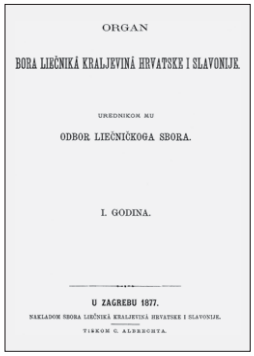
LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/
https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik


ORGAN

BORA LIEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.

UREDNIKOM MU

ODBOR LIEČNIČKOGA SBORA.

I. GODINA.

U ZAGREBU 1877.

NAKLADOM SBORA LIEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.

TISKOM G. ALBRECHTA.

UDK 61(061.231)=862=20
Liječnički vjesnik citiraju: Scopus, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO, Hrčak

Liječnički vjesnik tiskano izdanje ISSN 0024-3477
Liječnički vjesnik online izdanje ISSN 1894-2177

Osnivač i izdavač
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
Za izdavača
ŽELJKO KRZNARIĆ
Glavni i odgovorni urednik
BRANIMIR ANIĆ
Tajnik uredničkog odbora
Željko Ferenčić
Tajnica redakcije
Draženka Kontek
Lektorica za hrvatski jezik
Silvija Brkić Midžić
Lektorica za engleski jezik
Mirjana Marečić
Deskriptori
Anamarija Laboš
Naslovnica
KONTRAST
Tehnički urednik
Josip Vlahović
Slog
„Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Hrvatska
Tisak
PRINTERA grupa – Franje Tuđmana 14, Sveta Nedelja, Hrvatska
Web stranica
Alen Babacanli
Naklada
1000 primjeraka

SAVJET

Predsjednik
Mladen Belicza

Tajnik
Miroslav Hromadko

Članovi
Nada Čikeš (Zagreb) – **Hedvig Hricak** (New York) – **Miroslav Hromadko** (Zagreb) – **Mirko Jung** (Zürich) – **Ivica Kostović** (Zagreb) – **Ante Padjen** (Montreal) – **Marko Pećina** (Zagreb) – **Dinko Podrug** (New York) – **Miljenko Pukanić** (Sydney) – **Smiljan Puljić** (Upper Saddle River, New Jersey) – **Berislav Tomac** (Hagen) – **Marko Turina** (Zürich) – **Ljiljana Zergollern-Čupak** (Zagreb)

UREDNIČKI ODBOR

Branimir Anić (Zagreb) – **Anko Antabak** (Zagreb) – **Branka Aukst Margetić** (Zagreb) – **Alen Babacanli** (Zagreb) – **Ivan Bojanić** (Zagreb) – **Boris Brkljačić** (Zagreb) – **Venija Cerovečki** (Zagreb) – **Mislav Čavka** (Zagreb) – **Željko Ferenčić** (Zagreb) – **Božo Krušlin** (Zagreb) – **Martin Kuhar** (Zagreb) – **Julije Meštrović** (Split) – **Mislav Planinc** (Zagreb) – **Dražen Pulanić** (Zagreb) – **Duje Rako** (Zagreb) – **Željko Reiner** (Zagreb) – **Zdenko Sonicki** (Zagreb) – **Davor Štimac** (Rijeka) – **Adriana Vince** (Zagreb) – **Miroslav Župčić** (Rijeka)

MEĐUNARODNI UREDNIČKI ODBOR

Jurgen Deckert (Würzburg, Njemačka) – **Patrick Erik Eppenberger** (Zürich, Švicarska) – **Michael Fuchsjäger** (Graz, Austrija) – **Primož Gradišek** (Ljubljana, Slovenija) – **Andrej Grajn** (Manchester, UK) – **Emir Q. Haxhija** (Graz, Austrija) – **Tomas Jovaisa** (Kaunas, Litva) – **Jamin Kashwa** (London, Engleska) – **Živko Steven Pavletić** (Bethesda, SAD) – **Semir Vranic** (Doha, Katar)

Zagreb 2020.

Opis

Liječnički vjesnik je najstariji hrvatski medicinski časopis koji neprekidno izlazi od 1877. te redovito bilježi sva važna stručna i strukovna dostignuća u hrvatskoj i svjetskoj medicini. U *Liječničkom vjesniku* objavljuju se uvodnici, stručni i znanstveni radovi, pregledni članci, prikazi bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna znanstvena i stručna priopćenja, osvrti, pisma uredništvu, prikazi knjiga, referati iz literature i drugi prilozi. Svi rukopisi podvrgnuti su procesu recenzija.

Rukopis i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika*, Zagreb, Šubićeva ul. 9, tel. (01) 46-93-300, e-pošta: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, na IBAN HR7423600001101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 200 kuna; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 100 kuna. Pretplata za *Liječnički vjesnik* je 315 kuna (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u *Liječničkom vjesniku*; autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 187,50 kuna + PDV.

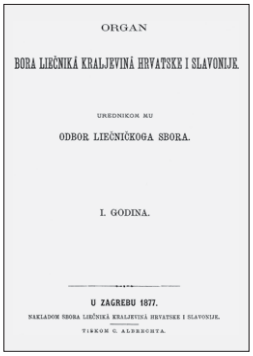
Tiskano u Hrvatskoj

Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor.
Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 međunarodna licenca. Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju radove i podijele ih s drugima sve dok vam priznaju, ali ih ne mogu ni na koji način promijeniti ili komercijalno koristiti. https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode

LIJEČNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION
Founded 1877

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/
https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik


ORGAN
BORA LIEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.
UREDNIKOM KU
ODBOR LIEČNIČKOGA SBORA.
I. GODINA.
U ZAGREBU 1877.

UDK 61(061.231)=862=20
Liječnički vjesnik indexed or abstracted in: Scopus, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO, Hrčak

Liječnički vjesnik printed edition ISSN 0024-3477
Liječnički vjesnik online edition ISSN 1894-2177

Founder and Publisher
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ
Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ
Secretary of the Editorial Board
Željko Ferenčić
Secretary of the Editorial Office
Draženka Kontek
Croatian Language Revision
Silvija Brkić Midžić
English Language Revision
Mirjana Marečić
Descriptors
Anamarija Laboš
Front Page
KONTRAST
Technical Board
Josip Vlahović
Typesetting
"Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Croatia
Printed by
PRINTERA grupa – Franjo Tuđman street 14, Sveta Nedelja, Croatia
Web page
Alen Babacanli
Edition
1000 copies

ADVISORY BOARD

President
Mladen Belicza
Secretary
Miroslav Hromadko
Members
Nada Čikeš (Zagreb) – Hedvig Hricak (New York) – Miroslav Hromadko (Zagreb) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Ante Padjen (Montreal) – Marko Pećina (Zagreb) – Dinko Podrug (New York) – Miljenko Pukanić (Sydney) – Smiljan Puljić (Upper Saddle River, New Jersey) – Berislav Tomac (Hagen) – Marko Turina (Zürich) – Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb)

EDITORIAL BOARD

Branimir Anić (Zagreb) – Anko Antabak (Zagreb) – Branka Aukst Margetić (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Ivan Bojanić (Zagreb) – Boris Brkljačić (Zagreb) – Venija Cerovečki (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Božo Krušlin (Zagreb) – Martin Kuhar (Zagreb) – Julije Meštrović (Split) – Mislav Planinc (Zagreb) – Dražen Pulanić (Zagreb) – Duje Rako (Zagreb) – Željko Reiner (Zagreb) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka) – Adriana Vince (Zagreb) – Miroslav Župčić (Rijeka)

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Jurgen Deckert (Würzburg, Germany) – Patrick Erik Eppenberger (Zürich, Switzerland) – Michael Fuchsjäger (Graz, Austria) – Primož Gradišek (Ljubljana, Slovenia) – Andrej Grajn (Manchester, UK) – Emir Q. Haxhija (Graz, Austria) – Tomas Jovaisa (Kaunas, Lithuania) – Jamin Kashwa (London, UK) – Živko Steven Pavletić (Bethesda, USA) – Semir Vranic (Doha, Qatar)

Zagreb 2020

Description

The Croatian Medical Association started publishing its professional journal *Liječnički Vjesnik* in 1877. *Liječnički Vjesnik* is one of only about a hundred international journals that were coming out in the late 19th century, maintained continuity during the 20th century, and then entered the 21st century. It is also the oldest Croatian medical journal and regularly captures all important achievements, professional and trade events. Editorials, professional and scientific papers, review articles, patient reviews, medications and methods, preliminary scientific and expert papers, reviews, letters to the editor, book reviews, literature papers and other contributions are published in the journal *Liječnički Vjesnik*. Through publishing original scientific and professional papers by local authors, *Liječnički Vjesnik* has contributed to the overall health care improvement. All manuscripts are subjected to a review process.

All articles should be addressed to the Croatian Medical Association, Office of Liječnički Vjesnik, Zagreb, Šubićeva 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

MEMBERSHIP AND SUBSCRIPTION: Membership, subscription or any other cash dispatches should be sent to the Croatian Medical Association, Zagreb, Šubićeva 9, Croatia. Bank account: HR7423600001101214818, VAT number HR60192951611. The membership fee for the Croatian Medical Association is 200,00 HRK. The membership fee for the family member is 100,00 HRK. Subscription fee for *Liječnički vjesnik* is 315,00 HRK (84 euros). Members and other legal entities are advised to inform Croatian Medical Association – Editorial Board of Liječnički Vjesnik about any change of address in order to receive the journal regularly. Each member of the Croatian Medical Association is allowed to publish the article in the journal *Liječnički vjesnik* for free. Non-members are also allowed to publish the article with administration fee in amount of 187,50 HRK + VAT.

Printed in Croatia

Author's. Published by: Croatian Medical Association.
All articles are freely available under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 International Licence. This license allows others to download works and share them with others as long as they credit you, but they can't change them in any way or use them commercially. https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode

SADRŽAJ / CONTENT

IZVORNI RADOVI / *ORIGINAL ARTICLES*

Ana Marija Alduk, Nikola Knežević, Luka Penezić, Tomislav Kuliš, Eleonora Goluža, Ivica Sjekavica, Željko Kaštelan
Liječenje malih tumora bubrega ablacijskim metodama
Treatment of small renal tumors with ablative techniques 1

Ana Barišić, Joško Zekan, Vesna Mahovlić, Lada Škopljanac-Mačina, Sanda Rajhvajn, Danijela Jurič, Helena Lovrić, Joško Lešin, Damir Babić
Uloga citologije u otkrivanju preinvazivnih i invazivnih promjena stidnice ovisno o načinu uzimanja uzorka
The role of cytology in the detection of preinvasive and invasive vulvar changes depending of the sampling method 6

Ivan Bojanić, Marko Krpeljević, Igor Knežević, Damjan Dimnjaković, Tomislav Smoljanović
Dvjesto osam uzastopnih artroskopija lakta – analiza indikacija i komplikacija
Two hundred and eight consecutive elbow arthroscopies – indications and complications analysis 14

Katarina Kličan-Jaić, Maja Pešić, Sandra Radović-Radovčić, Ivana Stojanović, Ante Vuković
Anestezioloških tehnike u jednodnevnoj kirurgiji za zahvate kod displazije vrata maternice – iskustva u KBC-u Sestre milosrdnice
Anesthesia techniques in outpatient surgery for procedures due to cervical dysplasia – experiences in Sestre milosrdnice UHC 25

KLINIČKO ZAPAŽANJE / *CLINICAL OBSERVATION*

Tomislava Grgurić, Zoran Jukić, Ivan Pezelj, Božo Krušlin
„Large nested" varijanta urotelnog karcinoma – prikaz bolesnika
Large nested variant of urothelial carcinoma – a case report 31

LIJEKOVI I METODE / *DRUGS AND PROCEDURES*

Andrea Cvitković Roić, Iva Palčić, Alemka Jaklin Kekez, Goran Roić
Kontrastni ultrazvuk u dijagnostici intrarenalnog refluksa u djece
Contrast ultrasound in diagnosis of intrarenal reflux in children 35

PREGLEDI / *REVIEWS*

Igor Knežević, Katarina Barbarić Starčević, Damir Starčević, Ivan Bojanić
Sindrom kubitalnog kanala
Cubital tunnel syndrome 42

Mislav Jelić, Josip Vlaić, Mario Josipović, Jure Serdar
Drukčiji pristup liječenju oštećenog meniska – sačuvajmo menisk
Different approach in meniscal lesion management – save the meniscus 51

Simeon Grazio, Lovorka Grgurević, Darko Perović, Tea Schnurrer Luke Vrbanić, Zdenko Kovač, Boris Božić, Karlo Houra, Igor Borić, Dražen Kvesić, Ruđer Novak, Lejla Ferhatović Hamzić, Frane Grubišić, Tomislav Sajko, Robert Saftić, Stjepan Dokuzović, Krešimir Rotim
Novosti u etiopatogenezi, dijagnostici i liječenju bolesnika s degenerativnim promjenama intervertebralnog diska slabinskog dijela kralježnice
Novelties in etiopathogenesis, diagnosis and treatment of patients with lumbar intevrertebral disc degeneration 63

IN MEMORIAM / *OBITUARIES*

Doc. dr. sc. Ivan Kraljić, dr. med.; Izv. prof. dr. sc. Aldo Ivančić, dr. med. 78

VIJESTI / *NEWS* 30, 34, 62

UPUTE AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

O ČASOPISU

Liječnički vjesnik (LV), službeni recenzirani časopis Hrvatskoga liječničkog zbora objavljuje uvodnike, stručne i znanstvene radove, preglede, prikaze bolesnika, lijekova i metoda, prethodna znanstvena i stručna priopćenja, osvrte, pisma uredništvu, prikaze knjiga i druge priloge uz uvjet da već nisu u istom obliku objavljeni u drugim časopisima ili knjigama. Časopis izlazi šest (6) puta godišnje.
Sadržaj iz časopisa *Liječnički vjesnik* smije se bez naknade koristiti u nastavne i istraživačke svrhe, uz potpuno navođenje izvora. Svaka druga uporaba zabranjena je bez izričitog pisanog dopuštenja izdavača.

PREDAJA RADA / OBJAVA RUKOPISA

Svi prilozi šalju se na adresu: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb. (telefon +385 1 46 93 310)
LV se pridržava i upućuje autore na preporuke za pripremu rukopisa objavljene u tekstu Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE; http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf) i Svjetske udruge medicinskih urednika (*World Association of Medical Editors* – WAME; http://www.wame.org). Etički standardi sukladni su onima Odbora publicističke etike (*Committee on Publication Ethics* – COPE; https://publicationethics.org/resources) i Vijeća znanstvenih urednika (*Council of Science Editors* – CSE; https://www.councilscienceeditors.org/wp-content/uploads/entire_whitepaper.pdf).
Čitav rukopis, uključujući sve priloge, treba poslati u jednom tiskanom primjerku te na mail: (lijecnicki-vjesnik@hlz.hr). Mora se rabiti dvostruki prored, veličine slova 11 točaka, na jednoj strani lista. Svaki dio rukopisa treba započeti na novoj stranici. Uz rukopis je obavezno priložiti popratne dokumete koje možete naći na: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr

1. podsjetnik autorima;
2. izjave o sukobu interesa;
3. izjave o autorstvu i prijenosa autorskih prava.

Rukopisi upućeni bez priloženih dokumenata neće biti razmatrani.
Radovi se ne objavljuju prema redoslijedu prispijeća rukopisa u uredništvo časopisa. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali pošiljateljima se ne vraćaju.

AUTORSTVO

Osobe određene kao autori moraju se kvalificirati za autorstvo. Sukladno preporukama Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE) uz rukopis autori trebaju priložiti pisanu izjavu da su znatno sudjelovali u koncepciji ili nacrtu rada ili u prikupljanju, analizi i interpretaciji podataka i napisali prvu verziju rada ili su ga kritički revidirali u znatnom dijelu intelektualnog sadržaja i odobrili završnu verziju rada te su se složili da su odgovorni za sve značajke rada i jamče da će se pitanja koja se odnose na točnost i integritet bilo kojeg dijela rada prikladno istražiti i riješiti. (engl. *Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND Final approval of the version to be published; AND Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved*). Osobe koje nisu zadovoljile kriterije za autorstvo poput osoba koje su pružile intelektualnu pomoć (engl. *intellectual assistance*), tehničku pomoć (engl. *technical help*) ili osigurale specijalnu opremu i materijale (engl. *provided special equipment or materials*) treba navesti u dijelu Zahvale.
Uz rukopis treba priložiti pisanu izjavu da rad prethodno nije bio objavljen ili ponuđen/prihvaćen za objavu u nekom drugom časopisu, da su ga pročitali i odobrili svi autori te izjavu da ne postoji financijski ili bilo kakav drugi sukob interesa. Također, uz rukopis treba priložiti i izjavu o prijenosu autorskih prava na časopis.

PLAGIRANJE I POVLAČENJE RADA

Svi se radovi provjeravaju na originalnost i plagiranje, umnažanje, dupliciranje i prekomjernu prijavu/publikacije i teksta i slikovnih prikaza iz drugih izvora (s pomoću, na primjer, programa Duplichecker, Plagiarism Checker, Plagium, PlagScan). Plagirani ili na bilo koji drugi neetički način objavljeni radovi bit će povučeni u skladu s COPE-ovim Uputama o povlačenju radova (COPE – *Retraction Guidelines;* https://publicationethics.org/files/retraction%20guidelines.pdf).
Uredništvo preporučuje autorima da se registriraju kod ORCID-a (https://orcid.org) i prilikom prijave rada dostave ORCID-ov identifikacijski broj (ID), koji će radi bolje vidljivosti autorstva i publiciranja biti naveden prije Literature.
Svi koji su sudjelovali u radu, a nisu autori trebaju biti spomenuti u Zahvali.

KATEGORIZACIJA, FORMAT I OPSEG RADOVA

Liječnički vjesnik objavljuje ove vrste radova kod kojih je potrebna recenzija (engl. *peer-reviewed articles*): uvodnike, originalne znanstvene radove, stručne radove, kratka priopćenja, preliminarna izvješća, pregledne radove i dobro dokumentirane prikaze bolesnika.

Uvodnik *(Editorial):* maksimalno 1200 riječi; do 1 slike ili tablice; do 20 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; nestrukturirani sažetak do 300 riječi (ako je primjenjivo).
Originalni rad *(Original Research Article):* maksimalno 6000 riječi; do 6 slika i 6 tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi (izuzetak su radovi iz povijesti medicine koji mogu imati nestrukturirani sažetak).
Stručni rad *(Professional Article):* maksimalno 5000 riječi; do 5 slika i 5 tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi (izuzetak su radovi iz povijesti medicine koji mogu imati nestrukturirani sažetak).
Kratko priopćenje *(Short Communication, Brief Report):* maksimalno 1200 riječi; do 3 slike ili tablice; do 15 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi.
Prethodno priopćenje *(Preliminary Communication):* maksimalno 1200 riječi; do 3 slike ili tablice; do 15 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi.
Prikaz bolesnika (s pregledom literature) *(Case Report (with Review of the Literature)):* maksimalno 5000 riječi; do 5 slika ili tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; nestrukturirani sažetak do 300 riječi.
Pismo uredniku *(Letter to the Editor):* maksimalno 1000 riječi; do 7 referencija.
Ispravak *(Erratum):* omogućuje korekciju pogrješaka koje su se pojavile kod pisanja, printanja ili u procesu publikacije članaka. Šalje se na adresu: *Liječnički vjesnik*, Uredništvo, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb ili elektroničkom poštom na: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr

ABOUT THE JOURNAL

Liječnički vjesnik (LV), the official peer-reviewed journal of the Croatian Medical Association, publishes editorials, professional and research articles, review articles, case reports, drugs and methods reviews, preliminary scientific and professional communications, commentaries, letters to the editor, book reviews, and other contributions, provided they have not been published in the same format in another journal or book. The journal is published six times a year.
The contents of *Liječnički vjesnik* may be used free of charge for educational and research purposes, with full reference to the source. Any other use is prohibited without express permission by the publisher.

PAPER SUBMISSION / MANUSCRIPT PUBLICATION

All contributions should be mailed to: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb, Croatia. (telephone +385 1 46 93 310)
LV follows the instructions for the manuscript preparation published by the *International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE (http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf) and the *World Association of Medical Editors* – WAME (http://www.wame.org), and recommends the same to authors. Ethical standards comply with those of the *Committee on Publication Ethics* – COPE (https://publicationethics.org/resources) and the *Council of Science Editors* – CSE (https://www.councilscienceeditors.org/wp-content/uploads/entire_whitepaper.pdf).
The complete manuscript, including all the supplements, should be sent in one printed copy, and submitted electronically to: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr. The text should be double-spaced, typed in 11-point font, printed on one side. Each section of the manuscript should begin on a new page. It is required to include with the manuscript the following documents (to be found at: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr):

1. Checklist for Authors;
2. Conflict of Interest Statement;
3. Statement of Authorship and Copyright Transfer.

Manuscripts submitted without the above attachments will not be considered.
Manuscripts are not published in the order in which they are received by the editorial board. Manuscripts and other submitted material are not returned to senders.

AUTHORSHIP

Individuals designated as authors must meet the criteria for authorship. Following the recommendations of the *International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE, authors are required to include with the manuscript a written statement indicating that they have made substantial contributions to the conception or design of the work, or to the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; that they have drafted the work or revised it critically for important intellectual content; that they give final approval of the version to be published; and that they agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. Individuals who do not meet the criteria for authorship, e.g. persons who have provided intellectual assistance, technical help, or special equipment or materials, should be listed under Acknowledgements.
It is required to include with the manuscript a written statement indicating that the paper has not been previously published or submitted/accepted for publication in another journal, that all the authors have read it and approved, and the statement that there is no financial or any other conflict of interest. Also, it is required to include with the manuscript a statement that the authors of the paper agree to transfer their copyright to the journal.

PLAGIARISM AND RETRACTION OF PAPERS

All papers are screened for originality and plagiarism, copying, the duplicate and redundant submission/publication of texts and images from other sources (with checker tools such as Duplichecker, Plagiarism Checker, Plagium, PlagScan). Plagiarized papers or papers unethically published in any other way will be retracted following COPE's Retraction Guidelines (https://publicationethics.org/files/retraction%20guidelines.pdf).
The editorial board recommends authors to register with ORCID (https://orcid.org) and, when submitting a paper, to provide their ORCID ID number that will be shown at the end of the paper and before the References to provide access to information on authorship and publications and to ensure better visibility.
All individuals who have participated in the paper and who are not authors should be mentioned under Acknowledgements.

CATEGORIZATION, FORMATTING AND WORD LIMIT FOR PAPERS

Liječnički vjesnik publishes the following peer-reviewed articles: editorials, original research articles, professional articles, short communications/brief reports, preliminary communications, review articles and well-documented case reports.

Editorial: 1200 words maximum; up to 1 figure or table; up to 20 references; 3 – 6 keywords; unstructured abstract up to 300 words (if applicable).
Original Research Article: 6,000 words maximum; up to 6 figures and 6 tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words (except for articles on the history of medicine that may have an unstructured abstract).
Professional Article: 5,000 words maximum; up to 5 figures and 5 tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words (except for articles on the history of medicine that may have an unstructured abstract).
Short Communication, Brief Report: 1,200 words maximum; up to 3 figures or tables; up to 15 references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words.
Preliminary Communication: 1,200 words maximum; up to 3 figures or tables; up to 15 references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words.
Case Report (with Review of the Literature): 5,000 words maximum; up to 5 figures or tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; unstructured abstract up to 300 words.
Letter to the Editor: 1,000 words maximum; up to 7 references.
Erratum: enables correction of errors made in writing, printing or in the process of publication of an article. To be sent to: *Liječnički vjesnik*, Uredništvo, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb, Croatia, or via email: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

PRIPREMA RADA / RUKOPISA

Rukopis mora imati ovaj sadržaj:

1. ***Naslovnu stranicu*** s naslovom na hrvatskom i engleskom jeziku te imenima i prezimenima autora. Ispod toga treba navesti ustanove u kojima autori rade i nazive ustanova u kojima je rad napravljen te ponoviti ime i prezime svakog autora s akademskim stupnjem uz naziv ustanove u kojoj radi. Potrebno je posebno navesti adresu autora s kojime se Uredнički odbor može dopisivati. Na dnu stranice potrebno je predložiti skraćeni naslov članka koji će se tiskati kao tekući naslov.

2. ***Sažetak i ključne riječi***

Druga stranica treba sadržavati strukturirani sažetak na hrvatskom i engleskom jeziku (do 300 riječi) u kojem su navedeni cilj studije/istraživanja, materijal (ispitanici) i metode, rezultati i zaključci.

U sažetku valja naglasiti nove i važne aspekte studije ili opservacije. Ispod sažetka autori trebaju navesti četiri do šest ključnih riječi ili kratkih pojmova na hrvatskom i engleskom jeziku koji će pomoći pri indeksiranju članka i mogu se objaviti uz sažetak. Za ključne riječi treba se koristiti pojmovima iz popisa *Medical Subject Headings* (MeSH) Indexa Medicusa. Općenite, pluralne i mnogostruke koncepte (primjerice uz uporabu „i", „ili") treba izbjegavati. Sažetak ne smije sadržavati navode referencija.

3. ***Uvod***

U uvodu se navodi svrha rada i razlog provođenja studije ili opservacije. Preporučuje se navesti samo relevantne referencije, bez podataka ili zaključaka iz rada.

4. ***Postupci (metode)***

Navodi se odabir i sve važne karakteristike ispitanika ili laboratorijskih životinja koje su studirane ili opservirane. Za lijekove i kemikalije moraju se rabiti generička imena. Sve veličine trebaju biti izražene u SI jedinicama. U tekstovima na hrvatskom jeziku koristi se decimalni zarez.

Postupci poznati iz literature opisuju se okvirno uz navođenje literaturnog podatka. Uređaje je potrebno imenovati, navodeći u zagradi naziv i adresu proizvođača. Statističke postupke potrebno je objasniti dovoljno detaljno da bi čitatelj iz izvornih rezultata mogao sam izračunati navedene vjerojatnosti. Ako je korištena računalna obrada podataka mora se navesti statistički program koji je korišten. Za istraživanje na ljudima potrebno je navesti sukladnost s etičkim načelima Deklaracije iz Helsinkija iz 2000. godine i njenim dopunama iz 2002. i 2004. godine. Isto tako treba navesti je li i koje etičko povjerenstvo dalo pristanak za provođenje istraživanja. Ne smiju se navoditi imena, inicijali ili matični brojevi bolesnika.

5. ***Rezultati***

Značajnost rezultata potrebno je statistički potkrijepiti. Treba se služiti SI jedinicama. Treba iscrpno opisati statističke metode da bi se educiranom čitatelju koji ima pristup izvornim podatcima dala mogućnost da potvrdi navedene rezultate. Gdje god je to moguće zaključke treba kvantificirati i prezentirati odgovarajućim indikatorima pogrješke ili odstupanja od mjerenja.

Rezultati se izlažu logičnim slijedom u tekstu, tablicama i ilustracijama. U tekstu se ne ponavljaju svi podatci iz tablica ili ilustracija, već se naglašavaju ili sažimaju samo bitna opažanja.

6. ***Rasprava***

Treba naglasiti nove i bitne aspekte studije te zaključke koji proistječu iz nje. Ne preporučuje se detaljno ponavljati podatke ni bilo koje druge materijale koji su navedeni u uvodnom dijelu ili u dijelu s rezultatima. U dijelu za raspravu treba objasniti važnost dobivenih rezultata i njihova ograničenja, uključujući i implikacije vezane uz buduća istraživanja, ali uz izbjegavanje izjava i zaključaka koji nisu potpuno potvrđeni dobivenim podatcima. Opažanja iz ove studije treba usporediti s ostalim relevantnim studijama. Kad je potrebno, mogu se navesti nove hipoteze uz jasno naglašavanje da su nove.

7. ***Zaključci***

Zaključci se izvode na osnovi vlastitih rezultata, odvojeno nakon rasprave.

8. ***Statistička obrada***

U poglavlju „Metode" treba iscrpno opisati statističke metode da bi se educiranom čitatelju koji ima pristup izvornim podatcima dala mogućnost da potvrdi navedene rezultate. Gdje god je to moguće zaključke treba kvantificirati i prezentirati odgovarajućim indikatorima pogrješke ili odstupanja od mjerenja. Treba navesti korišteni računalni program.

9. ***Etika i etički standardi***

U radovima koji se bave istraživanjima na ljudima jasno treba navesti da su postupci provedeni sukladno etičkim standardima institucijskog ili regionalnog odbora odgovornog za izvođenje istraživanja na ljudima te u skladu s Helsinškom deklaracijom iz 1975. godine, revidiranom 1983. godine. Ne smije se navoditi ispitanikovo ime i/ili prezime, osobito u ilustrativnim materijalima. U radovima koji se bave istraživanjima na životinjama treba navesti da je poštovan institucionalni ili nacionalni pravilnik o brizi o laboratorijskim životinjama i njihovu korištenju.

U slučaju sumnje na plagijat Uredнички odbor će nakon vlasite procjene problema materijal uputiti nadležnom etičkom povjerenstvu ili povjerenstvu za akademski integritet.

10. ***Kratice***

Treba rabiti samo standardne kratice. Puni pojam za koji se rabi kratica mora biti naveden pri prvom korištenju kratice u tekstu, osim ako je riječ o standardnim kraticama mjernih jedinica. Kratice treba izbjegavati u naslovu rada.

11. ***Simboli***

U tekstu se simboli moraju objasniti. U dodatku se može navesti iscrpan popis simbola.

12. ***Tablice***

Naslovi tablica, tekstualni dio tablica moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku.

Tablice se pišu na posebnoj stranici. Ne smiju se slati kao fotografije. Svaka tablica mora imati naslov i redni broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu. Tablica mora biti pregledna i jednostavna. Legende tablica trebaju biti napisane ispod tablice, uz oznaku u tablici u superskriptu. Tablice ne bi trebale ponavljati rezultate koji su prezentirani bilo gdje drugdje u radu (npr., u slici). Tablice preuzete iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem za objavu njihovih izdavača/autora.

- Poželjno je da se tablice ne dostavljaju kao slike, nego se integriraju u tekst. Preporučuje se oblikovati tablice što je jednostavnije moguće.

ARTICLE / MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscript should include:

1. ***Title page*** with the title in Croatian and in English, and the names and surnames of the author(s). Below should follow the name of the author's/authors' affiliation(s), and the name of the institution(s) where the work was performed. The name and surname of each author should be repeated, with his/her academic degree, and the name of the institution where he/she works. It is required to include the address of the corresponding author whom the editorial board can contact. A short title of the article, that will be printed as current title, should be suggested at the bottom of the page.

2. ***Abstract and Keywords***

The second page should include a structured summary in Croatian and in English (up to 300 words), with the aim of the study/research, the material (participants) and methods, results and conclusions.

New and important aspects of the study or observation should be emphasized in the abstract. Below should be given four to six keywords or short terms in Croatian and in English, to assist in indexing the article and to be published with the abstract. Terms from the Medical Subject Headings (MeSH) list of Index Medicus should be used for keywords. General, plural and multi-word concepts (e.g. use of "and", "or") should be avoided. The abstract should not include references.

3. ***Introduction***

The introduction provides the purpose and rationale for conducting the study or the research. It is recommended to cite only relevant references, without any data or conclusions.

4. ***Procedures (methods)***

The selection and all the important characteristics of the participants or laboratory animals studied or observed should be listed. Generic names should be used for drugs and chemicals. All measurements should be given in SI units. In Croatian language texts, a decimal comma should be used.

Procedures familiar from the literature should be described in general outline, providing full reference details. Devices should be identified, including the manufacturer's name and address in parentheses. Statistical procedures should be described in detail to enable the reader to calculate the stated probabilities from the original results. In the case of computer data processing, the statistical software used should be specified. Papers dealing with research involving human subjects should state that the research was conducted following the ethical standards as given in the Declaration of Helsinki of 2000, as amended in 2002 and 2004. The name of any ethical committee that has approved the conduct of the research should also be stated. Participants' names, initials or ID numbers should not be included.

5. ***Results***

Relevance of data should be statistically corroborated. SI units should be used. Statistical methods should be described in detail, to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. Where possible, findings should be quantified and presented with appropriate indicators of measurement error or uncertainty.

Results should be presented in a logical sequence in the text, tables, and illustrations. All the data in the tables or illustrations should not be repeated in the text, but rather only the most important observations should be emphasized or summarized.

6. ***Discussion***

New and important aspects of the study, and its results, should be emphasized.. It is not recommended to repeat in detail data or any other material given in the Introduction or in the Results section. It is important to explain the significance of the results obtained, their limitations, and implications for future research, avoiding, however, making statements and drawing conclusions not completely confirmed by the obtained data. Observations from the study should be compared with other relevant studies. When necessary, new hypotheses may be given, but clearly labelled as such.

7. ***Conclusions***

The main conclusions are drawn based on the author's or authors' own results, separately after the discussion.

8. ***Statistics***

Statistical methods should be described in detail in the Methods section, to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. Where possible, findings should be quantified and presented with appropriate indicators of measurement error or uncertainty. The statistical software used should be specified.

9. ***Ethics and ethical standards***

Papers dealing with experiments involving human subjects should clearly state that the procedures were conducted following the ethical standards of an institutional or national committee responsible for experiments involving human subjects, and in accordance with the Declaration of Helsinki of 1975, as revised in 1983. Participants' names and/or surnames should not be published, particularly in illustrative materials. Papers dealing with experiments on animals should state that an institutional or national standard for the care and use of laboratory animals was followed.

If in doubt about plagiarism, and having assessed the problem, the editorial board will refer the material to a responsible ethics committee or to an academic integrity committee.

10. ***Abbreviations***

Only standard abbreviations should be used. The spelled-out abbreviation followed by the abbreviation in parentheses should be used at the first mention unless the abbreviation is a standard unit of measurement. Abbreviations should be avoided in the manuscript title.

11. ***Symbols***

Symbols used in the text should be explained. A detailed list of symbols may be given in an appendix.

12. ***Tables***

Table titles and text in tables should be bilingual, in Croatian and in English.

Tables should be presented on a separate page. They should not be submitted as photographs. Each table should have a title and be numbered consecutively in the order it appears in the text. Tables should be self-explanatory and simple. Table legends should be given below the table, and may include a reference to data in the table indicated by a superscript figure or letter. Results presented elsewhere in the article (e.g. in an illustration), should not be repeated in the table. If a table originating from other sources is used, permission for such publication should be obtained from the respective publisher/author.

- It is desirable that tables are not submitted as images, but integrated in the text. It is recommended to design tables as simply as possible.

13. ***Figures***

Figure descriptions and text in figures should be bilingual, in Croatian and in English.

All figures should be professionally drawn or photographed. Letters, numbers, and symbols on figures should be clear enough to remain legible when the figure is reduced for publication. Each figure should be numbered consecutively according to the order in which it appears in the text, have the author's name and

13. ***Slike***

Opisi slika i tekstualni dio slike moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku.

Sve slike trebaju biti profesionalno nacrtane ili snimljene. Slova, brojevi i simboli moraju biti čitki i u smanjenom obliku u kojem će se objaviti. Svaka slika mora imati broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu, ime autora i označenu gornju stranu. Svaki crtež mora imati broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu i označenu gornju stranu. Crteži trebaju biti dovoljno kvalitetno izrađeni za objavu u tisku. Fotokopije slika ili fotografija nisu pogodne za reprodukciju. Fotografije osoba mogu se objavljivati samo uz pismeno dopuštenje osobe na fotografiji (ili skrbnika) ili osoba mora biti neprepoznatljiva (prekrivanje očiju, lica i sl.). Slike preuzete iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem za objavu njihova izdavača/autora.

Ako se dostavljaju u elektroničkom obliku, slike/ilustracije moraju biti u formatu TIFF ili JPEG visoke kvalitete, najmanje širine 1500 piksela. Slike/ilustracije u ostalim formatima mogu biti prihvaćene samo uz prethodni dogovor s uredništvom. Uredništvo pridržava pravo ne objaviti slike/ilustracije koje ne zadovoljavaju ove uvjete.

- Slike (fotografije, grafove, figure…) autori moraju dostavljati zasebno u što boljoj kvaliteti i što višoj rezoluciji (.tif, .png). Svaka slika u tekstu mora imati svoj generički naziv (slika 1.) uz svoj vlastiti naziv. Generički naziv treba sadržavati redni broj zapisan arapskim znamenkama po redu pojavljivanja u tekstu. Naziv slike i opis se smatraju sastavnim dijelom teksta, a ne slike, stoga se navode u tekstu, a ne na slici.
  (preporuke za oblikovanje rada prilikom pisanja kako bi se kasnije iz postojećeg teksta što lakše kreirao XML)

14. ***Popis literature***

LV u potpunosti prihvaća upute za citiranje literature prema *Vancouverskom načinu (International committee of medical journal editors Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical jornals: Sample references* http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Literatura se navodi rednim brojem, prema redoslijedu citiranja u tekstu (prva referencija nosi broj 1). Ako rad ima šest ili manje autora, treba ih navesti sve, a ako ih je sedam ili više, treba navesti prva tri i dodati: i sur. Časopise treba prikazivati kraticom koju rabi *Index Medicus* (http://www.pubmed.gov)

Primjeri citiranja literature:

Članak u časopisu

Golubić D, Rapić D, Breintenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozi. Liječ Vjesn 1985;107:11-4.

Suplement časopisa:

Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol 1983;85(Suppl 2):53-60.

Knjige i monografije

Autor(i) pojedinci

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5. izd. New York: Harper and Row; 1974, str. 406.

Urednik

Dausset J, Colombani J, ur. Histocompatibility testing. Copenhagen: Munksgaard; 1973, str. 12-8.

Poglavlje u knjizi

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA jr, Sodeman WA, ur. Pathogenic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, str. 457-72.

Članak na internetu

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [pristupljeno 2002 Aug 12];102(6):[oko 3 str.]. Dostupno na: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm

15. ***Popratno pismo***, mora sadržavati ime, adresu i telefonski broj (fiksni/mobilni) autora koji će komunicirati sa Uredničkim odborom LV-a te preuzeti na sebe da s ostalim autorima dogovori potrebne izmjene. U pismu je potrebno navesti mišljenje o kojoj se vrsti članka radi. Uz pismo potrebno je priložiti ispunjeni podsjetnik, izjavu o autorstvu te izjavu o sukobu interesa (https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr). Bez ovih priloga rukopisi se neće niti razmatrati.

16. ***Zahvala***

U zahvali treba navesti sve suradnike koji nisu zadovoljili kriterije za autorstvo, poput osoba koje su pružile tehničku podršku pomoć pri pisanju ili opću podršku. Financijska i materijalna potpora također treba biti navedena.

PROCES OCJENE RADA

Svaki će se rukopis tretirati kao strogo povjerljiv materijal, a proces ocjene rada provodi se anonimno. Prispjele rukopise najprije procijenjuje uredнички odbor te ih potom šalje najmanje dvojici recenzenata anonimno. Svaki upućeni rad dobiva svoj broj i oznaku (ID), a autori će biti obaviješteni o prijmu rada i njegovu broju. Autori su se dužni tim ID brojem koristiti u svakoj budućoj korespondenciji. Autor kojega su ostali autori imenovali za korespondenciju djeluje u ime ostalih u procesu vezanom za publikaciju rada. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali ne vraćaju se pošiljateljima.

Nakon što uredнички odbor razmotri pristigle recenzije upućuje ih autoru/ima na uvid i popravak rukopisa. Ovisno o naravi recenzentskih primjebi popravljeni rukopis se može ponovno uputiti na recenziju istim recenzentima. Prihvaćeni radovi ne moraju se objavljivati onim redom kojim pristižu. Izneseni stavovi predstavljaju mišljenje autora.

Rukopisi se ne vraćaju, a svi tiskani prilozi vlasništvo su Hrvatskoga liječničkog zbora. Sadržaj *Liječničkog vjesnika* može se reproducirati uz navod „preuzeto iz Liječničkog vjesnika".

Svaki objavljeni članak dobiva svoj DOI *(Digital Object Identifier)* koji je jedinstven za svaki članak objavljen u *Liječničkom vjesniku*. Uredništvo će osigurati svakom autoru (ili autoru koji je zadužen za korespondenciju ako je grupa autora prijavila rad) jednu kopiju *Liječničkog vjesnika*.

a clear mark showing which is the upper side of the figure. Each illustration should be numbered consecutively according to the order in which it appears in the text, and a clear mark showing which is the upper side of the illustration. Illustrations should be made in a quality appropriate for print publication. Photocopied images or photographs are not suitable for reproduction. Photographs of individuals will be published only with the written consent of the person photographed (or his/her guardian), or the individual should be rendered unrecognizable (concealing the eyes, face, etc.). If a figure is taken from other sources, permission for such reproduction obtained from the respective editor/author should be submitted.

If submitted in electronic format, figures/illustrations should be in a high resolution TIFF or JPEG file format, a minimum of 1,500 pixels wide. Figures/illustrations submitted in other formats may be accepted only with the prior consent of the editorial board. The editorial board reserves the right not to publish any figures/illustrations that fail to meet the above requirements.

- Figures (photographs, graphs, images…) should be submitted separately, in as high a quality and resolution as possible (.tif, .png). Each figure in the text, in addition to its own title, should have a generic title (Figure 1). The generic title should include an ordinal number expressed as an Arabic numeral, numbered consecutively according to the order in which it appears in the text. Figure titles and descriptions are considered to be a part of the text, and not part of the figure/illustration. Therefore they should be included in the text, and not in the figure.
  (recommendations for formatting a manuscript to enable easier XML creation from the text)

14. ***References***

LV strictly follows the Vancouver citation style *(International Committee of Medical Journal Editors – Uniform Requirements for Manuscripts submitted to biomedical journals: Sample references at:* http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). References are cited in ordinal numbers, according to the order in which it appears in the text (the first reference cited is number 1). In manuscripts with six or less authors, all the authors should be listed; if there are seven authors, or more, the first three should be listed, followed by "et al.". Journals should be cited with abbreviations as used by *Index Medicus* (http://www.pubmed.gov).

Citing references – examples:

Journal article

Golubić D, Rapić D, Breitenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozi [Some clinical, diagnostic and therapeutic observations on human trichinellosis]. Liječ Vjesn 1985;107:11–4. Croatian.

Journal supplement

Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol 1983;85(Suppl 2):53–60.

Books and monographs

Individual author(s)

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row; 1974, p. 406.

Editor

Dausset J, Colombani J, editor. Histocompatibility testing. Copenhagen: Munksgaard; 1973, pp. 12–8.

Chapter in a book

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA jr, Sodeman WA, editor. Pathogenic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, pp. 457–72.

Article on the Internet

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about p. 3]. Available from: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm

15. ***Letter of submission***

The letter of submission should include the name, address and telephone number (landline and mobile) of the corresponding author who will communicate with the LV editorial board, and will be responsible for arranging the necessary amendments with other authors. The type of article should be stated in the letter. The filled-in Checklist for Authors, the Statement of Authorship, and the Conflict of Interest Statement must be enclosed with the letter (https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr). Manuscripts submitted without these enclosures will not be considered.

16. ***Acknowledgements***

All contributors who do not meet the criteria for authorship, such as persons who have provided technical help, or support in general, should be listed under Acknowledgements. Financial and material support should also be listed.

REVIEW PROCESS

Each manuscript is treated as highly confidential material, and the review process is performed anonymously. The submitted manuscripts are firstly assessed by the editorial board, and then sent to a minimum of two reviewers for a double-blind peer review. Each submitted manuscript is assigned a number and an ID. The authors are informed that the manuscript has been received and a number assigned. The authors are obliged to use such an ID number in all correspondence. A corresponding author acts on behalf of the others in the process related to the manuscript's publication. Manuscripts and other submitted material are not returned to senders.

After all the submitted reviews have been considered by the editorial board, they are returned to the author(s) for checking and amendment. The amended manuscript may be resent for another revision to the same reviewers, depending on the nature of the reviewers' comments. Accepted manuscripts are not necessarily published in the order in which they are received. The views expressed are those of the author. Manuscripts are not returned, and all printed contributions are owned by the Croatian Medical Association. The contents of *Liječnički vjesnik* may be reproduced providing the source is acknowledged in the form: "taken from Liječnički vjesnik".

Each published article is assigned a DOI (Digital Object Identifier), a unique identifier for every article published in *Liječnički vjesnik*. The editorial board provides one copy of *Liječnički vjesnik* for each author (or for a corresponding author, if the manuscript was submitted by a group of authors).

Liječ Vjesn 2021;143:1–5
https://doi.org/10.26800/LV-143-1-2-1

Izvorni rad | Original article

Liječenje malih tumora bubrega ablacijskim metodama

Treatment of small renal tumors with ablative techniques

Ana Marija Alduk[1], Nikola Knežević[2], Luka Penezić[2]✉, Tomislav Kuliš[2], Eleonora Goluža[3], Ivica Sjekavica[1], Željko Kaštelan[2]

[1] Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Klinika za urologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[3] Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

Deskriptori
TUMORI BUBREGA – dijagnoza, kirurgija, patologija; KARCINOM BUBREŽNIH STANICA – dijagnoza, kirurgija, patologija; VELIČINA TUMORA; ABLACIJSKE TEHNIKE – metode; RADIOFREKVENTNA ABLACIJA; MINIMALNO INVAZIVNI KIRURŠKI ZAHVATI – metode; BIOPSIJA; NEFREKTOMIJA; ISHOD LIJEČENJA; ANALIZA PREŽIVLJENJA; RETROSPEKTIVNA ISTRAŽIVANJA

SAŽETAK. Mali tumor bubrega je radiološkim metodama utvrđena tvorba promjera do 4 cm. Kirurško liječenje je terapija izbora ovakvih tumora, ali se kod starijih bolesnika s komorbiditetima preporučuju i ablacijske metode. Cilj je ovoga rada prikazati naša iskustva liječenja malih tumora bubrega ablacijskim metodama. Učinili smo retrospektivnu analizu serije bolesnika liječenih radiofrekventnom i mikrovalnom ablacijom u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u razdoblju od siječnja 2017. godine do kolovoza 2019. godine. Svim bolesnicima učinjena je odgovarajuća radiološka i preoperativna obrada, biopsija tumora i ablacija. Praćeni su prema standardnom protokolu radiološkim metodama 3, 6 i 12 mjeseci postoperativno te nakon toga jednom godišnje. Ablacija 32 mala tumora bubrega učinjena je kod 31 pacijenta, od čega 27 radiofrekventnih i 7 mikrovalnih ablacija. Jednogodišnje ukupno i tumor specifično preživljenje bilo je 100%, a kod 12,9% bolesnika utvrđen je rezidualni tumor. Troje ih je liječeno ponovnom ablacijom, a jedan radikalnom nefrektomijom. Imali smo četiri komplikacije iz 2. skupine po Clavien-Dindo klasifikaciji. Ablacijske metode su onkološki dobra i sigurna terapija kod bolesnika koji nisu pogodni za kirurški zahvat.

Descriptors
KIDNEY NEOPLASMS – diagnosis, pathology, surgery; CARCINOM, RENAL CELL - diagnosis, pathology, surgery; TUMOR BURDEN; ABLATION TECHNIQUES – methods; RADIOFREQUENCY ABLATION; MINIMALLY INVASIVE SURGICAL PROCEDURES –methods; BOPSY; NEPHRECTOMY; TREATMENT OUTCOME; SURVIVAL ANALYSIS; RETROSPECTIVE STUDIES

SUMMARY. Small renal tumor is a radiologically detected renal mass up to four cm in diameter. Surgery is the main therapeutic option in the treatment of these tumors, but in elderly and comorbid patients ablative techniques are the alternative. The aim of this paper is to report our experience in the treatment of small renal tumors with ablative techniques. We retrospectively analyzed patient records of individuals treated with radiofrequency and microwave ablation at the University hospital center Zagreb in the period from January 2017 to August 2019. An appropriate radiological and preoperative work-up was performed for all subjects, and then tumor biopsy and ablation. Patients were followed using the standard follow-up schedule: three, six, and 12 months after the procedure, and then annually, using radiological methods. Ablation of 32 small renal tumors was performed for 31 patients, 27 of which were radiofrequency and seven microwave ablations. One-year overall and cancer specific survival was 100%. In 12.9% of patients a residual mass was diagnosed – three were retreated with ablation and one underwent radical nephrectomy. We had four ClavienDindo grade 2 complications. Ablative techniques are an oncologically effective and safe treatment option for patients that are unfit for surgery.

Karcinom bubrega čini 3–5% svih karcinoma i treći je najčešći urološki karcinom. Učestalost njegova otkrivanja raste, što je prvenstveno uvjetovano povećanim brojem radioloških pretraga kao što su ultrazvuk, kompjutorizirana tomografija (CT, prema engl. *computorized tomography*) i magnetna rezonancija (MRI, prema engl. *magnetic resonance imaging*) prilikom dijagnostike ne-uroloških bolesti[1]. Posljedično dolazi do porasta incidencije otkrivanja asimptomatskih bubrežnih tumora i fenomena migracija stadija – povećava se udio bubrežnih tumora koji su niskog stadija te danas mali tumori bubrega čine oko 50% svih tumora bubrega[2]. Mali tumor bubrega ili mala bubrežna tvorba (SRM, prema engl. *small renal mass*) definira se kao slučajno radiološki detektirana bubrežna tvorba veličine do 4 cm [3], što korelira s T1a tumorom prema TNM klasifikaciji bubrežnog karcinoma (RCC, prema engl. *renal cell carcinoma*)[4]. Mali tumori bubrega imaju različiti zloćudni potencijal te su u oko 20% slučajeva dobroćudni, dok se u 80% slučajeva radi o zloćudnom tumoru[5], i to u njih 60% o indolentnom, a u 20% slučajeva agresivnom bubrežnom karcinomu. Uz to, važno je napomenuti kako sporo rastu i rijetko metastaziraju[6]. Strategija liječenja tumora bubrega ovisi o stadiju bolesti, a kod malih tumora bubrega u obzir dolazi parcijalna ili radikalna nefrektomija, aktivno praćenje te ablacijske metode. Prema smjernicama vodećih svjetskih urooloških društava, prvi izbor liječenja T1a tumora bubrega je parcijalna nefrektomija[7,8]. Međutim, s obzirom na starenje populacije i povećani broj komorbiditeta, sve je veći broj pacijenata koji nisu u zdravstvenoj formi za operativni zahvat kao što je

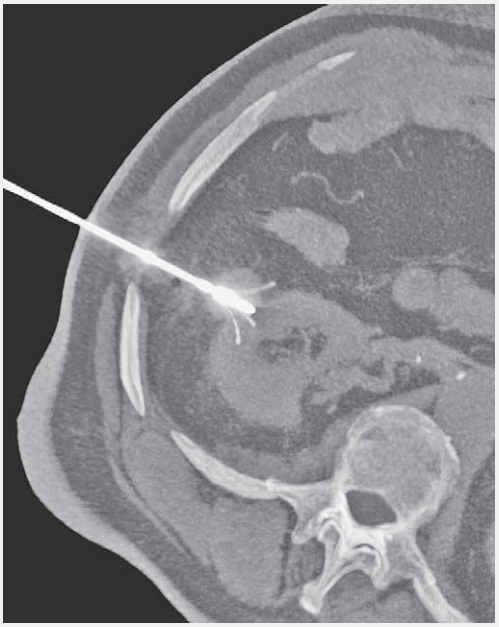
✉ **Adresa za dopisivanje:**
Luka Penezić, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-2842-553X
Klinika za urologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: penezic.luka@gmail.com

Primljeno 11. lipnja 2020., prihvaćeno 16. srpnja 2020.

parcijalna nefrektomija. Kao terapijska opcija u tim slučajevima nude se perkutane ablacijske metode koje grijanjem ili hlađenjem dovode do ireverzibilnog oštećenja tkiva. Radiofrekventna ablacija (RFA, prema engl. *radiofrequency ablation*) i krioblacija (CA, prema engl. *cryoablation*) su etablirane metode s dugoročnim rezultatima mnogobrojnih serija te su se u dosadašnjim istraživanjima pokazale kao sigurne i onkološki prihvatljive opcije liječenja malih tumora bubrega. Mikrovalna ablacija (MWA, prema engl. *microwave ablation*) i ireverzibilna elektroporacija (IRE, prema engl. *irreversible electroporation*) su s druge strane tehnologije koje su se nedavno razvile te se intenzivno istražuju. RFA je ablacijska metoda koja se temelji na međudjelovanju tkiva i visokofrekventne izmjenične struje frekvencije 150 – 1000 kHz koja se u tumor dovodi elektrodom[9]. Električna struja uzrokuje vibriranje molekula vode u tkivu, što dovodi do porasta temperature i koagulacijske nekroze. Denaturacija proteina, gubitak funkcije enzima, uništenje stanične membrane i citoplazme dovodi do uništenja stanica[10]. RFA dovodi do potpune ablacije kod tumora manjih od 3 cm, dok su rezultati značajno lošiji za tumore veće od 5 cm (25%). Šansa za preživljenje bez povrata bolesti (RFS, prema engl. *recurrence free survival*) značajno se smanjuje za tumore veće od 3,6 cm[11,12]. Prednosti RFA su minimalna invazivnost, smanjena bol i kraće vrijeme hospitalizacije, dok su nedostatci karbonizacija tkiva i tzv. „*heatsink*" efekt koji smanjuju veličinu ablacijske zone[13]. „*Heatsink*" efekt je pasivna odvodnja topline od izvora pomoću fluida, a to su u ljudskom tijelu krv i urin, što znači da se smanjuje učinak ablacije tumora koji su smješteni blizu kanalnog sustava bubrega ili velikih krvnih žila[14]. MWA se temelji na emisiji elektromagnetskih valova valne duljine od 915 MHz do 2,45 GHz, koji kao i kod RFA dovode do vibracija molekula vode u tkivu, što uzrokuje porast temperature i koagulacijsku nekrozu[15]. MWA posjeduje sve dobrobiti ablacijskih metoda kao i RFA, ali pruža i nekoliko prednosti: postiže se viša temperatura, moguće je učiniti ablaciju većeg volumena tumora, ablacija se provodi brže, može se primijeniti više aplikatora istovremeno, manji je učinak „*heatsink*" efekta te je manja periproceduralna bol[15], što omogućuje provođenje zahvata u lokalnoj anesteziji uz analgosedaciju.

Materijali i metode

U ovo retrospektivno istraživanje uključeni su uzastopni bolesnici s malim tumorima bubrega liječeni s RFA ili MWA u Kliničkom bolničkom centru Zagreb od siječnja 2017. godine do kolovoza 2019. godine. Radiološka obrada je ključna za planiranje zahvata, CT ili MRI uz primjenu kontrastnog sredstva neophodni su za procjenu odnosa tumora prema susjednim organima i planiranje sigurnog puta elektrode ili antene. Kod svih bolesnika učinjeno je R.E.N.A.L. nefrometrijsko stupnjevanje tumora bubrega[16] te adekvatna preoperativna anesteziološka obrada. Bolesnici su hospitalizirani u Klinici za urologiju jedan dan prije ili na dan zahvata, a sam zahvat ablacije učinjen je u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju u općoj ili lokalnoj anesteziji uz analgosedaciju pod kontrolom CT-a (Somatom Definition AS+ 128, Siemens, Erlangen, Njemačka). Biopsija tumora je učinjena prije ablacije: kao zaseban zahvat ili u istom aktu, neposredno prije ablacije. Radiofrekventna energija se u tumorsko tkivo dovodi jednom elektrodom Starburst® SemiFlex (Angiodynamics, New York, SAD) koja izgleda kao igla koja se rastvori poput obrnutog kišobrana (slika 1.). Kod svih bolesnika liječenih s RFA korišten je prepogramirani protokol ablacije u trajanju 9 minuta s ciljnom temperaturom 105°C generatora Sunbrust XL 1500® (Angiodynamics, New York, SAD) i Intelli Flow pumpom za perfuziju. Ablaciju je moguće ponoviti nakon repozicioniranja elektrode u slučaju većih tumora ili ovisno o obliku tumora. Za MWA je korišten Emprint™ ablacijski sustav s Thermosphere™ tehnologijom, s jednom antenom i maksimalnom izlaznom snagom od 100 W, a duljina ablacije je određena željenom veličinom ablacijske zone, odnosno veličinom tumora. Kod slučajeva kada postoji blizak odnos tumora i okolnih osjetljivih struktura (poput crijeva ili neuralnih struktura) koristi se hidrodisekcija (instilacija otopine 5-postotne glukoze u svrhu odmicanja struktura) kako bi se osjetljive strukture udaljile od



Slika 1. Nativni CT pregled za vrijeme RFA pokazuje elektrodu uvedenu u tumor desnog bubrega.
Figure 1. Native CT examination during RFA procedure showing electrode positioned inside the right renal tumor.

Tablica 1. Osnovni demografski podatci
Table 1. Basic demographic data

Broj bolesnika /Number of patients	N=31
Prosječna dob /Average age	70,2 godina/years (raspon/range: 54 – 85)
Spol/Sex	Muško/Male – N=21 Žensko/Female – N=10
Solitarni bubreg /Solitary kidney	N=11
Komorbiditeti /Comorbidities	Srčanožilne bolesti /Cardiovascular diseases N=26 (Značajne kardiovaskularne bolesti /Significant cardiovascular diseases N=13) Kronična bubrežna bolest /Chronic kidney disease N=12 Šećerna bolest/Diabetes mellitus N=8 Druge maligne bolesti /Other malignancies N=7

Tablica 2. Osnovne karakteristike tumora
Table 2. Basic tumor characteristics

Ukupni broj tumora /Total number of tumors	N=32
Prosječni promjer tumora /Average tumor diameter	2,4 cm (raspon/range: 1,1 – 3,6 cm)
Lateralizacija/Side	Lijevo/left N=19 Desno/right N=13
Morfologija/Morphology	Egzofitičan/exophytic N=20 Endofitičan/endophytic N=10 Lokalni recidiv nakon radikalne nefrektomije /Local tumor recurrence after radical nephrectomy N=2
R.E.N.A.L. ocjena tumora /R.E.N.A.L. score	Medijan/Median 6 (raspon/range: 4 – 10) Niska kompleksnost /Low complexity (R.E.N.A.L. 4–6) N=19 (63,4%) Srednja kompleksnost /Intermediate complexity (R.E.N.A.L. 7–9) N=10 (33,3%) Visoka kompleksnost /High complexity (R.E.N.A.L. 10–12) N=1 (3,3%)
Biopsija tumora /Tumor biopsy	Zasebno prije ablacije /Prior to ablation N=4 Intraoperativno /During ablation N=28
Rezultat patohistološke analize /Pathology report	Svijetlostanični karcinom bubrežnih stanica/Clear cell renal carcinoma N=22 (68,8%) Onkocitom/Oncocytoma N=7 (21,9%) Liposarkom/Liposarcoma N=1 (3,1%) Angiomiolipom /Angiomyolipoma N=1 (3,1%) Bez malignog tumora /No malignant tumor N=1 (3,1%)

zone ablacije. Pacijent se nakon zahvata vraća u Kliniku za urologiju na postoperativni oporavak. Otpust je najčešće prvoga ili drugoga postoperativnog dana. Prva radiološka kontrola provodi se za tri mjeseca CT-om prema višefaznom protokolu, kada se provjerava učinak ablacije. Potom slijede kontrole 6 i 12 mjeseci postoperativno te nakon toga jednom godišnje, CT-om ili ultrazvukom. Učinjena je analiza osnovnih demografskih podataka, parametara tumora bubrega i komorbiditeta. Bolesnici su redovito praćeni prema protokolu te je utvrđeno ukupno preživljenje (OS, prema engl. *overall-survival*), tumor specifično preživljenje (CSS, prema engl. *cancer specific survival*) i učinak terapije. Podatci su statistički obrađeni pomoću programa MS Excel[17].

Rezultati

Ablacija malih tumora bubrega učinjena je kod 31 pacijenta. Osnovni demografski podatci pacijenata i komorbiditeti prikazani su u tablici 1., a karakteristike tumora u tablici 2. Učinjeno je 34 zahvata od čega je 27 bilo RFA, a 7 MWA. Prosječno vrijeme trajanja RFA procedure bilo je 9,6 minuta (raspon od 9 do 18 minuta) te su svi zahvati napravljeni dok je bolesnik bio u općoj anesteziji. S druge strane, prosječno vrijeme trajanja MWA procedure bilo je 4,9 minuta (raspon od 2,5 do 9 minuta), s time da su 3 zahvata napravljena dok je bolesnik bio u općoj anesteziji, a 4 zahvata u lokalnoj anesteziji uz analgosedaciju. Jedan ispitanik liječen je zbog dva sinkrona tumora na istom bubregu za koje je patohistološki utvrđeno kako se radi o onkocitomima. Kod dvaju bolesnika učinjena je ablacija recidiva u loži ranije nefrektomije, a kod 11 bolesnika učinjena je ablacija tumora na solitarnom bubregu. Prosječno vrijeme hospitalizacije bilo je 1,9 dana (raspon od 1 do 7 dana). Nije bilo nikakvih značajnijih komplikacija osim četiri Clavien-Dindo gradus 2 komplikacije: urtikarija, retencija urina i dva perirenalna hematoma koji su konzervativno liječeni. Prosječno vrijeme praćenja bolesnika je 14,5 mjeseci (raspon od 3 do 33 mjeseca), a kod jednoga je bolesnika praćenje prekinuto. Ukupno jednogodišnje OS je bilo 100%, isto kao i jednogodišnje CSS koje je također bilo 100%. Jedan je od ispitanika u razdoblju promatranja umro od komplikacija komorbiditeta (leukemija) 17 mjeseci nakon zahvata. Kod četvoro ispitanika (12,9%) utvrđen je rezidualni tumor, kod troje nakon RFA i jednog nakon MWA. Troje bolesnika je liječeno ponovnom ablacijom, jedan pomoću RFA i dva MWA te je u daljnjem praćenju utvrđen uspjeh ponovnog zahvata. Kod jednog bolesnika učinjena je radikalna nefrektomija.

Rasprava

Prikazali smo seriju bolesnika s malim tumorima bubrega liječenih ablacijskim metodama koji imaju odlično jednogodišnje OS i CSS uz minimalne komplikacije. Indikacija za ablaciju postavlja se na temelju radiološke dijagnoze malog tumora bubrega kod bole-

snika koji zbog komorbiditeta ili dobi nisu pogodni za operativno liječenje. RFA je najčešće korištena ablacijska metoda koja je i najviše istraživana[9]. Dugoročni su rezultati po pitanju onkoloških ishoda vrlo dobri te objavljene serije izvještavaju o petogodišnjem CSS od 97 do 99%, petogodišnjem RFS od 88 do 98% i petogodišnjem OS od 66 do 97%[18–21]. Za MWA u ovome trenutku još nema dugoročnih rezultata kao za RFA, ali su kratkoročni rezultati retrospektivnih serija tijekom medijana praćenja od oko dvije godine obećavajući – RFS od 87,9 do 97%, CSS od 97 do 100% te OS od 80,6 do 97%[22]. Kod većine pacijenata u ovoj seriji učinjena je RFA tumora, budući da je na početku serije to bila jedina dostupna ablacijska tehnologija u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, dok je MWA postala dostupna početkom 2019. godine, kada je zbog brzine postupka, manje proceduralne boli te manje osjetljivosti na „*heatsink*" efekt postala glavni izbor za ablaciju tumora bubrega. Rezultati patohistološke analize iz naše serije (tablica 2.) utvrdili su zloćudnu promjenu u 71,9% slučajeva, što je u skladu s patologijom malih tumora bubrega[5]. Osim onkoloških rezultata, potrebno je razmotriti i funkcionalne ishode liječenja. Prednosti ablacijskih metoda su minimalno invazivan pristup i očuvanje bubrežne funkcije. Poznato je kako 22% bolesnika s tumorom bubrega unatoč urednim vrijednostima kreatinina ima lošu bubrežnu funkciju te se taj udio povećava na 40% kod bolesnika koji su stariji od 70 godina[23]. Za ablacijske metode se pokazalo kako dugoročno u manjoj mjeri utječu na smanjenje bubrežne funkcije u usporedbi s kirurškim metodama – radikalnom i parcijalnom nefrektomijom[24]. Iako su ablacijske metode izrazito popularne u svijetu, do sada nije provedeno niti jedno visoko kvalitetno randomizirano kontrolirano istraživanje koje bi usporedilo onkološku učinkovitost ovih metoda s parcijalnom nefrektomijom – zlatnim standardom liječenja T1a tumora bubrega. Upravo zbog toga postoji određena doza opreza kod korištenja ovih metoda. Unatoč tomu, ima autora koji smatraju kako je ablacija dovoljno dobra alternativa parcijalnoj nefrektomiji, kao što su Ma Y i suradnici, koji su u svojoj seriji ablacija kod bolesnika koji nisu stari i nemaju značajnih komorbiditeta postigli dugoročni rezultat bez recidiva od 94%[25]. Također, ASCO smjernice smatraju ablaciju opcijom za sve bolesnike s malim tumorima bubrega ako se pouzdano može postići kompletna ablacija[26]. Kada se uspoređuju ablacijske metode s parcijalnom nefrektomijom, utvrđen je viši postotak recidiva kod ablacijskih metoda, međutim i ti se recidivi mogu uspješno tretirati ponovnom ablacijom[27]. Potrebno je istaknuti kako se ipak najbolji rezultati ablacije postižu kod tumora do 3 cm u promjeru, dok se iznad te vrijednosti povećava postotak recidiva[28]. S obzirom na složenost tehnologije ablacijskih sustava, u rijetkim slučajevima može doći do tehničkog neuspjeha zahvata, što rezultira rezidualnim tumorom. Tehnički neuspjeh u većoj seriji Atwell i suradnika opisuje se u 1,1% slučajeva[18]. U našoj seriji utvrdili smo rezidualni tumor kod 12,9% ispitanika, od čega se jedan slučaj može pripisati tehničkom neuspjehu procedure, a ostala tri kombinaciji veličine tumora (tumori veći od 3 cm) te blizini velikim krvnim žilama i kanalnom sustavu (više R.E.N.A.L. stupnjevanje) čime dolazi do „*heatsink*" efekta, što je istaknuti faktor smanjenja učinka ablacije[14]. Ne postoji jedinstveni stav kojom metodom tretirati rezidualni tumor te u obzir dolaze tri opcije: aktivni nadzor, ponovna ablacija i kirurško liječenje[29,30], pa se terapija prilagođava osobinama bolesnika, tumora i tehničkim mogućnostima. Tri od četiri rezidualna tumora u našoj seriji uspješno su ponovno liječena ablacijskom metodom, a samo je kod jednog učinjena nefrektomija. Taj pacijent je inicijalno bio upućen na ablaciju zbog kronične bubrežne bolesti i komorbiditeta, tumor je bio promjera 3,6 cm i prema R.E.N.A.L. stupnjevanju ocjene 10a, a biopsija je pokazala da se radi o svijetlostaničnom karcinomu bubrega. Temeljem tih razloga nakon utvrđivanja rezidue tumora postavljena je sumnja u uspjeh ponovnog postupka ablacije te je učinjena radikalna nefrektomija. Sve bitne svjetske smjernice za liječenje tumora bubrega ablacijom preporučuju biopsiju tumora[7,8,26]. Postoji teoretska šansa „sijanja" tumorskih stanica duž biopsijskog kanala kod manje od 1 na 10.000 zahvata kada se ne koristi koaksijalna igla prilikom biopsije[31]. Budući da mi uvijek koristimo koaksijalnu iglu, taj rizik je zanemariv. U našoj seriji (tablica 2.) biopsija tumora je kod 27 bolesnika učinjena u sklopu zahvata, a samo je kod 4 bolesnika prvo učinjena biopsija, a ablacija nakon dospijeća patohistološke analize, jer se radilo o svijetlostaničnom karcinomu bubrega. Iako se smjernice ne izjašnjavaju o optimalnom vremenu izvođenja biopsije, Tsang Mui Chung i suradnici utvrdili su kako prethodno učinjena biopsija u samo 2,2% slučajeva odlaže indikaciju za ablaciju kod radiološki jasnih tumora bubrega i zaključili su kako nema jasne koristi od prethodne biopsije[32]. Naša serija relativno malog broja bolesnika nije imala niti jednu značajnu komplikaciju, a svi bolesnici hospitalizirani su vrlo kratko, čime se financijski opravdava relativno skupi zahvat koji uključuje potrošni materijal elektrode. Na temelju naših iskustava možemo istaknuti koje su prednosti pojedinih metoda. RFA je već dulje vrijeme prisutna, etablirana je, ima dugoročne rezultate, ali sâm zahvat traje dulje i manje je uspješan za tumore veće od 3 cm. MWA je, s druge strane, novija tehnologija koja je skuplja, ali su glavne prednosti što kratko traje, može se izvesti u lokalnoj anesteziji uz analgosedaciju te uspješno ablira i tumore veće od 3 cm. Koju god tehniku izabrali, obvezno treba napraviti biopsiju tvorbe, a temeljem smjernica Europskoga urološkog društva ablaciju se preporučuje koristiti kod starijih bolesnika i bolesnika s komorbiditetima[8]. Moderno liječenje karcinoma bubrega zahtijeva multidisciplinarni pristup zbog brzog razvoja i kirurške tehnike i novih tehnologija, a i naprednih metoda onkološkog liječenja. Bitna

je kvalitetna suradnja urologa, intervencijskog radiologa i onkologa jer samo tako možemo dobiti najbolje rezultate liječenja.

Zaključak

Zbog niskog mortaliteta i odličnih rezultata, kirurški zahvat – parcijalna nefrektomija i dalje predstavlja terapiju izbora u liječenju malih tumora bubrega. Međutim, s obzirom na različiti maligni potencijal malih tumora bubrega te komorbiditete bolesnika, primjenjuju se i ablacijske metode. One imaju nisku stopu komplikacija, mogu se izvesti bez opće anestezije, manje utječu na bubrežnu funkciju i u velikog postotka bolesnika dovode do izlječenja malih tumora bubrega. Upravo zbog toga predstavljaju terapiju izbora kod bolesnika koji nisu podobni za kirurški zahvat. U liječenju bolesnika s malim tumorima bubrega ključan je multidisciplinarni pristup i timski rad kako bi im se mogla ponuditi indvidualizirana terapija.

LITERATURA

1. *Capitanio U, Bensalah K, Bex A i sur.* Epidemiology of Renal cell carcinoma. Eur Urol 2019;75(1):74–84.
2. *Patel HD, Gupta M, Joice GA i sur.* Clinical Stage Migration and Survival for Renal Cell Carcinoma in the United States. Eur Urol Oncol 2019;2(4):343-348.
3. *Gill IS, Aron M, Gervais DA, Jewett MA.* Clinical practice. Small renal mass. N Engl J Med 2010;362(7):624–34.
4. *Amin MB, Gress MD, Meyer Vega LR, Edge SB.* AJCC Cancer Staging Manual. 8. izd. Amin MB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Compton CC, ur. American College of Surgeons; 2018, str. 1049.
5. *Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P i sur.* Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. Urology 2006;68(4):737–40.
6. *Wein AL, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA.* Campbell-Walsh urology. 11. izd. Philadelphia: Elsevier; 2016, str. 4168.
7. *Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME i sur.* Renal Mass and Localized Renal Cancer: AUA Guideline. J Urol 2017;198(3): 520–529.
8. *Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K i sur.* EAU guidelines on Renal Cell Cancer. 2019. Dostupno na: https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma. Pristupljeno: 1. 12. 2019.
9. *Lui KW, Gervais DA, Arellano RA, Mueller PR.* Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. Clin Radiol 2003;58:905–13.
10. *Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR.* Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. AJR Am J Roentgenol 2000;174:323–31.
11. *Gervais DA, McGovern FJ, Arellano RS, McDougal WS, Mueller PR.* Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. Part 1. Indications, results, and role inpatient management over a 6-year period and ablation of 100 tumors. AJR Am J Roentgenol 2005;185:64–71.
12. *Zagoria RJ, Hawkins AD, Clark PE i sur.* Percutaneous CT-guided radiofrequency ablation of renal neoplasms: factors influencing success. AJR Am J Roentgenol 2004;183(1):201–7.
13. *Tatli S, Tapan U, Morrison PR, Silverman SG.* Radiofrequency ablation: technique and clinical applications. Diagn Interv Radiol 2012;18(508–516):508.
14. *Al-Alem I, Pillai K, Akhter J, Chua TC, Morris DL.* Heatsink phenomenon of bipolar and monopolar radiofrequency ablation observed using polypropylene tubes for vessel simulation. Surg Innov 2014;21(3):269–76.
15. *Carrafiello G, Laganà D, Mangini M i sur.* Microwave tumors ablation: principles, clinical applications and review of preliminary experiences. Int J Surg 2008;5(Suppl 1):S65–S9.
16. *Kutikov A, Uzzo RG.* The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. J Urol 2009;182(3):844–53.
17. *Microsoft Corporation.* Microsoft Excel 365 [Internet]. 2020. Dostupno na: https://https://www.microsoft.com/hr-hr/microsoft-365/excel. Pristupljeno: 9. 6. 2020.
18. *Atwell TD, Schmit GD, Boorjian SA i sur.* Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. AJR Am J Roentgenol 2013;200(2):461–6.
19. *Olweny EO, Park SK, Tan YK, Best SL, Trimmer C, Cadeddu JA.* Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy in patients with solitary clinical T1a renal cell carcinoma: comparable oncologic outcomes at a minimum of 5 years of follow-up. Eur Urol 2012;61(6):1156–61.
20. *Psutka SP, Feldman AS, McDougal WS, McGovern FJ, Mueller P, Gervais DA.* Long-term oncologic outcomes after radiofrequency ablation for T1 renal cell carcinoma. Eur Urol 2013; 63(3):486–92.
21. *Zagoria RJ, Pettus JA, Rogers M, Werle DM, Childs D, Leyendecker JR.* Long-term outcomes after percutaneous radiofrequency ablation for renal cell carcinoma. Urology 2011;77(6): 1393–7.
22. *Johnson BA, Cadeddu JA.* Current opinion in urology 2017: focal therapy of small renal lesions. Curr Opin Urol 2018;28 (2):166–71.
23. *Canter D, Kutikow A, Sirohi M i sur.* Prevalence of baseline chronic kidney disease in patients presenting with solid renal tumors. Urology 2011;77(4):781–5.
24. *Lucas SM, Stern JM, Adibi M, Zeltser IS, Cadeddu JA, Raj GV.* Renal function outcomes in patients treated for renal masses smaller than 4 cm by ablative and extirpative techniques. J Urol 2008;179(1):75–9.
25. *Ma Y, Bedir S, Cadeddu JA, Gahan JC.* Long-term outcomes in healthy adults after radiofrequency ablation of T1a renal tumors. Br J Urol Int 2014;113(1):51–5.
26. *Finelli A, Ismaila N, Bro B i sur.* Management of Small Renal Masses: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J ClinOncol 2017;35(6):668–80.
27. *Salagierski M, Wojciechowska A, Zając K i sur.* Young Academic Urologists Kidney Cancer Working Group of the European Urological Association. The Role of Ablation and Minimally Invasive Techniques in the Management of Small Renal Masses. Eur Urol Oncol 2018;1(5):395–402.
28. *Best SL, Park SK, Youssef RF i sur.* Long-term outcomes of renal tumor radiofrequency ablation stratified by tumor diameter: size matters. J Urol 2012;187(4):1183–9.
29. *Cross BW, Parker DC, Cookson MS.* Salvage Surgery After Renal Mass Ablation. Urol Clin North Am 2017;44(2): 305–12.
30. *Breda A, Anterasian C, Belldegrun A.* Management and outcomes of tumor recurrence after focal ablation renal therapy. J Endourol 2010;24(5):749–52.
31. *Chang DT, Sur H, Lozinskiy M, Wallace DM.* Needle tract seeding following percutaneous biopsy of renal cell carcinoma. Korean J Urol 2015;56(9):666–9.
32. *Tsang Mui Chung MS, Maxwell AW, Wang LJ, Mayo-Smith WW, Dupuy DE.* Should Renal Mass Biopsy Be Performed prior to or Concomitantly with Thermal Ablation? J Vasc Interv Radiol 2018 Sep;29(9):1240–1244.

Liječ Vjesn 2021;143:6–13
https://doi.org/10.26800/LV-143-1-2-2

Izvorni rad | Original article

Uloga citologije u otkrivanju preinvazivnih i invazivnih promjena stidnice ovisno o načinu uzimanja uzorka

The role of cytology in the detection of preinvasive and invasive vulvar changes depending of the sampling method

Ana Barišić[1]✉, Joško Zekan[2], Vesna Mahovlić[1], Lada Škopljanac-Mačina[1], Sanda Rajhvajn[1], Danijela Jurič[1], Helena Lovrić[2], Joško Lešin[2], Damir Babić[1]

[1] Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Klinika za ženske bolesti i porode, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

Deskriptori
TUMORI STIDNICE – patologija; STIDNICA – citologija, patologija; INTRAEPITELNE PROMJENE PLOČASTOG EPITELA – patologija; KARCINOM PLOČASTOG EPITELA – patologija; PREKANCEROZNE PROMJENE – patologija; OBRISAK RODNICE – metode; CITOLOŠKE TEHNIKE

SAŽETAK. *Cilj:* Eksfolijativna citologija stidnice kao neinvazivna metoda koristi se u dijagnostici i praćenju promjena na stidnici, osobito onih kod kojih nije indicirana biopsija. Dosad se tradicionalno obrisak uzimao špatulom te su citološki uzorci često bili slabo celularni. Kako bi se poboljšala celularnost uveden je postupak uzimanja endocervikalnom četkicom. *Materijali i metode:* U retrospektivnoj studiji obuhvaćeno je 1866 uzoraka sa stidnice uzetih u razdoblju od 1. srpnja 2011. do 31. prosinca 2013. Analizirana je primjerenost uzoraka kao i omjer nalaza atipičnih pločastih stanica (ASC) prema nalazu pločaste intraepitelne lezije ili karcinoma (SIL+), ovisno o ambulanti u kojoj je uzorak uzet, te citohistološka korelacija. *Rezultati:* U onkološkoj ambulanti specijaliziranoj za bolesti stidnice u kojoj je većina uzoraka uzimana četkicom bilo je najmanje neprimjerenih uzoraka zbog oskudnosti (3,4%), kao i zadovoljavajućih, ali oskudnih uzoraka (5,6%), a najviše ovakvih uzoraka bilo je u ginekološkim ambulantama primarne zdravstvene zaštite (13,7% odnosno 25,3%) u kojima su obrisci uglavnom uzimani na tradicionalan način – špatulom. Usporedili smo omjer ASC:SIL+ nalaza kod potpuno zadovoljavajućih nalaza ovisno o ambulanti u kojoj su uzeti uzorci: u ambulanti specijaliziranoj za bolesti stidnice bio je 2,6:1, u ostalim onkološkim ambulantama 1,9:1, u ostalim ambulantama klinike 3,5:1, dok je u ambulantama primarne ginekologije bio 2,3:1. Kod zadovoljavajućih, ali oskudnih nalaza ovaj omjer ASC:SIL+ varirao je od 5:1 do 11:0 ovisno o ambulanti u kojoj su uzorci uzeti. Citohistološka korelacija 159 slučajeva pokazala je visoku osjetljivost u otkrivanju preinvazivnih (94,1%) i invazivnih (100,0%) promjena, ali nisku specifičnost (35,4%). *Zaključak:* Uzorci sa stidnice uzeti endocervikalnom četkicom značajno su celularniji od uzoraka uzetih špatulom i time bolji za citološku analizu te je manji omjer ASC:SIL+ nalaza. Citološka analiza uzoraka sa stidnice ne može zamijeniti biopsiju, ali kod klinički nejasnih lezija može pomoći u postavljanju indikacije za daljnji postupak, kao i u praćenju bolesnica s potvrđenom bolesti.

Descriptors
VULVAR NEOPLASMS – pathology; VULVA – cytology, pathology; SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESIONS – pathology; CARCINOMA, SQUAMOUS CELL – pathology; PRECANCEROUS CONDITIONS – pathology; VAGINAL SMEARS – instrumentation, methods; CYTOLOGICAL TECHNIQUES

SUMMARY. *Aim:* Exfoliative cytology of vulvar samples is used in diagnostics and follow up of vulvar changes, especially those in which biopsy is not indicated. Traditionally, samples were taken by spatula and the cellularity of the samples was low. To improve cellularity, taking samples by endocervical brush was introduced. *Material and methods:* In the retrospective study 1866 vulvar samples taken in the period from July 1, 2011 to December 31, 2013 were analyzed. Cellularity of the samples, as well as the atypical squamous cells (ASC) to squamous intraepithelial lesion or carcinoma (SIL+) ratio, and the cytohistologic correlation were analyzed. *Results:* In the vulvar disease specialized unit most samples were taken by endocervical brush, and the less unsatisfactory because of scantness samples (3.4%), as well as the satisfactory but scant samples (5.6%) were detected; the highest proportion of scant samples was detected in the outpatient gynaecology services(13.7% and 25.3%) where samples were taken traditionally by spatula. ASC:SIL+ ratio within fully satisfactory samples was the lowest in the other oncologic units(1.9:1), in the vulvar disease unit it was 2.6:1, in other clinic units it was 3.5:1, while in the outpatient gynaecology services it was 2.3:1. In the group of satisfactory but scant samples the ratio ASC:SIL+ was ranging from 5: 1 to 11:0 depending of the infirmary in which the samples were taken. Cytohistologic correlation in 159 cases was high in the detection of the preinvasive (94.1%) and invasive (100.0%) lesions, but with low specificity(35.4%). *Conclusion:* Vulvar samples taken by endocervical brush are significantly more cellular than the spatula taken samples, and cytologic interpretation of these samples is more adequate with lower ASC:SIL ratio. Cytologic vulvar samples cannot replace biopsy, but can be helpful in the patients with indistinctive lesions, or in controlling patients with confirmed disease.

Karcinom stidnice je rijetka bolest i čini svega 5% tumora ženskoga spolnog sustava, a u 90% slučajeva radi se o pločastom karcinomu[1,2,3]. U Hrvatskoj je u 2005. godini kod 68 žena otkriven karcinom stidnice[4]. Najmlađa bolesnica bila je u dobnoj skupini od 30 do 34 godine, 4,9% (3/61) ih je bilo mlađe od 50 godina,

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. Ana Barišić, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-1419-6967
Odjel za ginekološku citologiju, Klinički zavod za patologiju i citologiju,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Petrova 13, 10000 Zagreb;
e-pošta: ana.ana.barisic@gmail.com

Primljeno 28. rujna 2020., prihvaćeno 13. listopada 2020.

dok je 74,1% (43/58) bilo starije od 70 godina[4]. Podatci za 2013. godinu zabrinjavaju, ne samo zbog većeg broja slučajeva (N=89), nego i zbog većeg udjela žena mlađih od 50 godina (5,6%; 5/89), dok je starijih od 70 godina bilo značajno manje (60,7%; 54/89)[5]. Prema najnovijim podatcima broj novooboljelih u 2016. godini je sličan (N=91), s povećanjem udjela žena mlađih od 50 godina (7,7%; 7/91)[6]. Unatoč dostupnoj lokalizaciji ova bolest ima lošu prognozu, jer se bolesnice često jave liječniku tek u uznapredovaloj fazi bolesti[1]. Ako je bolest rano dijagnosticirana, bolesnice se uspješno liječe, a preživljenje je 90% ako nisu zahvaćeni limfni čvorovi[1]. Važno je prepoznati ovu bolest u što ranijem stadiju, jer ne postoji standardizirani test probira poput vaginalno-cervikalno-endocervikalnog (VCE) obriska za otkrivanje patoloških promjena na vratu maternice[1,2,3]. Otkrivanje prisutnosti humanog papilloma virusa (HPV) visokog rizika (hrHPV) na ovoj lokalizaciji također je od manje vrijednosti nego na vratu maternice, jer karcinom stidnice ne mora biti povezan s ovom infekcijom[1,2,3]. Uz pažljiv klinički pregled, citološki uzorak može pomoći u otkrivanju ovih promjena, ali ne može zamijeniti biopsiju[2,3]. Citološki kriteriji slični su kao i za istovrsne promjene na vratu maternice, premda je dobro diferencirane maligne stanice karcinoma pločastih stanica ponekad teško razlikovati od benignih pločastih stanica[2,3,7]. Orožnjeli sloj može prekrivati maligne stanice pa ih ponekad ne nalazimo u citološkom obrisku sa stidnice[2,3,7].

Intraepitelne promjene pločastog epitela stidnice tijekom zadnjih petnaestak godina dvaput su patohistološki značajno reklasificirane [8,9,10,11]. Tradicionalno su bile definirane kao poremećaj sazrijevanja i stratifikacije pločastog epitela i dijelile su se, sukladno promjenama na vratu maternice, u tri stupnja vulvarne intraepitelne neoplazije (VIN): VIN1, VIN2 i VIN3[8]. Prema terminologiji ISSVD (engl. *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease*) iz 2004. godine, kategorija VIN1 (ravni kondilom) je ukinuta zbog loše reproducibilnosti patohistološke dijagnoze (podudarnost 5%), a najčešće predstavlja prolaznu infekciju HPV-om, dok se VIN2 i VIN3 objedinjuju u jedinstvenu kategoriju VIN koja se dijeli na uobičajeni (boveoidni, engl. *usual* – uVIN) i diferencirani (simplex, engl. *differentiated* – dVIN) tip[9,10,11].

Uobičajeni VIN (uVIN) često je povezan s HPV infekcijom, javlja se u mlađih žena, a procjenjuje se da je progresija u karcinom manja od 10%. Multicentričnost je povezana s dobi te je u skupini žena od 20 do 34 godine prisutna u 59% slučajeva, odnosno 10% kod žena starijih od 50 godina[11,12]. U lokaliziranju ovih promjena može se koristiti Collinsov test vitalnog bojenja epitela: stidnica se premaže 2-postotnom otopinom toluidinskog modrila, nakon 2–3 minute ispere se višak boje s 3-postotnom octenom kiselinom te se obriše suhim tupferom. Test se temelji na osobini epidermisa da u slučaju parakeratoze i/ili diskeratoze zadrži nanesenu plavu boju[13]. Citološki kriteriji uVIN-a oslanjaju se na kriterije obriska vrata maternice, iako su manje pouzdani[2,3,7,14].

Diferencirani VIN (dVIN) ili VIN simplex je rijetka promjena (manje od 2–5% svih VIN-ova), obično se javlja kao solitarna promjena kod starijih žena, nije povezan s HPV infekcijom, češće progredira u karcinom nego uVIN, a u 80% slučajeva nalazi se u blizini invazivnog karcinoma[9,12,15]. Collinsov test se ne preporučuje za lociranje ovih promjena[9,12,15]. Citološki kriteriji za ove promjene nisu jasno definirani[2,3,7], dok neki autori navode prisutnost pojedinačnih velikih atipičnih stanica s ekscentričnom jezgrom i istaknutim nukleolom, bez koilocitoze[14].

Prema najnovijem nazivlju za pločaste promjene donjega anogenitalnog trakta (engl. *Lower Anogenital Squamous Terminology* – LAST), promjene na stidnici vezane uz HPV infekciju dijele se na intraepitelnu leziju niskog stupnja (engl. *low-grade squamous intraepithelial lesion* – LSIL) odnosno tradicionalni VIN1, intraepitelnu leziju visokog stupnja (engl. *high-grade squamous intraepithelial lesion* – HSIL) odnosno tradicionalni VIN2/VIN3 (uVIN), te dVIN (VIN simplex) koji nije povezan s HPV infekcijom[16,17].

Neneoplastične bolesti stidnice uključuju *lichen sclerosus* i druge dermatoze, a citološki kriteriji za prepoznavanje ovih promjena nisu dobro definirani. U obriscima sa stidnice mogu se naći anuklearne skvame i parakeratotične stanice, dok stanice pločastog epitela mogu biti reaktivno promijenjene s blagim povećanjem jezgre, ali obično bez značajnih atipija[2].

Za razliku od citoloških uzoraka vrata maternice, gdje se citologija koristi kao primarni probir za otkrivanje preinvazivnih i invazivnih promjena, citološka analiza uzorka sa stidnice je ciljana pretraga[2,3,18,19]. Najčešće indikacije su subjektivni simptomi (svrbež, bol), klinički vidljive promjene, postojanje cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN), dokazana infekcija HPV-om koja je često multicentrična i praćenje bolesnica s histološki potvrđenim promjenama na stidnici[2,3,18,19]. Eksfolijativna citologija stidnice može dati korisne podatke o vrsti lezije bez veće neugodnosti za bolesnicu, ali ne može zamijeniti biopsiju koja je zlatni standard dijagnostike[1,2,3,7,18,19].

Dobro uzet citološki uzorak sa stidnice omogućuje dobru primjerenost uzorka, što je preduvjet za pouzdanost citološkog nalaza[19,20,21]. Opisani su različiti načini uzimanja uzoraka za citološku analizu[2,3,18,21]. Drvenom ili metalnom špatulom namočenom u fiziološku otopinu ili direktnim dodirom stakalca na promjenu (osobito kod ulceriranih promjena) dobiveni materijali često su slabo celularni i s mnogo skvama (hiperkeratoza) jer višeslojni pločasti epitel stidnice orožnjava pa površinski slojevi mogu prikriti dublje

promjene[2,18] te ih neki autori ne preporučuju[22]. Brisanjem promjene krpicom ili gazom namočenom u fiziološku otopinu skida se površinski keratinizirani sloj i smanjuje efekt sušenja uzorka na zraku te se dobivaju kvalitetniji uzorci[2,3,7]. Skarifikacijom (koristeći skalpel, rub stakalca ili neki drugi instrument) ili još bolje sekundarnom skarifikacijom (stidnica se prethodno obriše tkaninom natopljenom u fiziološkoj otopini, čime se ukloni gornji orožnjeli sloj), mogu se dobiti celularniji razmazi[7,20,21,23,24]. Neki autori preporučuju uzimanje uzorka četkicom (*cytobrush*) rotiranjem četkice preko stidnice, nakon čega se četkica stavi u kivetu s medijem, a uzorak se pripremi kao tekući uzorak[25]. Postoje i posebne četkice za uzimanje uzoraka sa stidnice, a preporuka je da se uzorak obradi kao tekućinski uzorak[14]. Bez obzira na način uzimanja, obrisak treba odmah fiksirati u 95-postotnom etanolu da se spriječi sušenje na zraku[21,23,26].

Citološki nalazi obriska sa stidnice izdaju se prema terminologiji jedinstvenog obrasca baziranog na „Bethesda" sistemu („Zagreb 2002", „Zagreb 2016"), koja se rabi uobičajeno za VCE obriske[19,21,27,28,29,30]. Kod uzoraka sa stidnice također se ocjenjuje primjerenost, bilježi prisutnost mikroorganizama, druge neneoplastične promjene, kao i opća podjela na negativne, na intraepitelnu ili invazivnu leziju te na abnormalne nalaze[27,28,29,30]. Celularnost uzoraka sa stidnice u literaturi uglavnom nije definirana te citolog po vlastitoj procjeni ocjenjuje celularnost uzorka[18,19,21], dok van den Einden i sur.[14] koriste svoju modifikaciju baziranu na Bethesda sistemu za primjerenost tekućinskih uzoraka (engl. *liquid based cytology* – LBC), premda treba naglasiti da je celularnost uzoraka uzetih špatulom daleko manja.

Abnormalne pločaste stanice dijele se, kao i na vratu maternice, na atipične skvamozne stanice (ASC), skvamoznu intraepitelnu leziju (SIL) te karcinom pločastih stanica[27,28,29,30]. Atipične skvamozne stanice – neodređenog značenja (ASC-US) predstavljaju citološku sumnju na LSIL, a preporuka je Collinsov test[13,18,19,26]. Pozitivan test nije specifičan, no negativan može s velikom sigurnošću isključiti prekancerozu uobičajenog tipa (uVIN) ili maligni proces, ali ne isključuje postojanje dVIN-a[12,18,19,26]. Nalaz atipične skvamozne stanice – ne može se isključiti HSIL (ASC-H) predstavlja citološku sumnju na VIN (HSIL ili dVIN) i preporuka je vulvoskopija i/ili Collinsov test[13,18,19,26]. Nalaz atipične skvamozne stanice – ne može se isključiti invazija (ASC-inv) zahtijeva hitnu patohistološku potvrdu[18,19]. SIL se dijele sukladno promjenama na vratu maternice te su uz Bethesda klasifikaciju uključene i starije klasifikacije za koje postoje citološki kriteriji za razlikovanje nalaza, a ove promjene zahtijevaju vulvoskopiju i/ili Collinsov test[13,18,19,26]. Citološki nalaz karcinoma pločastih stanica zahtijeva patohistološku potvrdu[18,19,26].

Materijali i metode

U svrhu dobivanja celularnijeg materijala uzoraka sa stidnice s ginekolozima – onkolozima u ambulanti specijaliziranoj za bolesti stidnice Klinike, a u kojoj se uzima najveći broj uzoraka sa stidnice, dogovorena je uporaba endocervikalne četkice za uzimanje uzoraka sa stidnice: nakon brisanja promjene tkaninom ili gazom natopljenom fiziološkom otopinom uzorak se uzme četkicom također natopljenom fiziološkom otopinom te razmaže po stakalcu i odmah fiksira u 95-postotnom etanolu. U ostalim onkološkim ambulantama manji dio uzoraka uziman je na ovaj način, dok je u ostalim ambulantama Klinike kao i u ambulantama primarne ginekologije uzorak sa stidnice i dalje uziman špatulom ili direktnim dodirom stakalca na promjenu.

Analizirani su citološki nalazi obrisaka sa stidnice u našem laboratoriju tijekom razdoblja od 1. srpnja 2011. do 31. prosinca 2013. Citološki nalazi izdavani su na uputnici za PAPA nalaz[27]. Korišteni su podatci iz Bolničkoga informatičkog sustava (BIS).

Citološki nalazi podijeljeni su u 4 skupine s obzirom na ambulante u kojima su uzeti: onkološka ambulanta specijalizirana za bolesti stidnice, ostale onkološke ambulante, ostale ambulante Klinike te ginekološke ambulante primarne zdravstvene zaštite.

S obzirom na primjerenost uzorka citološki nalazi su razvrstani u pet skupina: analizirani, ali zbog oskudnosti ne zadovoljavaju (preporučeno ponavljanje pretrage); nezadovoljavajući zbog drugih razloga (preporučeno ponavljanje pretrage); zadovoljavajući uz napomenu da su oskudni; zadovoljavajući uz neku drugu napomenu te potpuno zadovoljavajući (bez primjedbe o primjerenosti uzorka)[27,29]. Uzorci u kojima su nađene abnormalne stanice uvijek se smatraju zadovoljavajućima (bez obzira na primjerenost uzorka)[27,29], a citološko mišljenje i preporuka daju se samo za zadovoljavajuće uzorke.

Ovisno o ambulanti u kojoj je uzorak uzet, zadovoljavajući uzorci za interpretaciju razmatrani su s obzirom na potpuno zadovoljavajuće i oskudne. Osim toga, uspoređeni su omjeri nalaza ASC prema SIL-u i invazivnom karcinomu (ASC:SIL+) ovisno o ambulanti uzimanja.

U istom vremenskom razdoblju uspoređeni su patohistološki nalazi (uredan višeslojni pločasti epitel, neneoplastične bolesti stidnice: *lichen simplex* i *lichen sclerosus*, boveoidni VIN, VIN simplex i invazivni karcinom pločastih stanica) s poznatim citološkom nalazima u vremenskom razdoblju do 6 mjeseci prije uzimanja biopsije.

Za analizu podataka upotrijebljen je računalni program za tabličnu pohranu i obradu podataka *Microsoft Excel 2010*.

Rezultati

Primjerenost uzoraka

Najmanje neprimjerenih uzoraka zbog oskudnosti (3,4%), kao i zadovoljavajućih, ali oskudnih (5,6%), bilo je u onkološkoj ambulanti Klinike specijaliziranoj za bolesti stidnice, a najviše u ginekološkim ambulantama primarne zdravstvene zaštite (13,9% odnosno 25,3%). Potpuno zadovoljavajućih uzoraka bilo je najviše u onkološkoj ambulanti Klinike specijaliziranoj za bolesti stidnice (88,1%), a najmanje u ginekološkim ambulantama primarne zdravstvene zaštite (55,3%). (tablica 1.) Dvosmjernim Fisherovim egzaktnim testom ispitana je povezanost između uzoraka nezadovoljavajućih zbog oskudnosti i zadovoljavajućih uzoraka s obzirom na ambulantu u kojoj je uzorak uzet. Usporedbom ambulante za bolesti stidnice s ostalim ambulantama dobiveni su sljedeći rezultati: razlika nije bila signifikantna u usporedbi s ostalim onkološkim ambulantama (p=0,1891), dok je bila signifikantna u usporedbi s ostalim ambulantama Klinike (p=0,0056) i ginekološkim ambulantama primarne zdravstvene zaštite (p<0,00001). Usporedbom zadovoljavajućih, ali oskudnih uzoraka s potpuno zadovoljavajućim uzorcima bez primjedbi nađena je statistički značajna razlika između ambulante za bolesti stidnice i svih ostalih ambulanti (za sve slučajeve p<0,00001), kao i između ostalih onkoloških ambulanti i ginekoloških ambulanti primarne zdravstvene zaštite (p<0,00001), dok ostale usporedbe nisu bile statistički značajne.

Abnormalni citološki nalazi

U ambulanti Klinike specijaliziranoj za bolesti stidnice u skupini potpuno zadovoljavajućih nalaza abnormalnih uzoraka je bilo 26,5% (167/630). Omjer ASC:SIL+ bio je 2,6:1. Među zadovoljavajućim, ali oskudnim uzorcima bilo je 25% (10/40) abnormalnih nalaza i svi su bili u skupini ASC. (tablica 2.)

U ostalim onkološkim ambulantama u skupini potpuno zadovoljavajućih nalaza abnormalnih nalaza je bilo 40,6% (158/389), s omjerom ASC:SIL+ = 1,9:1. U skupini oskudnijih nalaza bilo je 37,9% (30/79) abnormalnih nalaza, s omjerom ASC:SIL+ = 5:1. (tablica 2.)

U ostalim ambulantama Klinike u skupini potpuno zadovoljavajućih nalaza abnormalnih nalaza je bilo 36,9% (41/111), s omjerom ASC:SIL+ = 3,5:1. U skupini oskudnijih nalaza bilo je 29,7% (11/37) abnormalnih nalaza, i svi su bili ASC. (tablica 2.)

U ginekološkim ambulantama primarne zdravstvene zaštite u skupini potpuno zadovoljavajućih uzoraka abnormalnih nalaza je bilo 47,8% (120/251), s omjerom ASC:SIL+ = 2,3:1. U skupini oskudnijih nalaza bilo je 35,7% (41/115) abnormalnih nalaza, s omjerom ASC:SIL+ = 19,5:1. (tablica 2.)

Ukupno je u svim ambulantama od 1652 zadovoljavajućih i zadovoljavajućih, ali oskudnih nalaza, 578 (34,9%) ocijenjeno abnormalnima, s omjerom ASC:SIL+ = 2,8:1.

Dvosmjernim Fisherovim egzaktnim testom ispitana je povezanost između uzoraka nalaza atipičnih skvamoznih stanica (ASC) i skvamozne intraepitelne lezije (SIL) s obzirom na adekvatnost uzorka uspoređujući zadovoljavajuće, ali oskudne uzorke sa zadovoljavajućim uzorcima bez primjedbi u istoj ambulanti. Nađena je statistički značajna razlika (p=0,0006) u ginekološkim ambulantama primarne zdravstvene zaštite, dok u ambulanti specijaliziranoj za bolesti stidnice (p=0,0654), u ostalim onkološkim ambulantama (p=0,0844), kao i u ostalim ambulantama Klinike (p=0,1764) nije bilo statistički značajne razlike.

Citohistološka korelacija

U analiziranom periodu bilo je 159 patohistoloških nalaza sa stidnice koji su prethodno u periodu do 6 mjeseci imali i citološki nalaz u našem laboratoriju.

Raspon dobi bolesnica s patohistološkim nalazom u kojem je opisan uredan višeslojni pločasti epitel bio je od 27 do 86 godina, s prosjekom 60,97 i medijanom 62 godine. Citološki nalazi bili su negativni u 35,4% (28/79) slučajeva. Od abnormalnih nalaza najviše je bilo ASC nalaza (ASC-H 32,9%; 26/79 i ASC-US 16,5%; 13/79). (tablica 3.)

Raspon dobi bolesnica s patohistološkom dijagnozom Lichena bio je od 35 do 81 godine, s prosjekom 64,37 i medijanom 64 godine. Citološki nalazi bili su negativni u 29,7% (11/37) slučajeva. Od abnormalnih nalaza najviše je bilo ASC nalaza (ASC-H 37,8%; 14/37 i ASC-US 21,6%; 8/37). (tablica 3.)

Raspon dobi bolesnica s patohistološkom dijagnozom VIN boveoidnog tipa (uVIN) bio je od 35 do 80 godina, s prosjekom 60,53 i medijanom 57 godina. Citološki nalaz bio je lažno negativan u jednom slučaju (7,7%; 1/13), a u 92,3% (12/13) abnormalan, od čega najviše ASC-H (46,2%; 6/13) i HSIL (23,1%; 3/13) nalaza. (tablica 3.)

Raspon dobi bolesnica s patohistološkom dijagnozom VIN simplex tipa (dVIN) bio je od 61 do 85 godina, s prosjekom 76,6 i medijanom 77 godina. Svi citološki nalazi bili su abnormalni, najčešće u smislu atipičnih pločastih stanica (ASC-US 25%; 1/4 i ASC-H 50%; 2/4), a u jednom slučaju citološki nalaz je bio pločasti karcinom (25%; 1/4). (tablica 3.)

Raspon dobi bolesnica s patohistološkom dijagnozom invazivnog pločastog karcinoma bio je od 34 do 86 godina, s prosjekom 65,42 i medijanom 68 godina. Samo 42,3% (11/26) bolesnica bilo je u dobnoj skupini 70 godina i starije, dok je čak 11,5% bolesnica (3/26) bilo mlađe od 50 godina. Svi citološki nalazi bili su u skupini abnormalnih, od čega najviše (53,8%; 14/26) nalaza karcinoma pločastih stanica i atipičnih pločastih stanica sa sumnjom na invazivni proces (15,4%; 4/26). (tablica 3.)

Tablica 1. Primjerenost uzoraka s obzirom na ambulante u kojima su uzeti
Table 1. Specimen adequacy according to gynaecology service

		Ambulanta za bolesti stidnice / Vulvar disease unit		Ostale onkološke ambulante / Other oncological units		Ostale ambulante Klinike / Other Clinical units		Ginekološke ambulante primarne zdravstvene zaštite / Outpatient gynaecology services		Ukupno / Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ne zadovoljava / Unsatisfactory	Oskudan / scant	24	3,4	26	4,9	15	8,7	62	13,7	127	6,8
	Drugo / other	6	0,8	1	0,2	2	1,1	2	0,4	11	0,6
Ne zadovoljava ukupno / Unsatisfactory total		***30***	***4,2***	***27***	***5,2***	***17***	***9,9***	***64***	***14,1***	***138***	***7,4***
Zadovoljava / satisfactory	Oskudan / scant	40	5,6	79	15,1	37	21,5	115	25,3	271	14,5
	Ostalo / other	15	2,1	30	5,7	7	4,1	24	5,3	76	4,1
	Bez primjedbi / no remarks	630	88,1	389	74,1	111	64,5	251	55,3	1381	74,0
Zadovoljava ukupno / satisfactory total		***685***	***95,8***	***498***	***94,8***	***155***	***90,1***	***390***	***85,9***	***1728***	***92,6***
Ukupno / Total		**715**	**100,0**	**525**	**100,0**	**172**	**100,0**	**454**	**100,0**	**1866**	**100,0**

Tablica 2. Zadovoljavajući citološki nalazi prema ambulantama u kojima su uzeti i oskudnosti uzorka te omjer ASC:SIL
Table 2. Satisfactory samples according to gynaecology services, scantyness and ASC:SIL+ ratio

	Ambulanta za bolesti stidnice / Vulvar disease unit				Ostale onkološke ambulante / Other oncological units				Ostale ambulante Klinike / Other clinical units				Ginekološke ambulante primarne zdravstvene zaštite / Outpatient gynaecology services			
	Zadovoljavajući / Satisfactory		Oskudan /Scant		Zadovoljavajući / Satisfactory		Oskudan (%) /Scant		Zadovoljavajući / Satisfactory		Oskudan (%) / Scant		Zadovoljavajući / Satisfactory		Oskudan (%) / Scant	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Negativni / Negative	**463**	**73,5**	**30**	**75,0**	**231**	**59,4**	**49**	**62,1**	**70**	**63,1**	**26**	**70,3**	**131**	**52,2**	**74**	**64,3**
ASC	*121*	*19,2*	*10*	*25,0*	*104*	*26,7*	*25*	*31,6*	*32*	*28,8*	*11*	*29,7*	*84*	*33,5*	*39*	*33,9*
SIL+	*46*	*27,5*	*0*	0,0	*54*	*13,8*	*5*	*6,3*	*9*	*8,1*	*0*	*0,0*	*36*	*14,3*	*2*	*1,8*
Abnormalni / Abnormal	**167**	**26,5**	**10**	**25,0**	**158**	**40,6**	**30**	**37,9**	**41**	**36,9**	**11**	**29,7**	**120**	**47,8**	**41**	**35,7**
Ukupno / Total	630	100,0	40	*100,0*	389	*100,0*	79	*100,0*	111	*100,0*	37	*100,0*	251	*100,0*	115	*100,0*
ASC:SIL	2,6:1		10:0		1,9:1		5:1		3,5:1		11:0		2,3:1		19,5:1	

ASC – atipične pločaste stanice / atypical squamous cells; SIL+ – pločasta intraepitelna lezija ili karcinom / squamous intraepithelial lesion or carcinoma

Osjetljivost citologije u otkrivanju pločastog karcinoma bila je 100%, a u otkrivanju pločastih intraepitelnih promjena (uVIN i dVIN) 94,1%, dok je specifičnost iznosila 35,4%.

Rasprava

Iako u svakom udžbeniku citologije postoji posebno poglavlje o citološkoj dijagnostici promjena na stidnici[2,3,7], u dostupnoj literaturi nalazi se malen broj radova o ovoj tematici, većinom objavljenih osamdesetih godina prošlog stoljeća (Dennerstein[20,23,24], Nauth[31,32,33,34], Kashomura[35]) uključujući i nekoliko iz našeg laboratorija prije dvadesetak godina (Molnar[18,19,26]).

U zadnjih petnaestak godina našli smo samo četiri rada o citologiji stidnice[14,21,22,25], od kojih su dva vezana uz primjenu novijih dijagnostičkih metoda (četkica za uzimanje uzoraka sa stidnice[14] i tekućinski uzorak u citološkoj dijagnostici[25]). U novije vrijeme objavljuju se uglavnom prikazi slučajeva koji potvrđuju da se citologija uzoraka sa stidnice koristi, ali ne daju uvid u točnost citologije[36,37,38,39,40]. Unatoč uvriježenom mišljenju da je histopatologija zlatni standard za dijagnostiku bolesti stidnice, Levine i sur.[25] smatraju da dobro uzet citološki uzorak četkicom može biti čak i bolji od biopsije, jer se uzorak dobiva s veće površine te je manja mogućnost lažno negativnog nalaza (uzorak uzet s krivog mjesta).

Tablica – Table 3. Citohistološka korelacija / Cytohistologic correlation

	Histološka dijagnoza / Histologic diagnosis					
Citološki nalaz / Cytology finding	Višeslojni pločasti epitel /Squamous epithelium	Lichen	uVIN	dVIN	Pločasti karcinom / Squamous carcinoma	Ukupno / Total
Negativni / Negative	28	11	1			40
ASC-US	13	8		1	1	23
LSIL	2	2				4
ASC-H	26	14	6	2	3	51
HSIL	5	1	3		4	13
ASC-inv	4	1	1		4	10
CaPlano	1		2	1	14	18
Ukupno / Total	79	37	13	4	26	159

uVIN = vulvarna intraepitelna neoplazija uobičajenog tipa / usual type vulvar intraepithelial neoplasia; dVIN = vulvarna intraepitelna neoplazija diferenciranog tipa / differentiated vulvar intraepithelial neoplasia; ASC-US = atipične skvamozne stanice neodređenog značenja / atypical squamous cells of undetermined significance; LSIL = skvamozna intraepitelna lezija niskog stupnja / low grade squamous intraepithelial lesion; ASC-H atipične skvamozne stanice – ne može se isključiti SIL visokog stupnja / atypical squamous cells – cannot exclude HSIL; HSIL = / skvamozna intraepitelna lezija visokog stupnja / high grade squamous intraepithelial lesion; ASC-inv = atipične skvamozne stanice – ne može se isključiti invazija / atypical squamous cells – invasion cannot be excluded; CaPlano = pločasti karcinom / squamous cell carcinoma.

Adekvatnost uzoraka

Adekvatnost citoloških uzoraka sa stidnice, koja uključuje ocjenu celularnosti, nije dobro definirana i najčešće je prepuštena subjektivnoj procjeni citologa. Van den Einden i sur.[14] u tekućinskim uzorcima uzetim posebnom četkicom za uzimanje uzoraka sa stidnice smatraju da je uzorak u potpunosti zadovoljavajući ukoliko sadrži više od 8000 stanica s jezgrom ili skvama, a suboptimalni su uzorci s 5000 do 8000 stanica s jezgrom ili skvama, dok većina ostalih autora ne navodi potrebnu celularnost uzorka. Levine i sur.[25] uzorke uzete špatulom smatraju neadekvatnima. U našem laboratoriju ranijih su godina većinom analizirani uzorci uzeti drvenom špatulom koji su najčešće bili izrazito slabo celularni, a citolozi su po slobodnoj procjeni kao nezadovoljavajuće, zbog oskudnosti, ocjenjivali uzorke koji su sadržavali vrlo mali broj pločastih stanica s jezgrom, dok su zadovoljavajući, ali oskudni bili i uzorci s malobrojnim stanicama pločastog epitela, a zadovoljavajući ostali[18,19,26].

Naši rezultati prikazuju veliku razliku u celularnosti uzoraka ovisno o ambulanti u kojoj su uzeti, odnosno načinu uzimanja uzorka. U onkološkoj ambulanti za bolesti stidnice Klinike uzorci su pretežno uzimani četkicom, nešto rjeđe u ostalim onkološkim ambulantama, dok su u ostalim ambulantama Klinike kao i u ginekološkim ambulantama primarne zdravstvene zaštite uglavnom uzimani na klasičan način: drvenom špatulom ili direktnim dodirom stakalca na promjenu. Udio nezadovoljavajućih razmaza zbog oskudnosti linearno raste od ambulanti u kojima su uzorci uglavnom uzimani četkicom do onih u kojima se obrisak uzimao špatulom (3,4% do 13,7%; prosječno 6,8%). U analizi primjerenosti uzoraka našeg laboratorija iz 1995. godine bilo je nešto više nezadovoljavajućih uzoraka (8,7%)[18] nego u ovom istraživanju, a u periodu od 2000. do 2001. godine manje (3,7%)[26]. U periodu od 2000. do 2001. godine analizirana je primjerenost uzorka ovisno o ambulanti uzimanja, ali budući da su uzorci uzimani na sličan način nije bilo značajnih razlika[26]. Jiménez-Ayala i sur.[21] u uzorcima uzetim skalpelom imaju svega 1,06% (6/563) nezadovoljavajućih uzoraka.

Udio zadovoljavajućih, ali oskudnih uzoraka također raste ovisno o ambulanti odnosno načinu uzimanja uzorka (5,6% do 25,3%; prosječno 14,5%). Prema podatcima našeg laboratorija iz 1995., kada su uzorci uglavnom uzimani špatulom, ovakvih uzoraka bio je sličan omjer kao u ginekološkim ambulantama primarne zdravstvene zaštite, odnosno više nego u našem istraživanju (25,6%; 44/172)[18] kao i kod van den Eindena i sur. (26,1%; 17/65)[14], dok je u istraživanju našeg laboratorija za period od 2000. do 2001. bilo manje ovakvih uzoraka (8,6%; 51/595)[19].

Udio uzoraka koji potpuno zadovoljavaju bio je najviši u onkološkoj ambulanti za bolesti stidnice, gdje je i najviše uzoraka uzeto četkicom. Važno je napomenuti da su uzorci uzeti u ostalim ambulantama, osobito oni iz primarnih ginekoloških ambulanata i ostalih ambulanata Klinike, iako ocijenjeni potpuno zadovoljavajućima, uglavnom bili značajno oskudnije celularni od onih uzetih četkicom.

Zbog slabo definiranih kriterija i velike subjektivnosti procjene adekvatnosti uzorka sa stidnice teško je uspoređivati ove vrijednosti čak i u istom laboratoriju kroz različita vremenska razdoblja, premda su vrijednosti usporedive za isto razdoblje.

Abnormalni citološki nalazi

Citološki uzorci sa stidnice uzimaju se kod klinički vidljivih promjena i/ili smetnji i/ili uz pozitivan HPV

i/ili CIN u anamnezi te je očekivani broj abnormalnih nalaza veći nego u probiru na premaligne i maligne lezije vrata maternice. Ukupan broj abnormalnih citoloških nalaza u našem istraživanju (34,9%; 578/1652) usporediv je s rezultatima našeg laboratorija od prije dvadesetak godina (30,5%; 175/573)[19], kao i u istraživanju Jiménez-Ayalae i sur. (36,4%; 203/557)[21].

Kod oskudnih razmaza obriska sa stidnice često se nalaze i promjene na stanicama vezane uz lošu fiksaciju (najčešće zbog sušenja na zraku) kao i oštećenje na stanicama uzrokovano razmazivanjem[25]. Ove promjene prema citološkim kriterijima nerijetko se ocjenjuju kao ASC-US, a ako se radi o starijim ženama s izraženim atrofično-degenerativnim promjenama na stanicama iz dubljeg sloja i kao ASC-H. U našem istraživanju zadovoljavajući, ali oskudni uzorci, ako su abnormalni, najčešće su ocijenjeni kao ASC (ASC-US ili ASC-H) zbog malog broja abnormalnih stanica.

Bethesda klasifikacija VCE obrisaka preporučuje omjer ASC:SIL do 1,5:1 u primarnom probiru, a kod rizične populacije dopušta omjer 3:1[30]. Primijenjeno na stidnicu, kod potpuno zadovoljavajućih uzoraka ove kriterije zadovoljavaju sve ambulante osim „ostalih ambulanta Klinike". Kod zadovoljavajućih, ali oskudnih uzoraka ovaj je omjer u ostalim onkološkim ambulantama Klinike bio 5,1:1, u ambulantama primarne ginekologije 19,5:1, dok su svi oskudni abnormalni nalazi u ambulanti specijaliziranoj za bolesti stidnice kao i u ostalim ambulantama Klinike bili u ASC skupini.

Citohistološka korelacija

Usporedbe citoloških i patohistoloških dijagnoza uzoraka sa stidnice u dostupnoj su literaturi malobrojne, često se zasnivaju na malom broju slučajeva, a najčešće se negativni nalazi uspoređuju s abnormalnima u koje su uključeni vulvarna intraepitelna neoplazija (VIN) i invazivni karcinom. Uglavnom su to radovi pisani prije prve Bethesda klasifikacije, odnosno prije uvođenja ASC kategorije u klasifikaciju citoloških nalaza[27,28,29,30].

Naši rezultati su nisko specifični za patohistološki nalaz urednoga pločastog epitela (35,4%; 28/79) kao i za lichen (29,7%; 11/37) kod kojega je pločasti epitel uredan, ali stanjen i ponekad parakeratotičan pa se može očekivati veći broj abnormalnih citoloških nalaza. Za patohistološki uredni pločasti epitel najčešći lažno pozitivni abnormalni citološki nalazi bili su ASC-H (32,9%; 26/79) i ASC-US (16,5%; 13/79), slično kao i za lichen: ASC-H (37,8%; 14/37) i ASC-US (21,6; 8/37). Dostupni radovi u literaturi uglavnom imaju višu specifičnost, ali u svojim nalazima ne koriste ASC terminologiju. Specifičnost se kreće od 60% (3/5) u radu van den Eindena[14], potom u radu Jiménez-Ayalae 71,8% (28/39)[21], Levinea 87,5% (14/16)[25] do 100% (11/11) (Molnar i sur.)[18].

Naše istraživanje pokazalo je visoku osjetljivost u otkrivanju intraepitelnih abnormalnosti pločastog epitela (92,3%; 12/13) za uVIN sa samo jednim lažno negativnim nalazom te je viša od rezultata Jiménez-Ayalae i sur. (58,3%; 21/36)[21] i van den Eindena i sur. (64,3%; 9/14)[14], a sličnija rezultatima iz našeg laboratorija iz 1995. godine (100%; 7/7)[18], kao i u razdoblju od 2000. do 2001. godine (100,0%; 5/5)[26] te rezultatu Levinea i sur. (100%; 3/3)[25], koji su imali manji broj slučajeva. Naši nalazi su upućivali na HSIL ili sumnju na njega (ASC-H) u 69,2% (9/13) slučajeva, dok smo u 23% (3/13) sumnjali na invazivni proces.

Osjetljivost za dVIN u našem istraživanju je 100,0% (4/4), veća nego kod van den Eindena i sur. (66,7%; 2/3)[14]. Naši nalazi su upućivali na HSIL (ASC-H) u 50% (2/4) slučajeva, dok je u jednom slučaju nalaz bio ASC-US te u jednom invazivni karcinom. Stariji radovi ne uključuju ovu dijagnozu jer je uvedena u klasifikaciju tek 1998. godine[29].

Osjetljivost u otkrivanju karcinoma pločastih stanica u našem istraživanju iznosi 100,0% (26/26), kao i kod van den Eindena (100%; (14/14)[14] i kod Jiménez-Ayalae (100%; 56/56)[21], dok je u našem laboratoriju 1995. bila 97,4% (76/78)[18], a u periodu od 2000. do 2001. 90,2% (37/41)[26]. Naši nalazi su upućivali na invazivni karcinom ili sumnju u 69,2% (18/26) slučajeva, dok smo u 26,9% (7/26) slučajeva sumnjali na intraepitelnu promjenu visokog stupnja (HSIL/ASC-H), a u jednom je slučaju naš nalaz bio ASC-US.

Zaključak

Rak stidnice je rijetka bolest pa nije opravdan citološki probir, već se ciljano uzimaju obrisci sa stidnice ženama s klinički vidljivim lezijama, subjektivnim smetnjama ili intraepitelnim lezijama te HPV infekcijom na vratu maternice i/ili rodnice. Citologija ne može zamijeniti histopatologiju u dijagnostici promjena na stidnici, ali može biti od pomoći u praćenju bolesnica s potvrđenom bolesti. Za otkrivanje ranih promjena važna je dobra suradnja između ginekologa, citologa i patologa. U slabo celularnim uzorcima sa stidnice često su istovremeno izražene promjene vezane uz slabu fiksaciju uzorka, koje je ponekad teško citološki razlikovati od abnormalnosti na pločastim stanicama. U celularnijim uzorcima ovaj je učinak manje izražen. S obzirom na slabije definirane citološke kriterije za uzorke sa stidnice, očekivan je veći omjer ASC:SIL+, ali uz celularnije uzorke taj se omjer smanjuje. Uzimanje uzorka sa stidnice endocervikalnom četkicom, koja je dostupna u svakoj ginekološkoj ambulanti, rezultira celularnijim uzorkom od onoga uzetog drvenom špatulom.

LITERATURA

1. *Duong TH, Flowers LC.* Vulvo-vaginal cancers: risks, evaluation, prevention and early detection. Obstetr Gynecol Clin North Am 2007;34:783–802.

2. *Abdul-Karim WF, Yang B.* Vulva, vagina and anus. U: Bibbo M, Wilbur D, ur. Comprehensive cytopathology, 4. izd. Philadelphia: Saunders company; 2014, str. 220–39.
3. *Koss LG.* Diseases of the vagina, vulva, perineum and anus. U: Koss LG, Melamed MR, ur. Koss' diagnostic cytology and its histopathologic bases. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006, str. 466–90.
4. *xxx.* Incidencija raka u Hrvatskoj 2005. Bilten br. 30. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2007.
5. *xxx.* Incidencija raka u Hrvatskoj 2013. Bilten br. 38. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2015.
6. *xxx.* Incidencija raka u Hrvatskoj 2016. Bilten br. 41. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2019.
7. *Johnson J.* Tumors of the vulva and vagina. U: Gray W, McKee GT, ur. Diagnostic cytopathology. Churchill Livingstone: Elsevier Science; 2003, str. 813–19.
8. *Prat J.* Pathology of vulvar intraepithelial lesions and early invasive carcinoma. Hum Pathol 1991;22:877–83.
9. *Preti M, Mezzetti M, Robertson C, Sideri M.* Inter-observer variation in histopathological diagnosis and grading of vulvar intraepithelial neoplasia: results of an European collaborative study. Int J Obstetr Gynaecol 2000;107:594–9.
10. *Sideri M, Jones RW, Wilkinson E i sur.* Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. J Reprod Med 2005;50: 807–10.
11. *Preti M, Van Seters M, Sideri M, Van Beurden M.* Squamous vulvar intraepithelial neoplasia. Clin Obstetr Gynecol 2005; 48:845–61.
12. *van de Nieuwenhof HP, van der Avoort IA, de Hullu JA.* Review of squamous premalignant vulvar lesions. Crit Rev Oncol Hematol 2008;68:131–56.
13. *Oreščanin M.* Collinsov test u ranom otkrivanju karcinoma ženskih, vanjskih spolnih organa. U: Prevencija i dijagnostika tumora ženskih spolnih organa. Zagreb: Nakladni zavod Globus, Hrvatsko društvo ginekologa i opstetričara, Klinika za tumore, Hrvatska liga protiv raka; 1998, str. 171–3.
14. *Van den Einden LCG, Grefte JMM, van der Avoort IA i sur.* Cytology of the vulva: feasibility and preliminary results of a new brush. Br J Cancer 2012;106:269–73.
15. *Yang B, Hart WR.* Vulvar intraepithelial neoplasia of the simplex (differentiated) type: a clinicopathologic study including analysis of HPV and p53 expression. Am J Surg Pathol 2000; 24:429–41.
16. *Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, Lawson H, Moscicki AB.* Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. Obstetr Gynecol 2012;120: 1465–71.
17. *Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK i sur.* ISSVD Terminology Committee. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. Obstetr Gynecol 2016;127: 264–8.
18. *Molnar Stantić B, Audy-Jurković S.* Citologija vulve? Naravno, ali ciljano! U: Eljuga D, Dražančić A i sur. Prevencija i dijagnostika tumora ženskih spolnih organa. Zagreb: Nakladni zavod Globus, Hrvatsko društvo ginekologa i opstetričara, Klinika za tumore, Hrvatska liga protiv raka; 1998, str. 163–70.
19. *Molnar Stantić B.* Citologija preinvazivnih i ranih invazivnih lezija stidnice. U: Ćorušić A, ur. Dijagnostika, liječenje i prognoza preinvazivnih i ranih invazivnih neoplazija vulve, vagine i cerviksa. Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja 1. kategorije. Zagreb: Fotosoft doo; 2005, str. 9–13.
20. *Dennerstein G.* Vulvar cytology: useful or not? J Low Genit Tract Dis 2009;13:192.
21. *Jiménez-Ayala M, Jiménez-Ayala B.* Terminology for vulvar cytology based on the Bethesda System. Acta Cytol 2002; 46:645–50.
22. *Bae-Jump VL, Bauer M, Van Le L.* Cytological evaluation correlates poorly with histological diagnosis of vulvar neoplasias. J Low Genit Tract Dis 2007;11:8–11.
23. *Dennerstein GJ.* The cytology of the vulva. J Obstetr Gynaecol 1968;75:603–9.
24. *Dennerstein GJ.* Cytology of the vulva. J Reprod Med 1988; 33:703–4.
25. *Levine TS, Rolfe KJ, Crow J i sur.* The use of cytospin monolayer technique in the cytological diagnosis of vulval and anal disease. Cytopathology 2001;12:297–305.
26. *Molnar Stantić B, Babić D.* Diferencijalnodijagnostički pristup preinvazivnim i invazivnim lezijama stidnice – pristup citologa i patologa. U: Audy-Jurković S, ur. Ginekološka citologija u Hrvatskoj 50 godina poslije. Prvi međunarodni znanstveni simpozij kliničke citologije „Jasna Ivić". Zagreb: Denona doo; 2003, str. 65–73.
27. *Ovanin-Rakić A, Pajtler M, Stanković T i sur.* Klasifikacija citoloških nalaza vrata maternice „Zagreb 2002". Modifikacija klasifikacija „Zagreb 1990" i „NCI Bethesda system 2001". Gynaecol Perinatol 2003;12:148–53.
28. *Mahovlić V, Vrdoljak-Mozetič D, Štemberger-Papić S, Barišić A, Verša-Ostojić D.* Zagreb 2016 classification of cervical cytology findings – modification of Zagreb 2002 and NCI Bethesda System 2014 classifications. Gynaecol Perinatol 2016;25:147–58.
29. *Solomon D, Davey D, Kurman R i sur.* The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002 24;287(16):2114–9.
30. *Nayar R, Wilbur DC, ur.* The Bethesda System for reporting cervical cytology. Definitions, criteria, and explanatory notes. 3. izd. New York: Springer; 2015.
31. *Nauth HF, Schilke E.* Cytology of the exfoliative layer in normal and diseased vulvar skin: correlation with histology. Acta Cytol 1982;26:269–83.
32. *Nauth HF, Böger A.* New aspects of vulvar cytology. Acta Cytol 1982;26:1–6.
33. *Nauth HF, Boon ME.* Significance of the morphology of anucleated squames in the cytologic diagnosis of vulvar lesions. A new approach in diagnostic cytology. Acta Cytol 1983;27: 230–6.
34. *Nauth HF.* Current vulvar diagnostic methods, with special reference to vulvar cytology. J Reprod Med 1986;31:788–95.
35. *Kashimura M, Matsuura Y, Kawagoe T, Toki N, Sugihara K.* Cytology of vulvar squamous neoplasia. Acta Cytol 1993;37: 871–5.
36. *Simon SK, Bolanca IK, Sentija K, Kukura V, Valetić J, Skrtić A.* Vulvar Paget's disase-a case report. Coll Antropol 2010;34 (2):649–52.
37. *Klapsinou E, Terzakis E, Arnogiannaki N, Daskalopoulou D.* Paget's disease of the vulva detected in vulvar and vaginal brushing smears: a case report. Acta Cytol 2010;54(Suppl 5): 898–902.
38. *Tanaka Y, Kirihara T, Kitamura H, Kuriyama M, Hori H, Gorai I.* Cytologic detection of recurrence in extramammary Paget's disease of the vulva: a report of two cases. Acta Cytol 2010;54(Suppl 5):1007–12.
39. *Uke MS, Kulkarni MB, Ajit D, Gujral S.* Diagnosis of hidradenoma papilliferum of the vulva on cytologic smears: a case report. Acta Cytol 2010;54(Suppl 5):907–10.
40. *Gilliland K, Knapik J, Wilkinson EJ.* Cytology of vulvar/vaginal Paget disease: report of a case and review of the literature. J Low Genit Tract Dis 2013;17(4):e26–30.

Liječ Vjesn 2021;143:14–24
https://doi.org/10.26800/LV-143-1-2-3

Izvorni rad | Original article

Dvjesto osam uzastopnih artroskopija lakta – analiza indikacija i komplikacija

Two hundred and eight consecutive elbow arthroscopies – indications and complications analysis

Ivan Bojanić[1]✉, Marko Krpeljević[1], Igor Knežević[1], Damjan Dimnjaković[1], Tomislav Smoljanović[1]

[1] Klinika za ortopediju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

Deskriptori
ARTROSKOPIJA – komplikacije, metode;
LAKATNI ZGLOB – kirurgija, ozljede;
KONTRAKTURA – etiologija;
OSTEOARTRITIS – kirurgija;
BOLESTI ZGLOBOVA – etiologija, kirurgija;
POSLIJEOPERACIJSKE KOMPLIKACIJE – etiologija;
RETROSPEKTIVNA ISTRAŽIVANJA

SAŽETAK. *Cilj istraživanja:* Artroskopija lakta tehnički je zahtjevan zahvat koji je podložan nastanku komplikacija. Cilj je ovog istraživanja analizirati indikacije i komplikacije artroskopija lakta učinjenih u Klinici za ortopediju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te usporediti dobivene rezultate s rezultatima drugih istraživanja. *Ispitanici i metode:* Provedena je retrospektivna analiza 208 uzastopnih artroskopija lakta koje je jedan operater učinio na standardizirani način tijekom desetogodišnjeg razdoblja. Svu dostupnu medicinsku dokumentaciju sustavno je pretražio liječnik koji nije izravno sudjelovao u liječenju bolesnika s ciljem utvrđivanja vodeće dijagnoze zbog koje je načinjen zahvat, kao i svih zabilježenih komplikacija. *Rezultati:* U razdoblju od 1. siječnja 2008. do 1. siječnja 2018. godine ukupno je operiran 191 bolesnik, od kojih je bilo 135 muškaraca (70,68%). U 7 bolesnika (2 žene i 5 muškaraca) artroskopski zahvat načinjen je na oba lakta. Prosječna životna dob bolesnika u trenutku artroskopskog zahvata bila je 38,86 godina (raspon: 4 – 70 godina). Od učinjenih artroskopija lakta njih 198 bili su primarni zahvati, dok je u preostalih 10 (4,81%) bila riječ o ponovnom artroskopskom zahvatu. Najčešća indikacija za primarni artroskopski zahvat lakta bila je poslijetraumatska kontraktura lakta i to u 25,76% bolesnika. U 22,73% bolesnika zahvat je bio učinjen zbog primarnog osteoartritisa lakta. Tijekom promatranog razdoblja u dostupnoj medicinskoj dokumentaciji zabilježeno je 9,59% komplikacija tog zahvata. Četiri su komplikacije bile iz skupine blažih komplikacija, dok je preostalih 15 bilo iz skupine velikih komplikacija. Svih 15 velikih komplikacija bile su reoperacije, od kojih je 7 bilo ponovnih artroskopskih zahvata, dok je u 8 bolesnika načinjen otvoren zahvat. *Zaključak:* Rezultati ovog istraživanja, kao i spoznaje iz literature, upućuju da je artroskopija lakta pouzdana i učinkovita operacijska metoda liječenja različitih ozljeda i oštećenja lakta kada se čini na standardizirani način. Udio komplikacija nakon načinjene artroskopije lakta u promatranoj skupini bolesnika je nizak te je u potpunosti usporediv s rezultatima drugih objavljenih istraživanja.

Descriptors
ARTHROSCOPY- complications, methods;
ELBOW JOINT – injuries, surgery;
CONTRACTURE – etiology;
OSTEOARTHRITIS – surgery;
JOINT DISEASES – etiology, surgery;
POSTOPERATIVE COMPLICATIONS – etiology;
RETROSPECTIVE STUDIES

SUMMARY. *Objectives:* Elbow arthroscopy is a technically demanding procedure susceptible to complications. This study aims to analyse patient databases for indications and complications of elbow arthroscopy procedures performed in the Department of Orthopaedic Surgery of the University Hospital Centre Zagreb. The obtained results are compared to outcomes published in the relevant literature. *Methods:* This retrospective study examines 208 consecutive elbow arthroscopy procedures performed by a single surgeon in a consistent manner during a 10-year period. Available records were systemically reviewed to determine the main diagnosis and postoperative complications by an examiner not involved in the patients' care. *Results:* In the period from 1st of January 2008 to 1st of January 2018, a total of 191 patients underwent surgery, including 135 males (70.68%). Seven patients (two males and five females) underwent elbow arthroscopy of both arms. Mean age at the time of the procedure was 38.86 years (range 4 – 70 years). A total of 198 cases pertained to primary arthroscopic procedures, while the other ten procedures were referred to reoperations of the same elbow. Predominant main diagnosis for the procedure in 25.76% of the patients was posttraumatic elbow contracture followed by primary elbow osteoarthritis in 22.73% of the patients. Complications rate based on the available information during the period was 9.59%. There were four minor and 15 major complications. All of the major complications required revision surgeries, which in seven cases meant repeating the arthroscopic procedure and in eight cases prompted an open elbow surgery. *Conclusion:* The results of this study, substantiated by literature examples, show that elbow arthroscopy is a reliable and effective surgical method in treating various elbow conditions when performed in a consistent fashion. Complications rates after an elbow arthroscopy in the observed patient group are low and completely comparable with the results of other published studies.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof. dr. sc. Ivan Bojanić, https://orcid.org/0000-0002-4236-9637, Klinika za ortopediju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Šalata 6/7, 10000 Zagreb, e-pošta: artroboj@yahoo.com

Primljeno 29. siječnja 2020., prihvaćeno 3. veljače 2020.

Iako je Burman[1] još 1932. godine na osnovi svojih istraživanja na kadaverima utvrdio kako se artroskopski može izvrsno vizualizirati prednji odjeljak lakta, ipak su tek usporedni razvoj tehnologije i ustrajnost pionira artroskopije omogućili da osamdesetih godina 20. stoljeća započne era artroskopske kirurgije lakta.[2–5] Prvu veću seriju bolesnika kojima je načinjena artroskopija lakta objavili su 1985. godine Andrews i Carson.[6] Artroskopija lakta prošla je put od dijagnostičke metode preko metode kojom su se činili jednostavniji zahvati, kao što je primjerice vađenje slobodnoga zglobnog tijela, do metode izbora za liječenje degenerativnih oštećenja zgloba lakta, posljedica nekih ozljeda/oštećenja u laktu i oko lakta, kao i za sinoviektomiju lakta bez obzira na osnovni uzrok nastanka sinovitisa.[2–5,7,8] Postupno artroskopija lakta preuzima primat i kao metoda liječenja nekih prijeloma kostiju koje tvore lakat, u prvom redu prijeloma lateralnog kondila humerusa, glave radijusa te koronoidnog izdanka ulne.[9–13] U današnje vrijeme broj artroskopskih zahvata na laktu kontinuirano raste, što je razvidno i iz rezultata istraživanja Leonga i sur.[14] koji su izvijestili da je broj artroskopija lakta porastao s 1,27 zahvata na 10.000 ortopedskih bolesnika u 2007. godini na 1,45 zahvata na 10.000 ortopedskih bolesnika u 2011. godini.

Ciljevi ovog istraživanja bili su: a) utvrditi koje su bile vodeće dijagnoze zbog kojih je indicirana i načinjena artroskopija lakta u promatranom desetogodišnjem razdoblju, b) usporediti vodeće dijagnoze zbog kojih je načinjena artroskopija lakta u promatranoj skupini bolesnika s rezultatima drugih istraživanja; c) utvrditi broj i vrstu zahvata koji su načinjeni na laktu prije no što je taj lakat artroskopiran; d) utvrditi učestalost i vrstu komplikacija tijekom/nakon artroskopije lakta u promatranoj skupini bolesnika; e) usporediti zamijećene komplikacije u promatranoj skupini bolesnika s komplikacijama koje su objavljene u drugim istraživanjima; f) utvrditi broj i vrstu ponovnih zahvata na laktu nakon načinjene artroskopije lakta u promatranoj skupini bolesnika i usporediti ga s rezultatima drugih istraživanja.

Ispitanici i metode

Pretraživanjem operacijskih protokola Klinike za ortopediju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (u daljnjem tekstu Klinika) pronađeno je da je u razdoblju od 1. siječnja 2008. do 1. siječnja 2018. godine načinjeno 208 uzastopnih artroskopija lakta.

Svu medicinsku dokumentaciju koja je bila dostupna u elektroničkoj i papirnatoj bazi podataka Klinike na dan 2. siječnja 2019. godine pregledao je liječnik (M. K.) koji nije sudjelovao u liječenju tih bolesnika. U dostupnoj prijeoperacijskoj dokumentaciji sustavno su traženi podatci o spolu i dobi bolesnika u trenutku kirurškog zahvata, o tome koja je ruka operirana, o vodećoj dijagnozi zbog koje je indicirana i načinjena artroskopija lakta, kao i podatak je li bolesniku već prije operiran taj lakat i što mu je tada načinjeno. Iz operacijskog protokola sustavno su traženi podatci o broju korištenih artroskopskih ulaza, intraoperacijskom nalazu te je li uz artroskopski zahvat načinjena i jednostavna dekompresija ulnarnog živca. Podatci o poslijeoperacijskom tijeku vađeni su iz evidencije ambulantnih posjeta u kojima su sustavno tražene zabilješke o poslijeoperacijskim komplikacijama prema smjernicama Nelsona i sur.[15] (tablica 1.), o tome je li provođena profilaksa heterotopičnih osifikacija te o tome je li bolesnik eventualno ponovno operiran.

Tablica 1. Dvije skupine komplikacija koje se mogu pojaviti nakon artroskopskog zahvata na laktu prema Nelsonu i sur.[15]

Table 1. Two groups of complications that can occur following elbow arthroscopy according to Nelson et al.[15]

Manje važne, prolazne komplikacije / *minor complications*	Velike, ozbiljne komplikacije / *major complications*
površinska infekcija rane / *superficial wound infection*	infekcija zgloba čije liječenje zahtijeva ponovno kirurško liječenje / *deep or intraarticular infection resulting in surgical treatment*
druge komplikacije rane koje ne zahtijevaju kirurško intervenciju / *any wound complication not requiring surgical intervention*	ozljeda/oštećenje živca koje dovodi do prolaznog ili trajnog gubitka motorne snage ili do trajnog gubitka osjeta / *neurologic sequelae resulting in any motor deficit (transient or permanent) or permanent sensory deficit*
prolazni ispadi osjeta / *transient sensory paraesthesias*	sindrom odjeljka / *compartment syndrome*
	ozljeda krvne žile / *vascular injury*
	gubitak pokreta u operiranom laktu u neposrednom poslijeoperacijskom razdoblju koji mora biti tretiran manipulacijom lakta u anesteziji / *loss of motion in operated elbow in the immediate postoperative period treated by manipulation under anaesthesia*
	bilo koji ishod koji zahtijeva ponovni kirurški zahvat, osim prirodne progresije stanja / *any outcome requiring reoperation other than the natural progression of a disease*

Artroskopija lakta

Za zahvat se koristio artroskop standardne veličine promjera 4,0 mm s optikom kojoj je kut zakrivljenosti

iznosio 30°, kao i svi standardni ručni i motorizirani instrumenti koji se upotrebljavaju i za artroskopsku kirurgiju koljena i ramena, kao i električni instrument za kauterizaciju. Samo kad je bila riječ o djeci koristio se kratki artroskop manjeg promjera (2,7 mm) s optikom kojoj je kut zakrivljenosti također iznosio 30°, a tada su se rabili ručni i motorizirani instrumenti kojima promjer nije veći od 3,5 mm. Tijekom operacije kod svih se bolesnika rabila artroskopska pumpa (Arthrex AR-6475 Continuous Wave III ©; Arthrex Inc., 1370 Creekside Blvd., Naples, FL 34108-1945, SAD). Ta pumpa ima senzor za stalnu kontrolu tlaka u zglobu te omogućuje preciznu distenziju zgloba s neovisnim podešavanjem intraartikularnog tlaka i razine protoka tekućine, tako da su tlak i protok održavani na 50 mm Hg kod svih bolesnika za vrijeme trajanja čitavog zahvata.

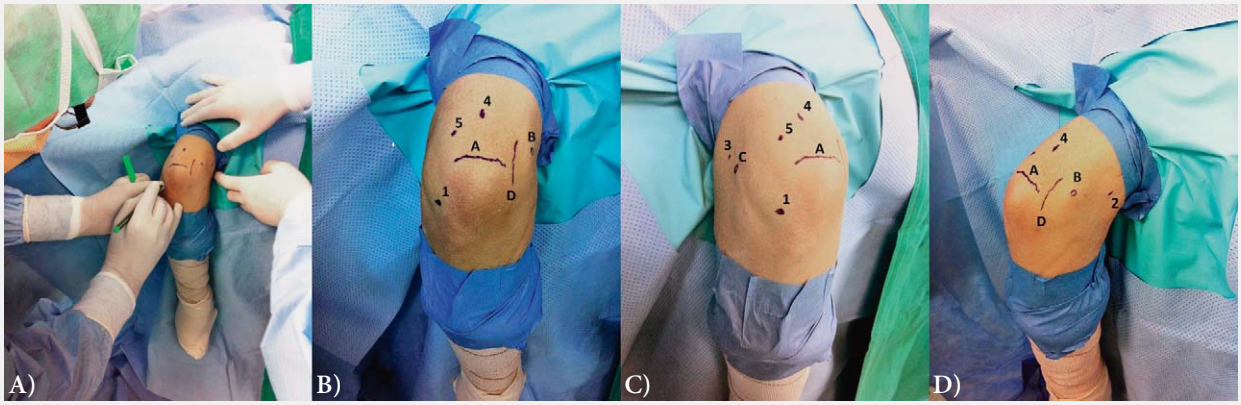
Operacijska tehnika

U svih je ispitanika isti operater (I. B.) načinio artroskopski kirurški zahvat na laktu na standardizirani način prema tehnici koju su opisali Baker i Jones.[16] Svi su bolesnici perioperacijski dobili antitrombotsku (niskomolekularni heparin) i antibiotsku profilaksu (cefalosporin II. generacije ili linkozamid u slučaju preosjetljivosti na betalaktame). Svi su bolesnici operirani u općoj anesteziji, u položaju na trbuhu. Pritom im je ruka koja se operirala bila abducirana u ramenu te oslonjena proksimalnim dijelom nadlaktice na držač koji se uobičajeno rabi za artroskopiju koljena. Poveska za blijedu stazu postavljana im je na najproksimalniji dio nadlaktice ruke koja se operirala, a blijeda je staza uspostavljana prije započinjanja kirurškog pranja.

Nakon kirurškog pranja operacijskog polja i sterilnog pokrivanja u svih je bolesnika podlaktica omotana sterilnim elastičnim zavojem od vrška prstiju do neposredno ispod lakta s ciljem da se smanji mogućnost ekstravazacije tekućine u podlakticu tijekom artroskopije. Potom je operater identificirao i sterilnim flomasterom označio koštane orijentire (vrh olekranona, lateralni i medijalni epikondil humerusa) te tijek ulnarnog živca na osnovi kojih je istim sterilnim markerom označio predmnijevana mjesta za osnovnih pet artroskopskih ulaza u lakat, a to su direktan lateralni ulaz, proksimalni anteromedijalni ulaz, proksimalni anterolateralni ulaz, direktan stražnji ulaz te posterolateralni ulaz (slika 1.).

U bolesnika koji su prije zahvata imali simptomatologiju sindroma kubitalnog kanala, odnosno u onih kod kojih se nakon zahvata očekivalo povećanje opsega kretnji u laktu za više od 20°, uvijek se prije samog artroskopskog zahvata, a nakon označavanja orijentira i mjesta predmnijevanih ulaza, načinila jednostavna dekompresija (engl. *simple decompression*) ulnarnog živca. Lakat je za taj zahvat ostao u položaju namještenom za artroskopski zahvat, a rez kože se činio na pola puta između medijalnoga epikondila i olekranona, u smjeru od proksimalno prema distalno u duljini od oko 3 cm. Nakon presijecanja kože i razmicanja potkožnog tkiva pristupalo se na Osborneov ligament koji je operater presjekao uzdužno, nakon čega je vizualizirao ulnarni živac. Potom je operater još uzdužno presjekao škarama vezivnu ovojnicu koja se nalazi između dviju glava *m. flexor carpi ulnarisa* i to u smjeru od proksimalno prema distalno u duljini od 3 do 4 cm. Nakon toga, uvijek je provjeravana stabilnost ulnarnog živca, tj. provjeravano je izlazi li živac iz kubitalnog žlijeba tijekom pokretanja lakta. Ako se živac nije pomicao iz žlijeba, tijekom tog testiranja načinila se hemostaza i potom se započinjao artroskopski zahvat. Rana od učinjene dekompresije šivala se po slojevima tek po završetku artroskopskog zahvata.

Prije započinjanja artroskopskog zahvata uvijek se na prethodno označenom mjestu predmnijevanog direktnoga lateralnog ulaza u lakat uvodila intramuskularna igla (20 G) kroz koju bi se lakat ispunio s 15 do 30 ml sterilne fiziološke otopine. Zahvat je započinjao činjenjem proksimalnoga anteromedijalnog ulaza, a samo iznimno kao početni ulaz korišten je neki drugi od pet osnovnih ulaza. Nakon pomnog pregleda prednjeg odjeljka lakta kroz proksimalni anteromedijalni ulaz činio se proksimalni anterolateralni ulaz tehnikom „ubodi i proširi" (engl. *„nick and spread" technique*). Naizmjeničnim korištenjem obaju ulaza kao ulaza za artroskop, odnosno kao ulaza za instrumente, načinio bi se potreban kirurški zahvat u prednjem odjeljku lakta. Nakon što je bio završen zahvat u prednjem odjeljku pristupalo se u stražnji odjeljak lakta kroz direktan stražnji ulaz. Potom se činio posterolateralni ulaz, također tehnikom „ubodi i proširi". Naizmjeničnim korištenjem obaju ulaza kao ulaza za artroskop, odnosno kao ulaza za instrumente, načinio bi se potreban kirurški zahvat u stražnjem odjeljku lakta. Na samom kraju zahvata pristupalo se u humeroradijalni dio zgloba lakta i to na način da je artroskop u posterolateralnom ulazu i da se uz lateralni rub olekranona „spušta" u taj dio zgloba. Potom se činio direktan lateralni ulaz također tehnikom „ubodi i proširi". Naizmjeničnim korištenjem obaju ulaza načinio bi se potreban zahvat u tom dijelu zgloba. U bolesnika s osteohondritis disekansom glavice humerusa uvijek se načinio još jedan ulaz koji je bio u istoj razini kao i direktni lateralni, ali odmaknut od njega lateralno za približno 1 do 2 cm. Taj se ulaz naziva dvostruki direktni lateralni ulaz.[17] Na kraju operacijskog zahvata u zglob lakta su postavljena dva drena promjera 12 Ch i to jedan u prednji odjeljak lakta kroz proksimalni anterolateralni ulaz, a drugi u stražnji odjeljak lakta i to kroz direktni lateralni ulaz.



Slika 1. Bolesnik u položaju na trbuhu u općoj anesteziji s lijevom rukom u držaču tako da ruka visi preko ruba operacijskog stola: a) nakon kirurškog pranja operacijskog polja i sterilnog pokrivanja operater identificira te sterilnim flomasterom označava na laktu koštane orijentire (vrh olekranona, lateralni i medijalni epikondil humerusa) te tijek ulnarnog živca na osnovi kojih označava predmnijevana mjesta za osnovnih pet artroskopskih ulaza; b) označeni su A – vrh olekranona, B – medijalni epikondil, D – tijek ulnarnog živca, kao i predmnijevani ulazi 1 – direktan lateralni ulaz, 4 – direktan stražnji ulaz te 5 – posterolateralni ulaz; c) označeni su A – vrh olekranona, C – lateralni epikondil, kao i predmnijevani ulazi 1 – direktan lateralni ulaz, 3 – proksimalni anterolateralni ulaz, 4 – direktan stražnji ulaz te 5 – posterolateralni ulaz; d) označeni su A – vrh olekranona, B – medijalni epikondil, D – tijek ulnarnog živca, kao i predmnijevani ulazi 2 – proksimalni anteromedijalni ulaz i 4 – direktan stražnji ulaz.

Figure 1. Patient, during general anaesthesia, in a prone position with his left hand in a holder hanging over the edge of an operating table: a) following surgical prepping and draping, surgeon identifies and marks bony landmarks with a sterile marker (tip of the olecranon, lateral and medial humeral epicondyle) as well as ulnar nerve course which serves as a basis for marking five standard arthroscopic portals of the elbow; b) marked as following A – tip of the olecranon, B – medial epicondyle, D – ulnar nerve course, as well as 1 – direct lateral portal, 4 – direct posterior portal and 5 – posterolateral portal; c) marked as following A – tip of the olecranon, C – lateral epicondyle, as well as 1 – direct lateral portal, 3 – proximal anterolateral portal, 4 – direct posterior portal and 5 – posterolateral portal; d) marked as following A – tip of the olecranon, B – medial epicondyle, D – ulnar nerve course, as well as 2 – proximal anteromedial portal and 4 – direct posterior portal.

Na kraju zahvata rane su zašivene neresorptivnim koncem, dok je rana od načinjene jednostavne dekompresije ulnarnog živca zašivena po slojevima. Lakat je potom sterilno previjen, nakon čega je čitava ruka bila omotana krep zavojem, prilikom čega je skinuta i poveska s nadlaktice. Nakon što se bolesnika okrenulo na leđa načinila bi se još sadrena longeta koja se postavljala s prednje strane lakta držeći pritom lakat u maksimalno izvodivoj ekstenziji. Po buđenju bolesnika iz anestezije operater je uvijek provjeravao funkciju šake i prstiju operirane ruke. Po dolasku na odjel bolesnici su educirani da ruku drže u povišenom položaju, iznad razine srca, kako bi se smanjilo naticanje operirane ruke te da čine vježbe razgibavanja šake i prstiju.

Poslijeoperacijski tijek

Prvi poslijeoperacijski dan bolesnici kojima je bila indicirana profilaksa heterotopičnih osifikacija započeli su primjenom indometacina svakih 8 sati po 25 mg. U djece i mlađih adolescenata doza je prilagođena s obzirom na tjelesnu težinu bolesnika (2 do 3 mg/kg/dan) podijeljeno u dva davanja. Svi su bolesnici uz indometacin primali zaštitni lijek za sluznicu želuca, tzv. selektivni inhibitor protonske pumpe. Bolesnik je sadrenu longetu koja mu je načinjena u operacijskoj sali na kraju zahvata nosio kontinuirano tijekom 48 sati, tj. sve do prvog previjanja, kada su se i vadili drenovi iz lakta. Sadrenu longetu bolesnici su nosili i nadalje, ali samo po noći za vrijeme spavanja, tijekom prva tri poslijeoperacijska tjedna. Nakon prvog previjanja i vađenja drenova bolesnici su započeli s vježbama razgibavanja operiranog lakta. U svih je bolesnika na početku rehabilitacije korišten uređaj za pasivno razgibavanje zgloba lakta i to četiri do pet puta dnevno po 30 minuta. Osim toga, bolesnik je uz pomoć fizioterapeuta činio pasivne i aktivne vježbe za dobivanje što boljeg opsega pokreta, uz napomenu da se na samom početku rehabilitacije uvijek težilo da se prvo dobije potpuna ekstenzija lakta. Osim tih vježbi koje su svi činili nekoliko puta na dan, bolesnik je morao svakodnevno činiti vježbe za cirkulaciju te vježbe za šaku. Nakon otpusta iz Klinike, prosječno sedmoga poslijeoperacijskog dana, bolesnici su nastavljali s ambulantnom fizikalnom terapijom, a profilaksa heterotopičnih osifikacija provođena je ovisno o načinjenom zahvatu od dva pa sve do šest tjedana.

Tablica 2. Raspodjela bolesnika s obzirom na vodeću dijagnozu zbog koje je načinjen artroskopski zahvat na laktu te na spol bolesnika

Table 2. Distribution of the operated patients in regard to the main diagnosis and the sex of the patient.

Vodeća dijagnoza *Main diagnosis*	Broj bolesnika muškog spola (postotak) *Number of male patients (percentage)*	Broj bolesnica ženskog spola (postotak) *Number of female patients (percentage)*	Ukupan broj operiranih bolesnika (postotak) *Total number of operated patients (percentage)*
Poslijetraumatska kontraktura lakta *Posttraumatic elbow contracture*	39 (28,89%)	12 (21,43%)	51 (26,70%)
Primarni osteoartritis lakta *Primary osteoarthritis of an elbow*	36 (26,67%)	5 (8,93%)	41 (21,46%)
Sindrom sinovijalnog nabora lakta *Elbow synovial plica syndrome*	16 (11,85%)	8 (14,28%)	24 (12,57%)
Sinovitis lakta – reumatoidni artritis *Synovitis of an elbow due to rheumatoid arthritis*	4 (2,96%)	14 (25,00%)	18 (9,42%)
Sinovijalna hondromatoza lakta *Synovial chondromatosis of an elbow*	12 (8,89%)	3 (5,36%)	15 (7,85%)
Stražnji sindrom sraza lakta *Posterior impingement of an elbow*	13 (9,63%)	0	13 (6,81%)
Osteohondritis disekans lakta *Osteochondritis dissecans of an elbow*	7 (5,19%)	2 (3,57%)	9 (4,71%)
Lateralni epikondilitis *Lateral epicondylitis*	4 (2,96%)	4 (7,14%)	8 (4,19%)
Slobodno zglobno tijelo u laktu *Loose body in an elbow*	1 (0,74%)	7 (12,50%)	8 (4,19%)
Dobroćudni tumori područja lakta *Benign tumours of an elbow region*	1 (0,74%)	1 (1,79%)	2 (1,05%)
Sinovitis lakta – druge etiologije *Synovitis of an elbow due to other etiology*	2 (1,48%)	0	2 (1,05%)

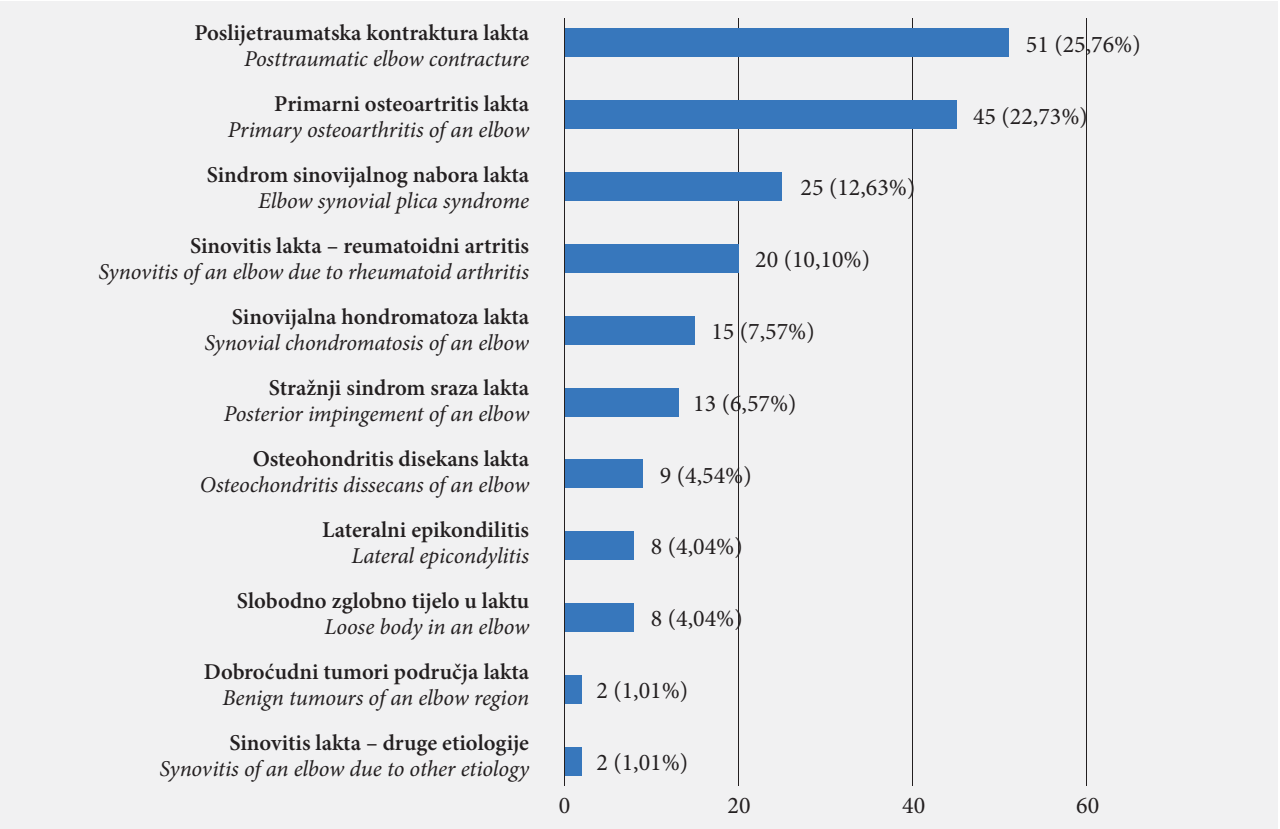
Rezultati

U razdoblju od 1. siječnja 2008. do 1. siječnja 2018. godine u Klinici je načinjeno 208 uzastopnih artroskopija lakta. Operiran je ukupno 191 bolesnik, među kojima je bilo 135 muškaraca (70,68%) (tablica 2.). U 7 je bolesnika (2 žene i 5 muškaraca) artroskopski zahvat načinjen na oba lakta. Desni je lakat operiran u 124 slučaja (62,63%). Prosječna životna dob bolesnika u trenutku artroskopskog zahvata bila je 38,86 godina (raspon: 4 – 70). Od 208 zahvata, primarna artroskopija bila je načinjena 198 puta u 191 bolesnika. U preostalih 10 zahvata riječ je bila o ponovnom artroskopskom zahvatu na istom laktu, tj. riječ je bila o reoperaciji.

Na slici 2. prikazane su vodeće dijagnoze zbog kojih je načinjen primarni artroskopski zahvat, poredane po učestalosti. U obaju bolesnika iz skupine s dobroćudnim tumorom riječ je bila o osteoid osteomu. U jednom je slučaju osteoid osteom bio lokaliziran u trohleji humerusa, a u drugom, koji je već zasebno prikazan u literaturi kao prikaz slučaja, bio je smješten u fosi olekrani.[18] U jednog bolesnika iz skupine sinovitisi druge etiologije riječ je bila o pigmentiranom vilonodularnom sinovitisu, dok je u drugog bila riječ o sinovitisu kao posljedici hemofilične artropatije u bolesnika oboljelog od hemofilije.

Prije nego je načinjena artroskopija lakta u Klinici čak je 31 od 191 operiranog bolesnika (16,23%) već imao kirurški zahvat na tom istom laktu. Najveći je broj takvih bolesnika iz skupine bolesnika s poslijetraumatskom kontrakturom lakta. Naime, u toj skupini od 51 artroskopiranog bolesnika 21 (41,17%) je već bio ranije operiran. U 16 od tog 21 bolesnika načinjen je otvoreni zahvat na laktu, u jednog artroskopski, dok je u četiriju načinjen zahvat na ulnarnom živcu i to u tri slučaja jednostavna dekompresija živca, dok je u jednom načinjena antepozicija ulnarnog živca. Valja istaknuti da je čak pet od 16 bolesnika kojima je načinjen otvoreni zahvat na laktu operirano po dva puta prije artroskopskog zahvata. Po dva su bolesnika prethodno operirana iz skupine bolesnika s primarnim osteoartritisom lakta, sa slobodnim zglobnim tijelima i s dobroćudnim tumorom područja lakta. Dočim je u prvim dvjema skupinama u jednog bolesnika prethodno načinjen artroskopski zahvat, a u drugog bolesnika otvoreni zahvat, iz treće skupine, one s dobroćudnim

Slika 2. Učestalost vodećih dijagnoza zbog kojih je načinjen artroskopski zahvat na laktu
Figure 2. Frequency of the main diagnoses that prompted elbow arthroscopy



tumorom, oba su bolesnika prethodno bila operirana otvorenim načinom. Po jedan je bolesnik prethodno operiran iz skupine bolesnika s reumatoidnim artritisom, sa sinovitisom druge etiologije, sa sindromom sinovijalnog nabora lakta i sa stražnjim sindromom sraza, a u svih njih je prije artroskopskog zahvata načinjen otvoreni zahvat na laktu.

Jednostavna dekompresija ulnarnog živca načinjena je u 103 bolesnika (52,02%), dok je u jednog bolesnika iz skupine sa stražnjim sindromom sraza, nakon što je tijekom zahvata uočena hipermobilnost živca, načinjena antepozicija ulnarnog živca (tablica 3.).

Tijekom promatranog razdoblja ponovno je operirano 19 bolesnika (9,95%). Načinjeno je 10 ponovnih artroskopija lakta i 9 otvorenih zahvata na laktu. Ponovne su artroskopije načinjene između 4 i 98 mjeseci od primarne operacije. Bolesnik koji je operiran 4 mjeseca nakon primarnog zahvata iz skupine je bolesnika s poslijetraumatskom kontrakturom lakta. On je prethodno dva puta operiran otvorenom metodom pa je prije primarnoga artroskopskog zahvata odlučeno da se zbog kompleksnosti zahvata isti načini u dva akta. Trima je bolesnicima iz te skupine načinjena ponovna artroskopija između 8 i 12 mjeseci nakon primarnog zahvata zbog pogoršanja kontrakture tijekom rehabilitacije. Ponovno su artroskopirana i tri bolesnika iz skupine bolesnika s primarnim osteoartritisom lakta. Od njih su dva bolesnika operirana više godina nakon primarnog zahvata, točnije nakon 84, odnosno 98 mjeseci, dok je treći bolesnik operiran zbog perzistirajuće kontrakture lakta 18 mjeseci nakon primarnog zahvata. Zbog toga se za ta dva bolesnika može reći da je u njih to u biti prirodna progresija bolesti, a ne komplikacija načinjenoga artroskopskog zahvata, pa ih stoga prema smjernicama Nelsona i sur. ne ubrajamo u komplikacije nakon artroskopije lakta. Bolesnica iz skupine bolesnika s reumatoidnim artritisom ponovno je artroskopirana 48 mjeseci nakon primarne artroskopije zbog povrata otekline zgloba i pojave deficita ekstenzije od 15°. Ponovno su artroskopirani po jedan bolesnik iz skupine s lateralnim epikondilitisom i jedan iz skupine sa sindromom sinovijalnog nabora lakta i to 11, odnosno 40 mjeseci nakon primarne artroskopije. Dok je u prvog bolesnika razlog bila pojava većeg deficita ekstenzije nakon artroskopskog zahvata nego što ga je bolesnik imao prije zahvata, u druge bolesnice došlo je do ponovne pojave bolova u laktu.

Od 9 otvorenih zahvata koji su načinjeni nakon artroskopskog zahvata najviše ih je, i to 4, načinjeno u skupini bolesnika s poslijetraumatskom kontrakturom lakta. U jedne je bolesnice taj zahvat bio planiran već i prije artroskopskog zahvata na laktu. U druga dva

Tablica 3. Raspodjela načinjenih jednostavnih dekompresija ulnarnog živca s obzirom na vodeću dijagnozu zbog koje je načinjen artroskopski zahvat na laktu.

Table 3. Distribution of ulnar nerve in situ decompressions performed in regards to main diagnosis for the elbow arthroscopy procedures.

Vodeća dijagnoza / *Main diagnosis*	Broj načinjenih primarnih artroskopskih zahvata / *Number of primary arthroscopic procedures performed*	Broj načinjenih jednostavnih dekompresija ulnarnog živca (postotak) / *Number of ulnar nerve simple decompressions performed (percentage)*
Poslijetraumatska kontraktura lakta / *Posttraumatic elbow contracture*	51	32 (62,75)
Primarni osteoartritis lakta / *Primary osteoarthritis of an elbow*	45	42 (93,33)
Sindrom sinovijalnog nabora lakta / *Elbow synovial plica syndrome*	25	4 (16,0)
Sinovitis lakta – reumatoidni artritis / *Synovitis of an elbow due to rheumatoid arthritis*	20	10 (50,0)
Sinovijalna hondromatoza lakta / *Synovial chondromatosis of an elbow*	15	8 (53,33)
Stražnji sindrom sraza lakta / *Posterior impingement of an elbow*	13	3 (23,07)
Osteohondritis disekans lakta / *Osteochondritis dissecans of an elbow*	9	0 (0)
Lateralni epikondilitis / *Lateral epicondylitis*	8	1 (12,50)
Slobodno zglobno tijelo u laktu / *Loose body in an elbow*	8	2 (25,0)
Dobroćudni tumori područja lakta / *Benign tumours of an elbow region*	2	0 (0)
Sinovitis lakta – druge etiologije / *Synovitis of an elbow due to other etiology*	2	1 (50,0)

bolesnika koji su ponovno operirani 6 mjeseci nakon načinjenoga artroskopskog zahvata resecirana je glava radijusa otvorenim načinom. Valja ovom prilikom istaknuti da su ti bolesnici operirani tijekom prve dvije godine promatranog razdoblja, kada operater još nije imao dovoljno iskustva da načini artroskopski asistiranu resekciju glave radijusa. To je razvidno iz podatka da je operater kasnije, u skupini bolesnika s poslijetraumatskom kontrakturom, u tri slučaja u sklopu artroskopskog zahvata načinio i artroskopski asistiranu resekciju glave radijusa. U preostalog je bolesnika iz skupine s poslijetraumatskom kontrakturom 19 mjeseci nakon artroskopije načinjen otvoreni zahvat tijekom kojeg je ugrađena proteza glave radijusa. U skupini bolesnika s primarnim osteoartritisom lakta jedan je bolesnik reoperiran 5 mjeseci nakon učinjene artroskopije i jednostavne dekompresije ulnarnog živca zbog perzistiranja simptoma sindroma kubitalnog kanala. Načinjena mu je ponovna jednostavna dekompresija ulnarnog živca. U skupini bolesnika s lateralnim epikondilitisom jedan je bolesnik ponovno operiran poradi perzistiranja bolova 11 mjeseci nakon artroskopskog zahvata, kada mu je otvorenom metodom načinjena ablacija lateralnog epikondila. Drugoj je bolesnici iz te skupine zbog perzistiranja simptoma sindroma kubitalnog kanala, i to bez obzira na načinjenu jednostavnu dekompresiju ulnarnog živca uz artroskopiju lakta, 8 mjeseci nakon artroskopskog zahvata načinjena antepozicija ulnarnog živca. U skupini bolesnika sa sinovijalnom hondromatozom jedan je bolesnik zbog pojave heterotopičnih osifikacija ponovno operiran 8 mjeseci nakon artroskopskog zahvata. U skupini bolesnika s dobroćudnim tumorom jedan je bolesnik poradi pojave simptoma sindroma kubitalnog kanala ponovno operiran 14 mjeseci nakon artroskopskog zahvata i tada mu je načinjena antepozicija ulnarnog živca.

Tijekom promatranog razdoblja u dostupnoj dokumentaciji uočeno je sveukupno 19 komplikacija (9,59%) u 198 primarnih artroskopskih zahvata. Četiri su komplikacije iz skupine blažih komplikacija prema Nelsonu i sur.[15], dok je preostalih 15 iz skupine velikih komplikacija. Među blaže komplikacije ubrajaju se dva slučaja produženog zarastanja rane od artroskopskog ulaza koje je bilo praćeno seroznom sekrecijom. Jedan od njih je iz skupine bolesnika s poslijetraumatskom kontrakturom, a drugi iz skupine s primarnim osteoartritisom lakta. Oba bolesnika su liječena kraćim prekidom provođenja fizikalne terapije i primjenom antibiotske terapije u trajanju od 7 dana. Druga su dva slučaja s blažim komplikacijama iz skupine s poslijetraumatskom kontrakturom te iz skupine s reumatoidnim artritisom. U oba je bolesnika bila riječ o prolaznom ispadu osjeta u inervacijskom području ulnarnog živca. Valja napomenuti da kod tih bolesnika nije bila načinjena jednostavna dekompresija ulnarnog živca te da je tijekom praćenja došlo do spontanog oporavka. Među 15 velikih komplikacija ubrojeno je 15 ponovnih zahvata, među kojima je bilo 7 ponovnih artroskopskih zahvata te 8 otvorenih zahvata.

Rasprava

Vodeća indikacija za artroskopiju lakta u promatranoj skupini bolesnika bila je poslijetraumatska kontraktura lakta. Naime, artroskopija lakta načinjena je u 25,76% bolesnika zbog poslijetraumatske kontrakture lakta, dok je zbog primarnog osteoartritsa artroskopija načinjena u 22,73% bolesnika. Primarni osteoartritis lakta vodeća je indikacija za artroskopiju lakta u velikoj većini provedenih istraživanja koja su prikazana u literaturi, a postotak bolesnika koji su operirani zbog primarnog osteoartritisa kretao se između 27% i 45% od svih operiranih bolesnika.[15,19–23] No, prema rezultatima nekih istraživanja, u prvom redu Karelsona i sur.[21] koje je objavljeno 2019. godine, poslijetraumatska kontraktura lakta je druga vodeća indikacija za artroskopiju lakta. Oni su izvijestili da je 46% bolesnika operirano zbog primarnog osteoartritisa lakta, a 41% zbog poslijetraumatskih razloga. Noticewala i sur.[24] su u svom istraživanju objavljenom 2017. godine izvijestili da je artroskopija lakta načinjena u 34,2% bolesnika zbog primarnog osteoartritisa lakta, dok je zbog poslijetraumatskih razloga artroskopija načinjena u 27,72% bolesnika. Osim u tim istraživanjima, i u istraživanju Elfeddali i sur.[20], kao i Marti i sur.[19], poslijetraumatska je kontraktura bila druga vodeća indikacija za artroskopiju lakta, iako valja naglasiti da ti autori u svojim radovima navode za pojedine bolesnike više indikacija kao vodeću indikaciju. Primarni osteoartritis lakta jedino u istraživanju Reddy i sur.[22] iz 2000. godine nije bio vodeća indikacija za artroskopiju lakta, već je to bio stražnji sindrom sraza. Zanimljivo je istaknuti da je vađenje slobodnih zglobnih tijela iz lakta bila druga vodeća indikacija za artroskopiju lakta u istraživanjima Reddy i sur.[22] te Kelly i sur.[25] Ta su istraživanja objavljena prije gotovo 20 godina i stoga je takav rezultat i očekivan s obzirom na razvoj artroskopije lakta u to vrijeme. Naime, usporedni razvoj tehnologije, kako za dijagnostiku ozljeda i oštećenja u području lakta tako i artroskopske opreme, praćen porastom znanja i iskustva artroskopičara lakta rezultira sve kompliciranijim artroskopskim zahvatima pa je u svim novijim istraživanjima postotak zahvata kojima se samo vade slobodna zglobna tijela iz lakta značajno manji.

U ovom je istraživanju odnos ukupnog broja muških i ženskih bolesnika iznosio 70% naspram 30%. Taj je rezultat u skladu s rezultatima drugih provedenih i objavljenih većih serija bolesnika kojima je načinjena artroskopija lakta.[15,19–21] Jedina iznimka u tom uobičajenom odnosu bila je u istraživanju Reddy i sur.[22] u kojemu je odnos bio 93,6% muškaraca naspram 6,4% žena. Veći broj muškaraca kojima se čini artroskopija lakta posljedica je znatno većeg broja muških bolesnika koji se liječe zbog primarnog osteoartritisa lakta. Tako je primjerice u ovom istraživanju u skupini bolesnika koji su artroskopirani zbog primarnog osteoartritisa lakta odnos 87,8% muškaraca naspram 12,2% žena. Gotovo identičan omjer nađen je i u drugim istraživanjima koja su izvješćivala o artroskopskom liječenju primarnog osteoartritisa lakta. MacLean i sur.[26] su izvijestili da je u njihovoj skupini bolesnika bilo čak 90% muškaraca, Lim i sur.[27] 86%, a Galle i sur.[28] 87%. S obzirom na životnu dob bolesnika artroskopija lakta se može činiti od ranog djetinjstva do duboke starosti. U prilog tomu su bolesnici kojima je načinjena artroskopija lakta u dobi od 4 godine, a o kojima su izvijestili Mitcheli i sur.[29] te Labaš i sur.[18] S druge strane, Jinnah i sur.[23] su izvijestili da je najstariji bolesnik kojemu su načinili artroskopiju lakta imao 90 godina.

Na osnovi usporedbe opisa tehnike izvođenja artroskopije lakta iz objavljenih većih serija bolesnika kojima je načinjena artroskopija lakta moglo bi se reći da se artroskopija lakta radi u općoj anesteziji, pritom da je bolesnik u položaju na boku, da se obvezno koristi poveska tijekom zahvata te da se artroskopski zahvat uvijek započinje proksimalnim anteromedijalnim portalom. Pojedini autori, napose oni iz Europe, izvješćuju da artroskopiju lakta čine i u regionalnoj anesteziji. Tako primjerice Marti i sur.[19] navode da je 77% njihovih bolesnika operirano u regionalnoj anesteziji, dok je u istraživanju Effendali i sur.[20] njih 47% operirano u regionalnoj anesteziji. S druge strane, autori iz Sjedinjenih Američkih Država izvješćuju da su gotovo sve artroskopije lakta načinjene u općoj anesteziji.[15,23,25] Mišljenja smo da je osnovni nedostatak artroskopije lakta koja se izvodi u regionalnoj anesteziji taj što se na samom kraju zahvata ne može ispitati funkcija živaca. Stoga, mi i nadalje preferiramo artroskopiju lakta činiti u općoj anesteziji. Preferiramo ju činiti u položaju bolesnika na trbuhu jer smatramo da se na taj način bolje nego u položaju na boku izbjegava pritisak na kubitalnu jamu i time znatno smanjuje rizik ozljeđivanja/oštećenja živaca tijekom artroskopskog zahvata.

Još uvijek postoji dvojba o profilaktičkoj primjeni antibiotika. U promatranoj skupini nije bilo pojave infekcije nakon artroskopije lakta, a svi su bolesnici profilaktički dobili antibiotike. Kelly i sur.[25] su 2001. godine izvijestili da su u 277 (59%) bolesnika kojima su profilaktički dali antibiotike imali jednu infekciju lakta, a u preostalih 192 (41%) koji nisu dobili antibiotsku profilaksu tri. Od tada se vode polemike o tome treba li prije artroskopije lakta profilaktički davati antibiotike. Naime, dok neki, primjerice Elfeddali i sur.[20], izvješćuju da nisu imali niti jednu infekciju zgloba lakta nakon 200 načinjenih artroskopija u bolesnika kojima nisu profilaktički dali antibiotike, drugi, primjerice Nelson i sur.[15], izvješćuju da su u seriji od 417 načinjenih artroskopija lakta imali čak 9 infekcija (2,2%) usprkos tomu što su svim bolesnicima profilak-

tički dali antibiotike. Skupivši izvješća o 2704 načinjene artroskopije lakta iz nacionalne baze podataka, Camp i sur.[30] su izvijestili da je unutar šest mjeseci od zahvata dijagnosticirano 42 infekcije zgloba lakta (1,55%). Leong i sur.[14] su izvijestili o stopi infekcije od 0,26% nakon artroskopije lakta zasnivajući taj podatak na pretrazi petogodišnjeg razdoblja (od 2007. do 2011. godine) nacionalne baze podataka koja je obuhvatila 6268 artroskopskih zahvata na laktu. Valja istaknuti da je ta stopa infekcije u skladu sa stopom infekcije nakon artroskopije ramena (0,27%) te nakon artroskopije koljena (0,15%) koje su također izračunate na osnovi pretrage nacionalne baze podataka.[31,32]

Teško je uspoređivati izvješća o komplikacijama nakon artroskopije lakta jer do rada Nelsona i sur.[15] nije bilo jasnih smjernica kako pratiti komplikacije tog zahvata. No, nažalost i nakon objave tog rada još uvijek većina autora ne slijedi te smjernice. Tako primjerice pojedini autori, Marti i sur.[19] te Elfeddali i sur.[20] izvješćuju o 6%, odnosno 7,5% komplikacija nakon artroskopije lakta, uz napomenu da je u svim tim slučajevima riječ o blažim komplikacijama tipa produljene sekrecije iz mjesta artroskopskog ulaza. Kada se promatraju samo takve blaže komplikacije, onda su ti postotci niži u usporedbi s 11% blažih komplikacija o kojima su izvijestili Kelly i sur.[25] 2001. godine, odnosno 8,9% iz rada Nelsona i sur.[15] Pogotovo su te stope komplikacija male ako se uzme u obzir da se u ta dva rada spominju i velike komplikacije, u radu Kelly i sur.[25] 0,8%, a u radu Nelson i sur.[15] 4,8%.

Osim poslijeoperacijske infekcije zgloba lakta, među velike komplikacije ubrajaju se još i reoperacije te ozljede živaca. Iako se u nekim istraživanjima, primjerice u istraživanjima Marti i sur.[19] te Elfeddali i sur.[20], uopće ne spominju reoperacije nakon artroskopskog zahvata na laktu, jasno je da ih zasigurno ima. Leong i sur.[14] su na osnovi rezultata dobivenih pretragom nacionalne baze podataka izvijestili o stopi reoperacija od 2,2%. Najveća stopa reoperacija bila je zbog ozljede živca tijekom zahvata i to 1,26%. Stopa reoperacija zbog perzistiranja i/ili pogoršanja kontrakture lakta nakon zahvata iznosi prema njihovom istraživanju 0,63%, dok stopa reoperacije zbog infekcije iznosi 0,26%. Nelson i sur.[15] izvješćuju o 20 reoperacija u 417 praćenih bolesnika (4,8%) i navode da je od tih 20 reoperacija 9 bilo zbog infekcije zgloba nakon artroskopskog zahvata, a 6 zbog pojave heterotopičnih osifikacija u poslijeoperacijskom tijeku. U ovom je istraživanju, slijedeći smjernice Nelsona i sur.[15] o tome što se ubraja u komplikacije, bilo 15 reoperacija nakon 198 artroskopskih zahvata (7,57%), među koje ubrajamo i 7 ponovnih artroskopija lakta. Taj broj ponovnih artroskopskih zahvata na laktu tijekom praćenja nije velik, pogotovo ako se usporedi s brojem ponovnih artroskopskih zahvata o kojem su izvijestili Karelson i sur.[21] 2019. godine. Naime, oni su izvijestili da su tijekom petogodišnjeg razdoblja praćenja ponovno artroskopski operirali 19 od 93 praćena bolesnika (20,4%). Razlog ponovnom zahvatu u tih bolesnika bio je ili perzistiranje simptoma ili ponovna pojava simptoma nakon asimptomatskog razdoblja.

I sâm razvoj artroskopije lakta bio je usporen zbog znatno većeg rizika ozljede živca tijekom zahvata u usporedbi s artroskopijama ostalih zglobova i to u prvom redu zbog blizine živaca standardnim artroskopskim ulazima, odnosno prednjoj zglobnoj ovojnici lakta.[33,34] Iako u literaturi nalazimo opise ozljeđivanja svih živaca u području lakta, ipak je najčešće riječ o ozljeđivanju ulnarnog živca.[35–39] Ozljede živaca nastaju ili izravnim ozljeđivanjem, primjerice skalpelom prilikom činjenja artroskopskog ulaza ili motoriziranim instrumentom tijekom zahvata, ili pak neizravnim i to najčešće zbog dugotrajnog pritiska na živac instrumentom, odnosno položajem.[35–39] Neurološki simptomi mogu biti prolazni ili mogu perzistirati i čak se i pojačati pa tada u najvećem broju slučajeva zahtijevaju novo kirurško liječenje. U objavljenim velikim serijama bolesnika kojima je načinjena artroskopija lakta izvješćuje se uglavnom o prolaznim neurološkim simptomima nakon zahvata. Tako su primjerice Nelson i sur.[15] izvijestili da su se prolazni neurološki simptomi pojavili u 7 od 417 operiranih bolesnika (1,7%), dok su Kelly i sur.[25] izvijestili o pojavi prolaznih neuroloških simptoma u 10 od 473 operirana bolesnika (2,1%). Jinnah i sur.[23] su 2017. godine izvijestili o 15 slučajeva s neurološkim simptomima u 227 bolesnika (6,6%) kojima su načinili artroskopski zahvat na laktu. Dok je u njih trinaestoro riječ bila o prolaznim neurološkim simptomima, u preostala dva bolesnika bila je potrebna reoperacija zbog toga što su živci bili presječeni tijekom artroskopskog zahvata. Presječeni ulnarni živac primarno je zašiven u jednog bolesnika, a u drugog je bolesnika načinjena transplantacija živca, čime su ponovno spojeni medijani živac i njegov motorički ogranak (prednji izmeđukoštani živac podlaktice).[23] Potpuno se drugačije informacije dobivaju iz rezultata istraživanja Desai i sur.[40] provedenog 2013. godine. Oni su proveli anketu među članovima Američkog društva za kirurgiju šake, a u okviru ankete postavili su im pitanje jesu li tijekom pet godina operirali neki živac na ruci koji je ozlijeđen tijekom artroskopije lakta. Upitnik je poslan na 1546 e-adresa aktivnih članova od kojih je 372 (21%) odgovorilo. Putem te ankete prijavljene su ukupno 222 ozljede živaca nakon artroskopskog zahvata na laktu, od kojih je 107 zahtijevalo kiruršku intervenciju. Prema rezultatima te ankete najčešće je bio ozlijeđivan ulnarni živac i to u 38% slučajeva, a potom su poredani po učestalosti ozljeđivanja radijalni živac, stražnji izmeđukoštani živac podlaktice, medijani živac te prednji izmeđukoštani

živac podlaktice. Potvrda da je broj ozljeda živca nakon artroskopskog zahvata na laktu koje imaju za posljedicu trajne neurološke simptome znatno veći od 13 prikaza slučajeva koji su objavljeni do 2018. godine jest i skupina od osam bolesnika s ozljedom živca koju su te godine objavili Hilgresom i sur.[41–49] Tih su osam bolesnika sakupili pretražujući nekoliko baza podataka o kirurškom liječenju u Nizozemskoj i to u razdoblju između 2003. i 2015. godine.[49] Detaljno su prikazali način kako je koji artroskopski zahvat tijekom kojeg je došlo do ozljede živca izveden te su izvijestili da je vodeća indikacija u najvećem broju slučajeva bila kontraktura lakta. U pet bolesnika bila je riječ o ozljedi ulnarnog živca, dok je u dva ozlijeđen stražnji izmeđukoštani živac podlaktice, a u jednog radijalni živac. U svih je bolesnika načinjena eksploracija ozlijeđenog živca prosječno 6,5 mjeseci (raspon: 0 – 11 mjeseci), a u sedam od osam bolesnika bila je potrebna još jedna dodatna operacija, ali nažalost u konačnici je rezultat da u šest od osam bolesnika nije došlo do značajnijeg poboljšanja.

U literaturi se nalazi nekoliko prikaza slučajeva pojave heterotopičnih osifikacija nakon artroskopije lakta i zbog toga pojedini autori savjetuju nakon većih artroskopskih zahvata na laktu provoditi profilaksu heterotopičnih osifikacija.[50–55] U promatranoj skupini bolesnika bila je jedna takva komplikacija nakon artroskopskog zahvata zbog sinovijalne hondromatoze na samom početku promatranoga desetogodišnjeg razdoblja.[54] Bolesnik je reoperiran 8 mjeseci nakon primarnog zahvata otvorenim načinom. Nakon tog slučaja svi bolesnici iz skupina s primarnim osteoartritisom, s poslijetraumatskom kontrakturom, s lateralnim epikondilitisom, s reumatoidnim artritisom, sa slobodnim zglobnim tijelima lakta, sa sinovitisom druge etiologije te sa stražnjim sindromom sraza lakta provodili su profilaksu heterotopičnih osifikacija i tijekom tih nešto više od osam godina više nije bilo pojave heterotopičnih osifikacija nakon artroskopije lakta u promatranoj skupini bolesnika.

Osnovno je ograničenje ovog istraživanja, uz retrospektivni dizajn istraživanja, to što se ono u potpunosti oslanja na točnost i cjelovitost medicinske dokumentacije pa su svi rezultati dobiveni isključivo na osnovi onoga što je u njoj zabilježeno. Osim toga, možda su postojale određene manje komplikacije koje nisu niti zabilježene u dokumentaciji tijekom poslijeoperacijskog praćenja bolesnika, a zbog kojih su bolesnici mogli zatražiti skrb i u drugim ustanovama.

S obzirom na rezultate ovog istraživanja, kao i na spoznaje iz literature, može se zaključiti da je artroskopija lakta pouzdana i učinkovita operacijska metoda liječenja različitih ozljeda i oštećenja lakta ukoliko se čini na standardizirani način. Možemo zaključiti da je broj reoperacija i komplikacija nakon načinjene artroskopije lakta u promatranoj skupini bolesnika u potpunosti usporediv s rezultatima drugih objavljenih istraživanja.

LITERATURA

1. *Burman MS.* Arthroscopy of the elbow joint: A cadaver study. J Bone Joint Surg Am 1932;14:349–50.
2. *Bojanić I, Smoljanović T, Mahnik A.* Artroskopija lakta. Liječ Vjesn 2010;132:238–45.
3. *Byram IR, Kim HM, Levine WN, Ahmad CS.* Elbow arthroscopic surgery update for sports medicine conditions. Am J Sports Med 2013;41:2191–202.
4. *Adams JE, King GJ, Steinmann SP, Cohen MS.* Elbow arthroscopy: indications, techniques, outcomes, and complications. J Am Acad Orthop Surg 2014;22:810–8.
5. *Pederzini LA, Di Palma F, Safran MR, Bain GI.* Elbow arthroscopy: state of the art. J Int Soc Arthroscop Knee Surg Orthop Sport Med 2017;2:279–94.
6. *Andrews JR, Carson WG.* Arthroscopy of the elbow. Arthroscopy 1985;1:97–107.
7. *O'Driscoll SW, Morrey BF.* Arthroscopy of the elbow. Diagnostic and therapeutic benefits and hazards. J Bone Joint Surg Am 1992;74:84–94.
8. *Yeoh KM, King GJ, Faber KJ, Glazebrook MA, Athwal GS.* Evidence-based indications for elbow arthroscopy. Arthroscopy 2012;28:272–82.
9. *Van Tongel A, Macdonald P, Van Riet R, Dubberley J.* Elbow arthroscopy in acute injuries. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2012;20:2542–8.
10. *Dei Giudici L, Faini A, Garro L, Tucciarone A, Gigante A.* Arthroscopic management of articular and peri-articular fractures of the upper limb. Eur Fed Nat Assoc Orthoped Traumatol Open Rev 2017;1:325–31.
11. *Michels F, Pouliart N, Handelberg F.* Arthroscopic management of Mason type 2 radial head fractures. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2007;15:1244–50.
12. *Perez Carro L, Golano P, Vega J.* Arthroscopic-assisted reduction and percutaneous external fixation of lateral condyle fractures of the humerus. Arthroscopy 2007;23:1131.e1–4.
13. *Adams JE, Merten SM, Steinmann SP.* Arthroscopic-assisted treatment of coronoid fractures. Arthroscopy 2007;23:1060–5.
14. *Leong NL, Cohen JR, Lord E, Wang JC, McAllister DR, Petrigliano FA.* Demographic trends and complication rates in arthroscopic elbow surgery. Arthroscopy 2015;31:1928–32.
15. *Nelson GN, Wu T, Galatz LM, Yamaguchi K, Keener JD.* Elbow arthroscopy: early complications and associated risk factors. J Shoulder Elbow Surg 2014;23:273–8.
16. *Baker CL, Jones GL.* Arthroscopy of the elbow. Am J Sports Med 1999;27:251–64.
17. *Bojanić I, Smoljanović T, Dokuzović S.* Osteochondritis dissecans of the elbow: excellent results in teenage athletes treated by arthroscopic debridement and microfracture. Croat Med J 2012;53:40–7.
18. *Labaš M, Pilipac D, Majdančić K, Đapić T, Bojanić I.* Poteškoće u dijagnosticiranju i liječenju osteoid osteoma u laktu četverogodišnje djevojčice – prikaz slučaja i pregled literature. Paediatr Croat 2016;60:97–105.
19. *Marti D, Spross C, Jost B.* The first 100 elbow arthroscopies of one surgeon: analysis of complications. J Shoulder Elbow Surg 2013;22:567–73.

20. *Elfeddali R, Schreuder MH, Eygendaal D.* Arthroscopic elbow surgery, is it safe? J Shoulder Elbow Surg 2013;22:647–52.
21. *Karelson M, Launonen AP, Jokihaara J, Havulinna J, Mattila VM.* Pain, function, and patient satisfaction after arthroscopic treatment of elbow in a retrospective series with minimum of 5-year follow-up. J Orthop Surg (Hong Kong) 2019;27: 2309499019832808.
22. *Reddy AS, Kvitne RS, Yocum LA, Elattrache NS, Glousman RE, Jobe FW.* Arthroscopy of the elbow: a long-term clinical review. Arthroscopy 2000;16:588–94.
23. *Jinnah AH, Luo TD, Wiesler ER i sur.* Peripheral nerve injury after elbow arthroscopy: an analysis of risk factors. Arthroscopy 2018;34:1447–52.
24. *Noticewala MS, Trofa DP, Vance DD, Jobin CM, Levine WN, Ahmad CS.* Elbow arthroscopy: 30-day postoperative complication profile and associated risk factors. Arthroscopy 2018; 34:414–20.
25. *Kelly EW, Morrey BF, O'Driscoll SW.* Complications of elbow arthroscopy. J Bone Joint Surg Am 2001;83:25–34.
26. *MacLean SB, Oni T, Crawford LA, Deshmukh SC.* Medium-term results of arthroscopic debridement and capsulectomy for the treatment of elbow osteoarthritis. J Shoulder Elbow Surg 2013;22:653–7.
27. *Lim TK, Koh KH, Lee HI, Shim JW, Park MJ.* Arthroscopic débridement for primary osteoarthritis of the elbow: analysis of preoperative factors affecting outcome. J Shoulder Elbow Surg 2014;23:1381–7.
28. *Galle SE, Beck JD, Burchette RJ, Harness NG.* Outcomes of elbow arthroscopic osteocapsular arthroplasty. J Hand Surg Am 2016;41:184–91.
29. *Micheli LJ, Luke AC, Mintzer CM, Waters PM.* Elbow arthroscopy in the pediatric and adolescent population. Arthroscopy 2001;17:694–9.
30. *Camp CL, Cancienne JM, Degen RM, Dines JS, Altchek D, Werner BC.* Factors that increase the risk of infection after elbow arthroscopy: analysis of patient demographics, medical comorbidities, and steroid injections in 2,704 medicare patients. Arthroscopy 2017;33:1175–9.
31. *Yeranosian MG, Arshi A, Terrell RD, Wang JC, McAllister DR, Petrigliano FA.* Incidence of acute postoperative infections requiring reoperation after arthroscopic shoulder surgery. Am J Sports Med 2014;42:437–41.
32. *Yeranosian MG, Petrigliano FA, Terrell RD, Wang JC, McAllister DR.* Incidence of postoperative infections requiring reoperation after arthroscopic knee surgery. Arthroscopy 2013; 29:1355–61.
33. *Lynch GJ, Meyers JF, Whipple TL, Caspari RB.* Neurovascular anatomy and elbow arthroscopy: inherent risks. Arthroscopy 1986;2:190–7.
34. *Miller CD, Jobe CM, Wright MH.* Neuroanatomy in elbow arthroscopy. J Shoulder Elbow Surg 1995;4:168–74.
35. *El-Gazzar Y, Baker CL 3rd, Baker CL Jr.* Complications of elbow and wrist arthroscopy. Sports Med Arthrosc Rev 2013; 21:80–8.
36. *Blonna D, Wolf JM, Fitzsimmons JS, O'Driscoll SW.* Prevention of nerve injury during arthroscopic capsulectomy of the elbow utilizing a safety-driven strategy. J Bone Joint Surg Am 2013;95:1373–81.
37. *Hilgersom NF, Oh LS, Flipsen M, Eygendaal D, van den Bekerom MP.* Tips to avoid nerve injury in elbow arthroscopy. World J Orthop 2017;8:99–106.
38. *Stetson WB, Vogeli K, Chung B, Hung N, Stevanovic M, Morgan S.* Avoiding neurological complications of elbow arthroscopy. Arthrosc Tech 2018;7:e717–e4.
39. *Harrison WD, Tonge X, Bhalaik V.* Avoiding complications in elbow arthroscopy. J Arthr Joint Surg 2019;6:42–7.
40. *Desai MJ, Mithani SK, Lodha SJ, Richard MJ, Leversedge FJ, Ruch DS.* Major peripheral nerve injuries after elbow arthroscopy. Arthroscopy 2016;32:999–1002.
41. *Thomas MA, Fast A, Shapiro D.* Radial nerve damage as a complication of elbow arthroscopy. Clin Orthop Relat Res 1987;215:130–1.
42. *Ruch DS, Poehling GG.* Anterior interosseus nerve injury following elbow arthroscopy. Arthroscopy 1997;13:756–8.
43. *Hahn M, Grossman JA.* Ulnar nerve laceration as a result of elbow arthroscopy. J Hand Surg Br 1998;23:109.
44. *Haapaniemi T, Berggren M, Adolfsson L.* Complete transection of the median and radial nerves during arthroscopic release of post-traumatic elbow contracture. Arthroscopy 1999; 15:784–7.
45. *Gupta A, Sunil Tm Tm.* Complete division of the posterior interosseous nerve after elbow arthroscopy: a case report. J Shoulder Elbow Surg 2004;13:566–7.
46. *Gay DM, Raphael BS, Weiland AJ.* Revision arthroscopic contracture release in the elbow resulting in an ulnar nerve transection: a case report. J Bone Joint Surg Am 2010;92:1246–9.
47. *Murphy RK, Ray WZ, Mackinnon SE.* Repair of a median nerve transection injury using multiple nerve transfers, with long-term functional recovery. J Neurosurg 2012;117:886–9.
48. *Mercer DM, Baldwin ED, Moneim MS.* Posterior interosseous nerve laceration following elbow arthroscopy. J Hand Surg Am 2015;40:624–6.
49. *Hilgersom NFJ, van Deurzen DFP, Gerritsma CLE i sur.* Nerve injuries do occur in elbow arthroscopy. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2018;26:318–24.
50. *Ranganathan K, Loder S, Agarwal S i sur.* Heterotopic ossification: basic-science principles and clinical correlates. J Bone Joint Surg Am 2015;97:1101–11.
51. *Gofton WT, King GJ.* Heterotopic ossification following elbow arthroscopy. Arthroscopy 2001;17:E2.
52. *Sodha S, Nagda SH, Sennett BJ.* Heterotopic ossification in a throwing athlete after elbow arthroscopy. Arthroscopy 2006; 22:802.e1–3.
53. *Hughes SC, Hildebrand KA.* Heterotopic ossification – a complication of elbow arthroscopy: a case report. J Shoulder Elbow Surg 2010;19:e1–5.
54. *Dimnjaković D, Bojanić I, Mahnik A, Smoljanović T.* Synovial chondromatosis of the elbow. Coll Antropol 2013;37:633–8.
55. *Desai MJ, Ramalingam H, Ruch DS.* Heterotopic ossification after the arthroscopic treatment of lateral epicondylitis. Hand 2017;12:NP32–NP36.

Liječ Vjesn 2021;143:25–30
https://doi.org/10.26800/LV-143-1-2-4

Izvorni rad | Original article

Anesteziološke tehnike u jednodnevnoj kirurgiji za zahvate kod displazije vrata maternice – iskustva u KBC-u Sestre milosrdnice

Anesthesia techniques in outpatient surgery for procedures due to cervical dysplasia – experiences in Sestre milosrdnice UHC

Katarina Kličan-Jaić[1]✉, Maja Pešić[1], Sandra Radović-Radovčić[2], Ivana Stojanović[2], Ante Vuković[2]

[1] Zavod za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb
[2] Klinika za ženske bolesti i porodništvo, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

Deskriptori
DISPLAZIJA VRATA MATERNICE – kirurgija; KONIZACIJA – metode; BIOPSIJA – metode; LOKALNA ANESTEZIJA – statistički podatci; SPINALNA ANESTEZIJA – statistički podatci; ELEKTROKIRURGIJA – metode; JEDNODNEVNA KIRURGIJA – statistički podatci; KOLPOSKOPIJA; RETROSPEKTIVNA ISTRAŽIVANJA

SAŽETAK. Danas su anestezija i analgezija tako sigurne i učinkovite da se kirurški zahvati kod displazije vrata maternice mogu obavljati unutar jednodnevne kirurgije. Anesteziološke tehnike u jednodnevnoj kirurgiji povezane su sa značajno manje morbiditeta i mortaliteta. Do 2015. godine svi su se kirurški zahvati kod displazije vrata maternice u Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice u Zagrebu radili u općoj anesteziji, a prosječni boravak u bolnici trajao je duže od 30, a kraće od 72 sata. U Klinici za ženske bolesti i porodništvo proveli smo retrospektivno istraživanje u periodu od siječnja 2015. do prosinca 2019. godine, budući da su se od tada zahvati konizacije započeli izvoditi u lokalnoj anesteziji. Proučavali smo učestalost opće i regionalne anestezije u odnosu na vrstu konizacije, učestalost vrste anestezije u odnosu na dobnu skupinu i procjenu rizika bolesnica za anesteziju, te duljinu hospitalizacije u odnosu na vrstu kirurškog zahvata. U periodu od 2015. do 2019. godine zabilježen je stalni porast udjela lokalne anestezije u ukupnom broju elektrodijatermijski odstranjenih transformacijskih zona velikom petljom (engl. *Large loop excision of the transformation zone*) za 36,5% (49/104 zahvata 2015. u odnosu na 112/134 zahvata 2019.). Od listopada 2018., kada je uveden spinalni blok kao metoda anestezije za konizaciju hladnim nožem, do prosinca 2019. godine udio spinalnog bloka u ukupnom broju konizacija hladnim nožem porastao je za 17,3% (2/65 zahvata 2018. u odnosu na 11/54 zahvata 2019.). Istraživanje prikazuje analizu razlike pojavnosti anesteziooloških tehnika ovisno o vrsti kirurškog zahvata, procjeni rizika i životnoj dobi bolesnica za anesteziju kod displazije vrata maternice te duljinu hospitalizacije u odnosu na vrstu konizacije.

Descriptors
UTERINE CERVICAL DYSPLASIA – surgery; CONIZATION – methods; BIOPSY – methods; ANESTHESIA, LOCAL – statistics and numerical data; ANESTHESIA, SPINAL – statistics and numerical data; ELECTROSURGERY – methods; AMBULATORY SURGICAL PROCEDURES – statistics and numerical data; COLPOSCOPY; RETROSPECTIVE STUDIES

SUMMARY. Today, anesthesia and analgesia are so safe and effective that surgical procedures for cervical dysplasia can be performed as day surgery. Anesthesia techniques in day surgery are related to significantly less morbidity and mortality. Until 2015, all surgical procedures for cervical dysplasia at the Sestre milosrdnice University Hospital Center in Zagreb were performed under general anesthesia, with the average length of hospital stay longer than 30 hours and shorter than 72 hours. We have conducted retrospective research at the Department of Gynecology and Obstetrics for the period from January 2015 to December 2019, as cone biopsy procedures have been performed under local anesthesia since then. We have studied the frequency of local and regional anesthesia in relation to the type of cone biopsy, frequency of the type of anesthesia in relation to the age group and risk assessment of the patient undergoing anesthesia, and length of hospital stay in relation to the type of surgical procedure. In the period from 2015 to 2019, there was a steady increase in the share of local anesthesia in the total number of large loop excisions of the transformation zone (LLETZ) by 36.46 % (49/104 procedures in 2015 compared to 112/134 procedures in 2019). From October 2018, when the spinal block was introduced as a method of anesthesia for the cold knife cone biopsy, until December 2019, the share of the spinal block in the total number of cold knife cone biopsies increased by 17.29 % (2/65 procedures in 2018 compared to 11/54 procedures in 2019). Our research provides an analysis of the difference in the incidence of anesthesia techniques depending on the type of surgical procedure, risk assessment and age of the patient undergoing anesthesia for cervical dysplasia, and length of hospital stay in relation to the type of cone biopsy.

Najčešći su kirurški zahvati kod displazijskih promjena vrata maternice elektrodijatermijsko odstranjenje transformacijske zone velikom petljom (engl. *Large loop excision of the transformation zone* – LLETZ konizacija) i klasična konizacija hladnim nožem. Na osnovi kolposkopskog pregleda i opsega promjene na vratu maternice, ginekolog kolposkopičar donosi odluku o vrsti kirurškog zahvata (LLETZ konizacija ili konizaci-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. Katarina Kličan-Jaić, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-2848-3855
Zavod za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli,
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb,
e-pošta: katarina.klican@gmail.com

Primljeno 25. veljače 2020., prihvaćeno 9. studenoga 2020.

ja hladnim nožem) i o vrsti anestezije za LLETZ konizaciju (opća ili lokalna anestezija). Opća anestezija izvodi se kod LLETZ konizacija u slučaju postojanja neke medicinske indikacije, npr. anamnestički podatak o alergiji na lokalne anestetike, u slučaju opsežnijeg kirurškog zahvata te želje bolesnice za općom anestezijom. Sve bolesnice kod kojih se planira LLETZ konizacija u općoj anesteziji i sve bolesnice kod kojih se planira konizacija hladnim nožem pristupaju predoperativnoj pripremi te se s učinjenim osnovnim laboratorijskim nalazima (KKS, koagulogram, krvna grupa i Rh faktor) naručuju na anesteziološki pregled. Nakon razgovora s bolesnicom i uvida u laboratorijske nalaze, anesteziolog predlaže bolesnici vrstu anestezije, opću ili regionalnu. Lokalna anestezija je metoda izbora za LLETZ konizaciju jer dovodi do manje poslijeoperacijskih komplikacija u odnosu na opću anesteziju (prvenstveno smanjenje poslijeoperacijske mučnine i povraćanja).[1] Spinalni blok je izbor anestezijske tehnike za konizaciju hladnim nožem jer se njime postiže adekvatna senzorna anestezija, a oporavak bolesnica je brži u odnosu na opću anesteziju.[2] Zahvati koji se rade u jednodnevnoj kirurgiji smanjuju troškove liječenja i skraćuju listu čekanja pa su samim time i ekonomski opravdani.[3] Kako bi se zahvat mogao izvesti u jednodnevnoj kirurgiji, naglasak se stavlja na prikladan odabir bolesnica s dobro kontroliranim komorbiditetima i na obveznu prisutnost pratnje uz bolesnicu koja će je nadzirati i u kućnim uvjetima te u slučaju potrebe telefonskim putem kontaktirati odjelnog liječnika. Zahvati koji se rade u jednodnevnoj kirurgiji moraju biti očekivano kraćeg trajanja, niskog rizika krvarenja i poslijeoperacijskih komplikacija.[4]

Bolesnici i metode

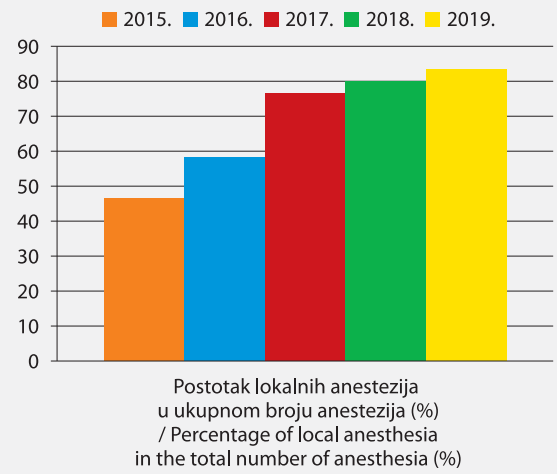
Istraživanje je provedeno retrospektivno. Podatci o provedenim kirurškim zahvatima kod displazije vrata maternice korišteni za istraživanje dobiveni su iz računalnih baza iz jednogodišnjih izvješća koja unose odjelni liječnici u okviru redovnog rada, a dostavljaju se istraživačima na uvid u svrhu znanstvenog istraživanja te na osnovi arhivirane medicinske dokumentacije. U istraživanje su uključene sve bolesnice kojima je u sklopu jednodnevne kirurgije učinjena LLETZ konizacija ili konizacija hladnim nožem u Klinici za ženske bolesti i porodništvo KBCSM-a u periodu od siječnja 2015. do prosinca 2019. godine. Na temelju kolposkopskog pregleda ginekolog je odredio vrstu konizacije, a u dogovoru s bolesnicom i vrstu anestezije u slučaju LLETZ konizacije kao odabrane metode. Lokalnu anesteziju za LLETZ konizaciju izvodio je specijalist ginekolog, a opću, intravensku anesteziju i spinalnu anesteziju specijalist anesteziolog. Bolesnice kod kojih je učinjena LLETZ konizacija otpuštene su kući do 12 sati nakon zahvata, a kod bolesnica kod kojih je učinjena konizacija hladnim nožem otpust je izvršen u vremenu dužem od 36, a kraćem od 50 sati. Iz jednogodišnjih izvješća prikupljali su se podatci o vrsti konizacije, vrsti anestezije, dobi bolesnice, duljini hospitalizacije i procjeni rizika za anesteziju koju je anesteziolog određivao na temelju anestezioloških listi i podataka o pridruženim bolestima iz arhivirane medicinske dokumentacije.

LLETZ je elektrokirurška tehnika odstranjenja transformacijske zone vrata maternice niskovoltažnom dijatermijskom omčom pod lokalnom ili rijetko općom anestezijom, a sâm postupak istodobno koagulira tkivo i zatvara krvne žile. Konizacija hladnim nožem je postupak kojim se odstranjuje tkivo kirurškim nožem, a izvodi se u dijagnostičke i terapijske svrhe u općoj anesteziji ili u spinalnom bloku. Svi podatci o bolesnicama za svrhu ovog istraživanja numerirani su jedinstvenim kôdom i tako dalje obrađivani. Povezanost kôda s imenom i prezimenom bolesnica bila je poznata samo voditelju istraživanja.

Rezultati

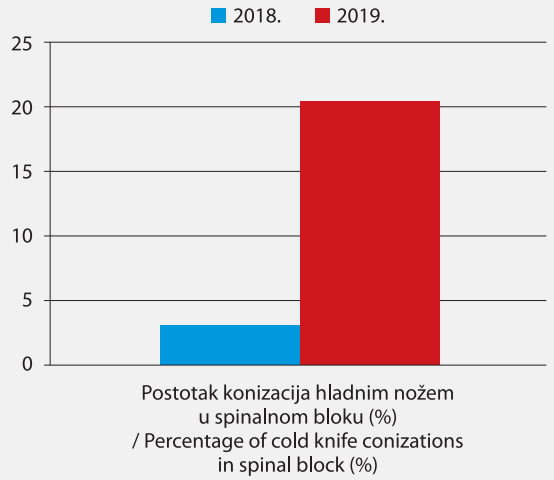
U Klinici za ženske bolesti i porodništvo u KBCSM od siječnja 2015. do prosinca 2019. godine učinjeno je 717 konizacija kod displazije vrata maternice. Zahvati su učinjeni LLETZ tehnikom ili hladnim nožem. Godine 2015. učinjene su ukupno 104 LLETZ konizacije u jednodnevnoj kirurgiji, od čega 49 (47,1%) u lokalnoj anesteziji infiltracijom lokalnog anestetika paracervikalno, dok je ostatak zahvata izveden u kratkotrajnoj intravenskoj anesteziji. Godine 2016. učinjene su ukupno 123 LLETZ konizacije, od čega 72 (58,5%) u lokalnoj anesteziji. Godine 2017. učinjeno je ukupno 126 LLETZ konizacija, od čega 97 (77,0%) u lokalnoj anesteziji. Godine 2018. učinjeno je ukupno 111 LLETZ konizacija, od čega 89 (80,2%) u lokalnoj anesteziji. Godine 2019. učinjene su ukupno 134 LLETZ konizacije, od čega 112 (83,6%) u lokalnoj anesteziji (slika 1.). Od listopada 2018. godine konizacije hladnim nožem počele su se raditi u spinalnom bloku. Godine 2018. napravljene su dvije konizacije hladnim nožem u spinalnom bloku od ukupno 65 konizacija hladnim nožem (3,1%). Godine 2019. napravljeno je 11 konizacija hladnim nožem u spinalnom bloku od ukupno 54 konizacije hladnim nožem (20,4%) (slika 2.).

Od ukupno 285 bolesnica kod kojih je zahvat rađen u općoj anesteziji, njih 180 (63,2%) je bilo skupine ASA I, 94 (33,0%) skupine ASA II, te 11 (3,9%) skupine ASA III. Od ukupno 419 bolesnica kod kojih je zahvat rađen u lokalnoj anesteziji, njih 230 (54,9%) je bilo skupine ASA I, 171 (40,8%) skupine ASA II, te 18 (4,3%) skupine ASA III. Od ukupno 13 bolesnica kod kojih je zahvat rađen u spinalnom bloku, njih 9 (69,2%) je bilo skupine ASA I, 4 (30,8%) skupine ASA II, dok



Slika 1. Prikaz porasta broja lokalnih anestezija za LLETZ zahvate dijatermijskom omčom u ukupnom broju anestezija od 2015. do 2019. godine u KBC SM

Figure 1. Increase in the number of local anesthesia for procedures with large loop excision of the transformation zone (LLETZ) in the total number of anesthesia from 2015 to 2019 at the SM UHC



Slika 2. Prikaz porasta broja spinalnog bloka u postupcima konizacije hladnim nožem za 2018. i 2019. godinu u KBC SM

Figure2. Increase in the number of spinal block in cold knife conization procedures for 2018 and 2019 at the SM UHC

bolesnica iz skupine ASA III nije bilo. Niti jedna bolesnica u sve tri vrste anestezija nije pripadala skupini ASA IV.

S obzirom na dob bolesnice su bile podijeljene u tri skupine. U općoj anesteziji je operirano 30 (10,5%) od ukupnog broja 285 bolesnica dobne skupine 20–30 godina, 204 (71,6%) bolesnice dobne skupine 31–40 godina i 51 (17,9%) bolesnica starija od 40 godina. U lokalnoj anesteziji je operirano 69 (16,5%) od ukupnog broja 419 bolesnica dobne skupine 20–30 godina, 309 (73,7%) dobne skupine 31–40 godina i 41 (9,8%) dobne skupine starijih od 40 godina. U spinalnom bloku je operirano 3 (23,1%) od ukupnog broja 13 bolesnica dobne skupine 20–30 godina i 10 (76,9%) bolesnica dobne skupine 31–40 godina.

Sve bolesnice kod kojih je rađen LLETZ otpuštene su unutar 12 sati iz bolnice, dok su sve bolesnice kod kojih je rađena konizacija hladnim nožem bile hospitalizirane duže od 36, a kraće od 50 sati.

Rasprava

Zahvati na vratu maternice u jednodnevnoj kirurgiji izvode se u općoj ili regionalnoj anesteziji. Do 2015. godine u KBCSM-u konizacije su se izvodile u općoj anesteziji, potom su se LLETZ zahvati počeli raditi u lokalnoj anesteziji, a konizacije nožem i dalje u općoj anesteziji. Od 2015. do 2019. godine vidljiv je značajan porast udjela lokalne anestezije u ukupnom broju LLETZ konizacija na vratu maternice od 36,5%. Godine 2015. učinjeno je 49 lokalnih od ukupno 104 anestezije za LLETZ konizacije (47,1%), a 2019. 112 lokalnih od 134 anestezije za LLETZ konizacije (83,6%).

Prema preporuci Nacionalne zdravstvene službe (engl. *National Health Service*) u Engleskoj se više od 80% zahvata na vratu maternice zbog premalignih lezija vrata maternice radi u lokalnoj anesteziji, a razlozi za opću anesteziju moraju se zabilježiti i objasniti u medicinskoj dokumentaciji. Najčešći razlozi za opću anesteziju su odluka kolposkopičara zbog specifičnosti ili težine zahvata (42%), prisutnost druge patologije koja zahtijeva tretman pod općom anestezijom (33%) i zahtjev pacijentice (25%).[5] Budući da se u našoj ustanovi unazad dvije godine godišnje izvodi više od 80% zahvata na vratu maternice u lokalnoj anesteziji, možemo reći da smo se svojim radom približili europskim i svjetskim smjernicama i rezultatima.

Regionalna anestezija postiže se davanjem lokalnog anestetika u blizini živca ili kralježnične moždine te se na taj način inhibira bol, osjet i motorički podražaj, tj. izaziva se neosjetljivost na bol jedne veće regije na tijelu. Vrste regionalne anestezije su: topička (površinska), lokalna, intravenska, blokovi perifernih živaca, blokovi živčanih pleksusa i centralna (neuroaksijalna) anestezija u koju spadaju epiduralni, spinalni i kaudalni blok. Lokalna anestezija je metoda izbora za LLETZ konizaciju zato što dovodi do brzog oporavka bolesnice, a poslijeoperacijske komplikacije su svedene na minimum u odnosu na opću anesteziju pa bolesnice nisu zahtijevale intezivnije praćenje poslijeoperativno.[1] Cochrane sistemska studija pokazala je da prema vizualno-analognoj ljestvici boli (VAS ljestvici) nema

razlike u intezitetu boli između bolesnica koje su primile lokalnu anesteziju lidokainom 2% (paracervikalno ili direktno cervikalno) i onih koje su dobile placebo, dok kombinacija lidokaina i vazokonstriktora smanjuje intezitet boli te je stoga optimalna anestezija za zahvate na vratu maternice (MD -23.73; 95% CI -37.53 to -9.93).[6]

Za lokalnu anesteziju infiltrirala se kombinacija lokalnog anestetika artikainklorida i epinefrina (*Ubistesin* 40 mg/ml + 0,005 mg/ml otopina za injekciju) paracervikalno u dozi od 2 mg/kg. Neki put i u kombinaciji s midazolamom (*Dormicum*) 1–2 mg intravenski i opioidnim analgetikom sufentanilom (*Sufentanil Renaundin* 5 mcg/ml) u dozi od 10 mikrograma ili fentanyla (*Fentanyl Janssen* 50 mcg/ml) u dozi od 0,1 mg.[7] Ne smije se prekoračiti maksimalna dopuštena doza lokalnog anestetika (7 mg/ml) kako bi se smanjila mogućnost sistemske toksičnosti i komplikacija.

Konizacija hladnim nožem izvodi se u općoj anesteziji i u spinalnom bloku. Početkom upotrebe spinalnog bloka za konizacije hladnim nožem u KBCSM-u u listopadu 2018. godine postignut je velik preokret u anesteziološkom pristupu kod minimalno invazivnih zahvata vrata maternice. U 2018. godini napravljena su dva zahvata u spinalnom bloku. Godine 2019. učinjene su ukupno 54 konizacije hladnim nožem, od čega 11 (20,4%) konizacija hladnim nožem u spinalnom bloku, što pokazuje da se metoda ubrzano počinje koristiti.

Opća anestezija i dalje se najvećim dijelom primjenjuje kao anesteziološka metoda za konizaciju hladnim nožem. Postotak opće anestezije kod zahvata varira između kolposkopičara u opsegu vrijednosti od 0% do 16,5%, a najčešći je razlog za davanje opće anestezije želja bolesnice.[8] Spinalni blok je prvi izbor anestezijske tehnike za konizaciju hladnim nožem u odnosu na opću anesteziju zbog bržeg oporavka bolesnice i postizanja adekvatne senzorne anestezije do desetoga torakalnog dermatoma (T10 – regija pupka). Kako bi se poboljšala kvaliteta samog bloka i ubrzao oporavak motoričke funkcije, poželjno je spinalnu anesteziju aplicirati u prostor između 3. i 4. (L3-L4) te 4. i 5. lumbalnog kralješka (L4-L5). Odabirom ovih prostora postiže se bolja hemodinamska stabilnost za vrijeme zahvata te je smanjena potreba za vazoaktivnim lijekovima i nadoknadom tekućinama.[2,9]

Bolesnicama se za postizanje spinalnog bloka davala mala doza (5–7,5 mg) hiperbarične otopine lokalnog anestetika bupivacaina 0,5 % (*Bupivacaine WZF* spinal 0,5% heavy) atraumatskom (Whitacre) spinalnom iglom debljine 27 G u spinalni prostor u sjedećem položaju. Dodatak opioidnih analgetika sufentanila (*Sufentanil Renaundin* 5 mcg/ml) u dozi od 5 mcg ili fentanila (*Fentanyl Janssen* 50 mcg/ml) u dozi od 0,05 mg upotpunjuje blok i poboljšava kvalitetu samog bloka. Nakon davanja lokalnog anestetika u spinalni prostor, bolesnica bi bila u sjedećem položaju još desetak minuta kako bi se postigao adekvatan blok međice.

Nadamo se da će se udio ove vrste anestezije u našoj bolnici i dalje povećavati zbog sve boljih organizacijskih uvjeta, bolje educiranosti osoblja i informiranosti bolesnica. Komplikacije spinalnog bloka su rijetke. Najčešća bezopasna, ali neugodna komplikacija jest poslijepunkcijska glavobolja koja se u pravilu javlja nakon otpusta iz bolnice, a uporaba tankih, atraumatskih igala značajno smanjuje njenu učestalost.[10,11] Nedostatak neuroaksijalne anestezije jest moguća dugotrajna mišićna slabost i nemogućnost koordinacije donjih udova, ortostatska hipotenzija i retencija urina koja može produljiti boravak i liječenje u bolnici.[2]

Važan dio u prijeoperacijskoj pripremi bolesnica za zahvate unutar jednodnevne kirurgije jest anesteziološki predoperacijski pregled učinjen dostatno prije kirurškog zahvata kako bi se obavila procjena zdravstvenog stanja i pravovremena priprema bolesnice. Važno je prije zahvata na vrijeme obavijestiti bolesnicu o mogućnostima obezboljavanja tijekom samog zahvata i tada, poštujući njenu odluku, odabrati najprikladniji način anestezije i analgezije za izvođenje odabranoga dijagnostičkog zahvata. Većina žena kod kojih se planira zahvat kod displazije vrata maternice prema američkom društvu anesteziologa (engl. *American Society of Anesthesiologists*, ASA) pripada ASA I i ASA II skupini, niskog operacijskog rizika i dobroga općeg stanja. U novije vrijeme, prikladni odabir bolesnica iz ASA III skupine s dobro kontroliranim kroničnim bolestima omogućio je izvođenje kirurških zahvata i kod ove skupine bolesnica u jednodnevnoj kirurgiji. Bolesnice su pripadale ASA I skupini u 63,2% kod opće anestezije, 54,9% kod lokalne anestezije i 69,2% kod spinalnog bloka, ASA II skupini u 33,0% kod opće anestezije, 40,8% kod lokalne anestezije i 30,8% kod spinalnog bloka te ASA III skupini u 3,9% kod opće anestezije i 4,3% kod lokalne anestezije. Dobivena raspodjela prema ASA skupini ne iznenađuje, budući da zahvatu konizacije pristupaju mlađe osobe. Literaturni podatci pokazuju da nema korelacije između dobi, ASA statusa i ishoda zahvata te tako životna dob nije više barijera za jednodnevnu kirurgiju.[3] Većina bolesnica kod kojih je učinjen zahvat na vratu maternice bile su stare između 31 i 40 godina, a kako je to dob kada komorbiditeti nisu brojni, većina zahvata napravljena je u lokalnoj anesteziji. U skupini iznad 40 godina bilo je više konizacija hladnim nožem učinjenih u općoj anesteziji u odnosu na skupinu od 20 do 30 godina, gdje je bilo više LLETZ konizacija učinjenih u lokalnoj anesteziji. Kratak boravak u bolnici smanjuje stres pa je na taj način jednodnevna kirurgija prihvatljiviji modalitet liječenja za bolesnicu.[3] Ispitane bolesnice su za premedikaciju dobile midazolam (*Dormicum*) 7,5 mg tabletu pola sata prije zahvata ili 1–2 mg midazolama (*Dormicuma*) intravenski na operacij-

skom stolu kad je bolesnica monitorirana. Kod ginekoloških zahvata zbog litotomijskog položaja, pretilosti i smanjenog tonusa ezofagealnog sfinktera postoji značajan rizik od aspiracije želučanog sadržaja. Treba imati na umu i moguću bradikardiju i srčani arest zbog stimulacije vagalnog živca uslijed kirurških manipulacija i dilatacije vrata maternice.[12] Najveći je problem kod opće anestezije česta poslijeoperacijska mučnina i povraćanje (engl. PONV – *postoperative nausea and vomiting*) koja u konačnici može dovesti do neplaniranog prijema na bolničko liječenje. Literaturni podatci ukazuju da je učestalost poslijeoperativne mučnine 33%, a povraćanja 26% nakon opće anestezije za ginekološke zahvate izvedene u jednodnevnoj kirurgiji.[13] Preventivna primjena antiemetika može značajno smanjiti pojavu ove neugodne nuspojave.[14] Bolesnice u provedenom istraživanju nisu dobile antiemetik preventivno, nego bi se po javljanju mučnine i povraćanja davao ondansetron intravenski u dozi od 4–8 mg (*Ondansetron Kabi* 2 mg/ml). Odluka o korištenju laringealne maske bez relaksansa i održavanje normalne tjelesne temperature pridonosi smanjenju poslijeoperacijske mučnine i povraćanja.[13] Ukoliko je zahvat učinjen u regionalnoj anesteziji, pruža nam se mogućnost otpuštanja bolesnice kući isti dan. U jednodnevnoj kirurgiji kod zahvata na vratu maternice bolesnice se otpuštaju iz bolnice do 12 sati nakon završetka LLETZ konizacije i unutar intervala dužeg od 36, a kraćeg od 50 sati nakon konizacije hladnim nožem, uz prethodnu kontrolu vitalnih funkcija i uvidom u potpuni oporavak motoričke funkcije. Prije uvođenja lokalne anestezije za LLETZ konizacije bolesnice su ostajale u bolnici duže od 30, a kraće od 48 sati. Danas se otpuštaju kući do 12 sati nakon kirurškog zahvata. Kad bi se konizacije hladnim nožem počele u većem broju raditi u spinalnom bloku, što bi bilo poželjno, hospitalizacija tih bolesnica skratila bi se sa sadašnjih 36–50 sati na 24–30 sati, što bi zasigurno utjecalo i na smanjenje troškova liječenja.

Prilikom otpusta moraju biti ispunjeni kriteriji prema kojima se procjenjuje spremnost bolesnice za otpust kući. Uzimaju se u obzir vitalni znakovi, mogućnost hoda bez prisutnog krvarenja, mučnine i povraćanja duže od 30 minuta (ukazuje na dobru očuvanost neurocirkulatorne funkcije), orijentiranost prema osobama, mjestu i vremenu bez vrtoglavice ili s minimalnom vrtoglavicom poslije presvlačenja i sjedenja dužeg od 10 minuta te intezitet boli koji je moguće kontrolirati peroralnim analgeticima u kućnim uvjetima.[15,16]

Bitno je naglasiti da za otpust na kućnu njegu ne postoji jedinstven kriterij. Pojava ozbiljnih komplikacija tijekom ili nakon završetka zahvata (npr. krvarenje, hemodinamska nestabilnost, jaka bol, mišićna slabost, smetnje disanja i poremećaj pamćenja) produžuje boravak u bolnici i odgađa sâm otpust.[17]

Prema literaturnim podatcima učestalost vaginalnog krvarenja nakon zahvata konizacije jest između 5 i 15% i najčešći je razlog neplaniranog prijema u bolnicu po otpustu na kućno liječenje, a zahtijeva stavljanje tamponade ili kirurškog šava.[18]

Zbog povećanog morbiditeta i poslijeoperacijskih komplikacija, neka stanja i bolesti kao što su bolesnice s urođenim mišićnim oboljenjima, bolesnice s koronarnom bolesti, plućnim bolestima (kronična opstrukcijska bolest pluća, emfizem pluća), simptomatskim konvulzijama, ovisnostima o drogi i alkoholu te bolesnice s juvenilnim dijabetesom ograničavaju broj zahvata na vratu maternice koji se izvode u jednodnevnoj kirurgiji.[19]

Zaključak

Uvidom u bazu elektronički prikupljenih podataka o provedenim kirurškim zahvatima kod displazije vrata maternice iz izvješća koja se redovito prilažu u periodu od 2015. do 2019. godine u KBC-u Sestre milosrdnice zabilježen je porast udjela lokalne anestezije u ukupnom broju LLETZ zahvata za 36,5%.

U listopadu 2018. počinje se uvoditi spinalni blok kao metoda anestezije za konizaciju hladnim nožem. U 2019. godini učinjeno je 11 spinalnih blokova od ukupno 54 anestezije za konizaciju hladnim nožem, što govori da je broj spinalnih blokova za konizaciju hladnim nožem porastao za 17,3%.

Najveći broj bolesnica koje su bile podvrgnute zahvatima konizacije pripadao je ASA I i ASA II skupini, a prema dobnoj raspodjeli više od 70 % bolesnica pripadalo je skupini između 31 i 40 godina.

Istraživanje je pokazalo da je primjena regionalne anestezije dovela do izvođenja konizacija u jednodnevnoj kirurgiji u znatno većem opsegu.

LITERATURA

1. *Rezniczek GA, Hecken JM, Rehman S, Dogan A, Tempfer CB, Hilal Z.* Syringe or mask? Loop electrosurgical excision procedure under local or general anesthesia: a randomized trial. Dostupno na: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937820306669? [pristupljeno11.02.2020.]
2. *Bilić N, Djaković I, Kličan-Jaić K, Sabolović Rudman S, Ivanec Ž.* Epidural Analgesia in Labor – Controversies. Acta Clin Croat 2015:54:330–36.
3. *Lee JH.* Anesthesia for ambulatory surgery. Korean J Anesthesiol 2017;70:398–406.
4. *Carter J.* Fast-Track Surgery in Gynaecology and Gynaecologic Oncology: A Review of a Rolling Clinical Audit. Dostupno na: https://www.hindawi.com/journals/isrn/2012/368014/ [pristupljeno 11.02.2020.]
5. *Babu S, Redmond A, Lacey M, Gardeil F.* A retrospective review of the type of anaesthesia used for LLETZ: proposal for a categorisation audit tool. Ir J Med Sci 2017;186:239–41.
6. *Gajjar K, Martin-Hirsch PPL, Bryant A, Owens GL.* Pain relief for women with cervical intraepithelial neoplasia undergoing

colposcopy treatment. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6457789// [pristupljeno 11.02.2020.]
7. *Pollard BJ, Elliott RA, Moore EW.* Anaesthetic agents in adult day case surgery. Eur J Anaesthesiol 2003 20(1):1–9.
8. *Swancutt DR, Luesley DM, Eastaugh JL, Wilson S.* Anesthetic choice in the colposcopy clinic: a retrospective analysis of routinely collected data. Br Med J 2008;115(5):646–52.
9. *Shim SM, Park JH, Hyun DM, Jeong EK, Kim SS, Lee HM.*The effects of adjuvant intrathecal fentanyl on postoperative pain and rebound pain for anorectal surgery under saddle anesthesia. Korean J Anesthesiol 2018;71:213–9.
10. *Turnbull DK, Shepherd DB.* Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment. Br J Anaesth 2003; 91:718–29.
11. *Xu H, Liu Y, Song WY i sur.* Comparison of cutting and pencil-point spinal needle in spinal anesthesia regarding postdural puncture headache. A meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2017;96:e6527.
12. *Maurice-Szamburski A, Auquier P, Viarre-Oreal V i sur.* Effect of sedative premedication on patient experience after general anesthesia: a randomized clinical trial. JAMA 2015;313:916.
13. *Dunn TS, Killoran K, Wolf D.* Complications of outpatient LLETZ procedures. J Reprod Med. 2004;49(2):76–8.
14. *Jun T, WatchaMF, White PF.* A Comparison of Costs and Efficacy of Ondansetron and Droperidol as Prophylactic Antiemetic Therapy for Elective Outpatient Gynecologic Procedures. Anesthesia & Analgesia 1996;83(2):304–13.
15. *Brun JL, Youbi A, Hocké C.* Complications, sequellae and outcome of cervical conizations: evaluation of three surgical technics. J Gynecol Obstetr Biol Reprod 2002;31:558.
16. *Korttila K.* Recovery from outpatient anaesthesia. Factors affecting outcome. Anaesthesia 1995; 50 Suppl: 22–8.
17. *Jin F, Norris A, Chung F, Ganeshram T.* Should adult patients drink fluids before discharge from ambulatory surgery? Anesth Analg 1998;87(2):306–11.
18. *Cooper DB, Carugno J, Menefee GW.* Conization Of Cervix. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441845/ [pristupljeno 11.02.2020.]
19. *Bailey CR, Ahuja M, Bartholomew K i sur.* Guidelines for day-case surgery 2019: Guidelines from the Association of Anaesthetists and the British Association of Day Surgery. Anaesthesia 2019;74:778–92.

Vijest | News

Glavni odbor Hrvatskoga liječničkog zbora
Povjerenstvo za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora

raspisuje

NATJEČAJ

za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2020. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvu za odličja i priznanja najkasnije **do 15. travnja 2021. godine, s ispunjenim Upitnikom za predlaganje odličja za svakog predloženog člana.**

Ispunjeni upitnici dostavljaju se poštom na adresu Šubićeva 9, Zagreb s naznakom *„za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2020. godini"*.

Nepravovremeni i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će prihvaćena i objavljena na Godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora u lipnju 2021. godine.

Upitnici za predlaganje odličja mogu se podići u Tajništvu HLZ-a u Zagrebu i na mrežnoj stranici HLZ-a: www.hlz.hr

Liječ Vjesn 2021;143:31–34
https://doi.org/10.26800/LV-143-1-2-5

Kliničko zapažanje | Clinical observation

„*Large nested*" varijanta urotelnog karcinoma – prikaz bolesnika

Large nested variant of urothelial carcinoma – a case report

Tomislava Grgurić[1]✉, Zoran Jukić[2,3,4], Ivan Pezelj[5], Božo Krušlin[6,7]

[1] Zdravstvena jedinica za patologiju i citologiju, Opća bolnica Nova Gradiška
[2] Odjel za opću kirurgiju, Opća bolnica Nova Gradiška
[3] Medicinski fakultet Osijek, Sveučilite Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
[4] Odjel za zdravstvene studije, Sveučilište u Zadru
[5] Klinika za urologiju, KBC Sestre milosrdnice
[6] Zavod za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak", KBC Sestre milosrdnice
[7] Zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Deskriptori
KARCINOM PRIJELAZNOG EPITELA – dijagnoza, patologija; TUMORI MOKRAĆNOG MJEHURA – dijagnoza, patologija; UROTEL – patologija; INVERTIRANI PAPILOM – patologija; DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

SAŽETAK. Urotelni karcinom čini oko 90% malignih tumora mokraćnog mjehura, sa sklonošću raznolike diferencijacije. Različiti podtipovi imaju jedinstven histološki izgled i klinički tijek. Među podtipovima, jedan od najnovijih i rjeđih entiteta uvrštenih u najnoviju Klasifikaciju Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) jest tzv. *„large nested"* varijanta urotelnog karcinoma koju karakterizira s jedne strane dobroćudan histološki izgled, a s druge agresivan klinički tijek te stoga predstavlja dijagnostički problem. Ovdje donosimo prikaz slučaja pacijenta obrađivanog zbog bezbolne makrohematurije.

Descriptors
CARCINOMA, TRANSITIONAL CELL – diagnosis, pathology; URINARY BLADDER NEOPLASMS – diagnosis, pathology; UROTHELIUM – pathology; PAPILLOMA, INVERTED – pathology; DIAGNOSIS, DIFFERENTIAL

SUMMARY. Urothelial carcinoma comprises about 90% of malignant pathology of the urinary bladder, with propensity for divergent differentiation. Resulting subtypes have unique histological appearance and clinical outcomes. Of these subtypes, so called large nested variant is one of the newest and rarest entities listed in the current World Health Organisation (WHO) classification, whose main feature is deceptive benign appearance which presents a diagnostic challenge, as this tumor has aggressive clinical course. We are describing the case report of a patient who presented with painless macrohaematuria.

„Large nested" varijanta urotelnog karcinoma jedna je od rjeđih varijanti urotelnog karcinoma, prvi put je opisana 2011.[1] te je uvrštena u najnoviju klasifikaciju SZO-a 2016. uz tzv. *„nested"* varijantu[2]. Dosad je u literaturi opisano oko 60 slučajeva[1,3,4], a moguće je da je broj slučajeva mnogo veći s obzirom na problematičan patohistološki izgled koji može nalikovati brojnim dobroćudnim promjenama, primjerice hiperplaziji Brunnovih gnijezda, nefrogenom adenomu, invertiranom papilomu ili nekim neinvazivnim zloćudnim entitetima poput papilarnog karcinoma niskog gradusa odnosno nekim tipovima invazivnoga urotelnog karcinoma[5].

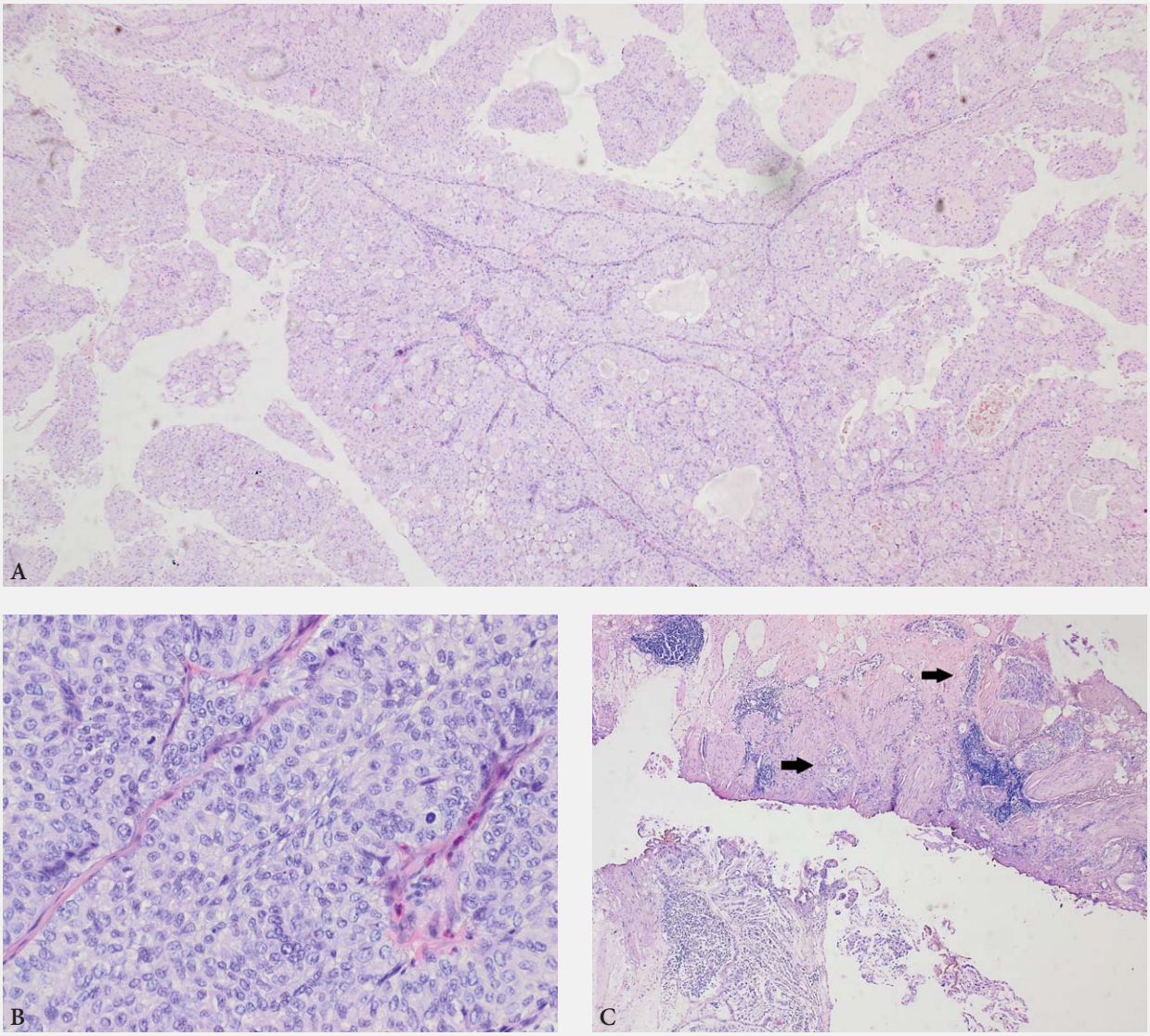
Patohistološke karakteristike ove varijante su krupna, nepravilna gnijezda koja tvore jednolične urotelne stanice s blagom citološkom atipijom i niskom mitotskom aktivnosti, a za razliku od „obične" „nested" varijante zahvaća i površni urotel u obliku papilarnih formacija[1,3,4,5]. Unatoč relativno jasno definiranim obilježjima, postavljanje ispravne dijagnoze nije uvijek jednostavno. Imunohistokemijski profil je sličan drugim varijantama urotelnog karcinoma, stoga se temeljem takve analize jedino može potvrditi da je tumor urotelnog podrijetla. Neki su radovi pokazali potencijalnu vrijednost određivanja proliferacijske aktivnosti pomoću Ki-67 i ekspresije p53 u razlikovanju benignih od malignih promjena mokraćnog mjehura[5,6,7]. Međutim, preklapanje proporcija imunoreaktivnosti onemogućuje primjenu Ki-67 i p53 u svakodnevnoj praksi patologa u razlikovanju dobroćudnih od zloćudnih promjena. Cilj je ovog rada prikazati bolesnika s ovim neuobičajenim tipom tumora koji usprkos indolentnom histološkom izgledu najčešće pokazuje agresivnije biološko ponašanje, što naglašava važnost pravilne dijagnoze i adekvatnog liječenja.

Prikaz slučaja

Pacijent je 72-godišnji muškarac koji je klinički obrađivan krajem 2019. godine zbog simptoma bezbolne makrohematurije. Laboratorijski nalazi pokazivali su blagu anemiju i lagano povišene upalne parametre, a kompletni test urina brojne eritrocite i ponešto upal-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Tomislava Grgurić, dr. med.,
Zdravstvena jedinica za patologiju i citologiju, Opća bolnica Nova Gradiška,
Josipa Jurja Strossmayera 17A, 35400 Nova Gradiška,
e-pošta: tomislava.grguric@gmail.com

Primljeno 4. svibnja 2020., prihvaćeno 6. kolovoza 2020.



Slika 1. Mikroskopski izgled tumora. **A** (40x, HE) papilarne formacije površnog urotela; **B** (400x, HE) jednolične atipične stanice s nekoliko mitotskih figura; **C** (40x, HE) invazija muskularis proprije (strjelice)

Figure 1. Microscopic tumor features. **A** (40x, HE) papillary formations of surface urothelium; **B** (400x, HE) uniform atypical cells with few mitotic figures; **C** (40x, HE) invasion of muscularis propria (arrows)

nih stanica i proteina. Citološka analiza urina pokazuje reaktivno-degenerativne promjene urotela i tek pokoju atipičnu stanicu. Na intravenskoj urografiji vidio se defekt punjenja u desnoj polovici mjehura, promjera do 11 mm, a na kompjutoriziranoj tomografiji (CT) zdjelice zadebljana stijenka mokraćnog mjehura oko desnog ureterovezikalnog ušća veličine 1,6 x 0,8 cm, dok se cistoskopskim pregledom vidjela tumorska tvorba promjera do 3 cm, lokalizirana iznad desnoga ureteralnog ušća sa širenjem prema lateralnoj stijenci mokraćnog mjehura. Preglednom dostupne medicinske dokumentacije utvrđeno je da je pacijent 2011. godine imao papilarni urotelni karcinom, patološkog stadija pTa.

Učinjena je transuretralna resekcija opisanog područja i materijal je poslan na patohistološku analizu (slika 1). Primljeno je tridesetak trakastih uzoraka duljine od 0,3 do 1 cm, koji su preuzeti i pregledani u potpunosti. Histološki su svi uzorci bili prožeti tumorskim tkivom građenim na površini manjim dijelom od fuzioniranih papilarnih formacija, a većim dijelom od krupnih, nepravilnih gnijezda koja mjestimice pokazuju tzv. „*back to back*" raspored, a mjestimice su razdvojena obilnijom vezivnom stromom. Tumorske stanice su bile lagano atipične, jednolične, krupne i okruglaste do poligonalne, s obilnom i mjestimice svijetlom citoplazmom, s tek pokojom izraženom jezgricom, a mitotska aktivnost je bila do 2 mitoze na 10

vidnih polja velikog povećanja. Manji dio opisanih gnijezda bio je cistično promijenjen. Tumor je infiltrirao muskularis propriju, što je bio jasan znak da entitet ipak nije dobroćudan unatoč blago atipičnom izgledu.

Imunohistokemijska analiza nije učinjena jer ne bi pomogla u dijagnostici. Invazija muskularis proprije, različita veličina i izgled gnijezda i njihova nepravilna distribucija također nisu bili u skladu s histološkom slikom invertiranoga urotelnog karcinoma niti uobičajenoga papilarnog karcinoma.

Pregledom dostupne literature i najnovije klasifikacije SZO-a postavili smo konačnu dijagnozu *„large nested"* varijante urotelnog karcinoma.

Pacijent je cistektomiran u prosincu 2019. godine u drugoj ustanovi uz patohistološki nalaz invazivnoga urotelnog karcinoma sličnoga histološkog izgleda, sa širenjem kroz sve slojeve stijenke u okolno masno tkivo, uz negativne limfne čvorove (patološki stadij pT3N0).

Rasprava

„Large nested" varijanta je problematičan entitet u velikoj obitelji urotelnih karcinoma zbog svoga zavaravajućeg izgleda koji može nalikovati na dobroćudne promjene ili na lezije niskoga malignog potencijala, što može biti pogubno za pacijenta jer je klinički tijek agresivan. Tumor se može zamijeniti s neneoplastičnim, prekomjernim bujanjem urotelnih stanica kakvo se često vidi u mokraćnom sustavu, kao što su cistični cistitis, glandularni cistitis, bujanje von Brunnovih gnijezda, međutim te se promjene relativno lako može razlikovati poradi uniformnosti stanica i gnijezda te nedostatka stromalne reakcije[1,5]. Invertirani papilom je sljedeća diferencijalna dijagnoza, a karakteriziran je uniformnim trabekulama i tračcima koji se šire po lamini propriji za razliku od nepravilnih gnijezda u *„large nested"* varijanti[1,5,7]. Invertirani papilomi pokazuju urednu polarizaciju stanica, ponekad sadrže vretenaste stanice i stvaraju palisade na periferiji. Nekroze i stanične atipije nema. Mitoze su najčešće odsutne[7]. Razlikovanje urotelnog karcinoma invertiranog načina rasta od invertiranog papiloma može biti otežano zbog njihove morfološke sličnosti, posebno ako se radi o malom bioptičkom materijalu ili pak materijalu dobivenom transuretralnom resekcijom[7]. Najvažnija diferencijalna dijagnoza jest papilarni karcinom niskoga gradusa s invertiranim načinom rasta, ponajviše stoga što su oba tipa tumora karakterizirana velikim gnijezdima uniformnih tumorskih stanica[1,5,7]. *„Large nested"* varijanta obično sadrži i papilarnu komponentu niskog gradusa, ali se površinska, papilarna komponenta često vidi i u karcinomu s inveritiranim načinom rasta[5]. Tumorska gnijezda u muskularis propriji češće se vide u *„nested"* varijanti urotelnog karcinoma, uključujući i *„large nested"*. Brimo i sur.[5] su prikazali 12 slučajeva invazivnoga urotelnog karcinoma s invertiranim načinom rasta koji po njima zadovoljavaju nedavno opisane kriterije za tzv. *„large nested"* varijantu urotelnog karcinoma. U svih je pacijenata bila nazočna invazivna komponenta, a 10 ih je imalo i površinsku papilarnu komponentu. Većina područja unutar tumora pokazivala je neinvazivni način rasta, međutim barem fokalno su nađena žarišta nepravilnih obrisa nakupina tumorskih stanica s izraženijom vezivnom stromom između pojedinih otočića stanica. Upalna reakcija u stromi nađena je u 11 od 12 slučajeva, a dezmoplazija i retrakcijske pukotine u još 8. Retrakcijske pukotine su prema nekim autorima znak stromalne reakcije i invazivnosti tumora[8,9]. Tumorske stanice invertiranoga papilarnog karcinoma mogu pokazivati blagu atipiju, međutim često se vidi izražena hiperkromazija, prominentni nukleoli i izrazito nepravilne nuklearne membrane te brojne mitoze[5]. Sloj epitela je obično deblji i često stvara gnjezdaste formacije[7]. Karcinomi, za razliku od papiloma, u većini slučajeva pokazuju pozitivnu reakciju na markere kao što su Ki-67, p53 te CK20[7]. Gnijezda tumorskih stanica u *„nested"* varijanti su često međusobno odvojena obilnim vezivom, različite su veličine i oblika te izgledaju infiltrativno[1,4]. Naposlijetku, *„large nested"* varijanta urotelnog karcinoma se razlikuje od tzv. *„nested"* varijante po tome što su gnijezda u potonjoj mala i obično gusto smještena, bez obilnije stromalne reakcije između pojedinih gnijezda. *„Large nested"* varijanta češće se pojavljuje u muškaraca starije životne dobi, a prema podatcima iz literature opisana je u dobi od 39 do 89 godina[1,3,4].

Imunohistokemijske metode načelno ne pomažu u diferenciranju od drugih zloćudnih urotelnih lezija. Među novijim tehnikama testiranje mutacije TER T promotora čini se korisnim u razlikovanju dobroćudnih od zloćudnih promjena, jer prema dosadašnjim studijama u dobroćudnim promjenama nema mutacija TER T promotora[6]. Zhong i sur. su utvrdili mutaciju TER T u 8 od 10 slučajeva *„large nested"* i još 17 od 20 tzv. *„nested"* varijante, ali niti u jednom od 14 slučajeva benignih promjena koje imitiraju ove tumore[6]. Međutim, za sada testiranje mutacije TER T promotora nije lako dostupno u svakodnevnom radu mnogih patologa.

Pregled literature pokazuje da su tzv. *„large nested"*, *„inverted"*, *„endophytic"* i *„inverted papilloma-like"* varijante invazivnoga urotelnog karcinoma najvjerojatnije dijelovi morfološkog spektra povezanih tumora mokraćnog mjehura sa sličnim patohistološkim obilježjima. Međutim, treba ih razlikovati od tzv. *„nested"* varijante koja se vrlo rijetko nalazi pridružena i pokazuje različita morfološka obilježja.

U odsutnosti jasnih indikatora zloćudnosti kao što su citološke atipije visokog stupnja, invazija muskularis proprije ili limfovaskularna invazija, pažljiv pregled naizgled dobroćudnih lezija sa sviješću da ovaj entitet

postoji zasad je najbolji pristup u što preciznijoj dijagnozi ove varijante urotelnog karcinoma.

LITERATURA

1. *Cox R, Epstein JI.* Large Nested Variant of Urothelial Carcinoma: 23 Cases Mimicking von Brunn Nests and Inverted Growth Pattern of Noninvasive Papillary Urothelial Carcinoma. Am J Surg Pathol 2011;35:1337–42. Doi: 10.1097/PAS.0b013e318222a653
2. *Moch H.*, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE (editors). WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016.
3. *Comperat E, Mc Kenney J, Hartmann A i sur.* Large nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic study of 36 cases. Histopathology 2017;71:703–10, Doi: 10.1111/his.13280
4. *Samaratunga H, Delahunt B.* Recently described and unusual variants of urothelial carcinoma of the urinary bladder. Pathology 2012; 44(5):407–18. Doi: 10.1097/PAT.0b013e3283560172
5. *Brimo F, Dauphin-Pierre S, Aprikian A i sur.* Inverted Urothelial Carcinoma: A Series of Twelve Cases with a Wide Morphological Spectrum Overlapping with the Large Nested Variant. Hum Pathol 2015;46:1506–13, doi: 10.1016/j.humpath.2015.06.010
6. *Zhong M, Tian W, Zhuge J i sur.* Distinguishing Nested Variants of Urothelial Carcinoma From Benign Mimickers by TERT Promoter Mutation. Am J Surg Pathol 2015;39:127–31. Doi:10.1097/PAS.0000000000000305
7. *Džombeta T, Krajačić-Jagarčec G, Tomas D, Kraus O, Ružić B, Krušlin B.* Urotelni karcinom invertiranog načina rasta: prikaz 4 slučaja. Acta Med Croat 2010;64:47–50.
8. *Bostwick DG, Mikuz G.* Urothelial papillary (exophitic) neoplasms. Virchows Arch 2002;441:109–16. Doi:10.1007/s00428-002-0624-y.
9. *Džombeta T, Krušlin B.* High grade T1 papillary urothelial bladder cancer shows prominent peritumoral retraction clefting. Pathol Oncol Res 2018;24:567–74. Doi: 10.1007/s12253-017-0279-2

Vijest | News



Klinički bolnički centar Split – Klinika za dječje bolesti
HLZ – Hrvatsko pedijatrijsko društvo
HLZ – Hrvatsko društvo za školsku i sveučilišnu medicinu

organiziraju

HRVATSKU PROLJETNU PEDIJATRIJSKU ŠKOLU

37. seminar za liječnike i medicinske sestre

Split, 19. – 23. travnja 2021.

Na programu ovogodišnjeg seminara su sljedeće teme:

1. Hematologija i onkologija
2. Radiologija u pedijatriji
3. Hitnosti u pedijatriji

Voditeljica Škole: doc. dr. sc. Radenka Kuzmanić-Šamija, e-mail: proljetnaskola@hpps.com.hr
Informacije i obavijesti: http://hpps.com.hr

Liječ Vjesn 2021;143:35–41
https://doi.org/10.26800/LV-143-1-2-6

Lijekovi i metode | Drugs and procedures

Kontrastni ultrazvuk u dijagnostici intrarenalnog refluksa u djece

Contrast ultrasound in diagnosis of intrarenal reflux in children

Andrea Cvitković Roić[1,2], Iva Palčić[2]✉, Alemka Jaklin Kekez[2], Goran Roić[3,4]

[1] Medicinski fakultet, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
[2] Poliklinika za dječje bolesti Helena, Zagreb
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
[4] Klinika za dječje bolesti Zagreb

Deskriptori
VEZIKOURETERALNI REFLUKS – dijagnostički slikovni prikaz, komplikacije;
BUBREG – dijagnostički slikovni prikaz, patologija;
OŽILJAK – dijagnostički slikovni prikaz, etiologija;
INFEKCIJE MOKRAĆNOG SUSTAVA – dijagnostički slikovni prikaz; UROLOŠKE DIJAGNOSTIČKE TEHNIKE;
UROGRAFIJA – metode;
ULTRASONOGRAFIJA – metode;
POBOLJŠANJE SLIKE – metode;
KONTRASTNA SREDSTVA; MIKROMJEHURIĆI; DJECA

SAŽETAK. Vezikoureteralni refluks (VUR) ubraja se u najčešće anomalije mokraćnog sustava u djece i može biti povezan s refluksnom nefropatijom (RN). Brojne studije ukazuju da je intrarenalni refluks (IRR) važan rizični faktor za febrilne uroinfekcije i ožiljčenje bubrežnog parenhima te posljedično, kasnije, razvoj hipertenzije i/ili bubrežne insuficijencije. Incidencija intrarenalnog refluksa kod mikcijske cistouretrografije (MCUG) kreće se u rasponu ispod 1% do maksimalno 10%. Pojava kontrastnih mikromjehurića izvan kontura kanalnog sustava odnosno bubrežne čašice te ulazak kontrasta u parenhim bubrega dijagnostički je kriterij intrarenalnog refluksa pri kontrastno pojačanoj ultrazvučnoj cistografiji (ceVUS, engl. *contrast-enchanced voiding urosonography*). Brojne studije ukazale su na veću dijagnostičku pouzdanost ceVUS-a u komparaciji s MCUG kod dokazivanja VUR-a. Od 2006. godine u našoj ustanovi za dijagnostiku VUR-a primjenjujemo ultrazvučne metode, a ceVUS je 2018. godine prihvaćen i uvršten u Algoritam obrade djece s uroinfekcijama od strane Hrvatskoga pedijatrijskog nefrološkog društva. U početku smo IRR otkrivali u svega 2,3% djece s VUR-om, a od 2013. godine, otkada primjenjujemo kontrastom pojačanu ultrazvučnu cistografiju, IRR se otkriva u 11,9% djece s VUR-om. Do sada nema studija koje istražuju učestalost intrarenalnog refluksa ovom metodom. Cilj je ovog rada prikazati mogućnost dijagnostike IRR-a pomoću kontrastnog ultrazvuka, opisati tehniku izvođenja i naše dugogodišnje iskustvo.

Descriptors
VESICO-URETERAL REFLUX – complications, diagnostic imaging; KIDNEY – diagnostic imaging, pathology;
CICATRIX – diagnostic imaging, etiology;
URINARY TRACT INFECTIONS – diagnostic imaging;
DIAGNOSTIC TECHNIQUES, UROLOGICAL;
UROGRAPHY – methods;
ULTRASONOGRAPHY – methods;
IMAGE ENHANCEMENT – methods;
CONTRAST MEDIA; MICROBUBBLES; CHILD

SUMMARY. Vesicoureteral reflux (VUR) is one of the most common urinary tract anomalies in children and may be associated with reflux nephropathy (RN). Many studies have shown that intrarenal reflux (IRR) is an important risk factor for febrile urinary tract infections (UTI) and renal scarring and consequently, later, the development of hypertension and/or renal failure. The incidence of IRR diagnosed by fluoroscopic voiding cystourethrography (VCUG) ranges below 1% to a maximum of 10%. The diagnostic criterion for IRR in contrast-enhanced voiding urosonography (ceVUS) is the appearance of contrast microbubbles outside the contours of the renal collecting system and the entry of contrast into the renal parenchyma. Numerous studies have demonstrated the high diagnostic accuracy of ceVUS compared to VCUG in the detection of VUR. We have been using ultrasound methods for the diagnosis of VUR in our institution since 2006, and ceVUS was accepted and included in the Algorithm of diagnostic procedures for children with UTI by the Croatian Pediatric Nephrology Society in 2018. Initially, we detected IRR in only 2.3% of children with VUR, and since 2013, when we applied contrast-enhanced voiding urosonography, IRR has been detected in 11.9% of children with VUR. To date, there are no studies investigating the incidence of IRR with this method. The aim of this paper is to present the possibility of diagnosing IRR using contrast ultrasound, to describe the technique of performance and our vast personal experience.

Vezikoureteralni refluks (VUR) jedna je od najčešćih anomalija mokraćnog sustava u djece i može biti povezan s refluksnom nefropatijom (RN)[1–3]. Prisutnost intrarenalnog refluksa (IRR) bitan je faktor rizika za RN jer omogućuje urinu da izravno uđe u bubrežni tubularni sustav. Prema dosadašnjim studijama IRR se može vizualizirati kod mikcijske cistouretrografije (MCUG) u rasponu ispod 1% do maksimalno 10%[4,5]. Kod primjene kontrastno pojačane ultrazvučne cistografije (engl. ceVUS – *contrast-enchanced voiding urosonography*) IRR predstavlja pojavu kontrastnih mikromjehurića izvan kontura kanalnog sustava odnosno bubrežne čašice te ulazak kontrasta u parenhim bubrega[6]. Brojne su studije pokazale veću dijagnostičku pouzdanost ceVUS-a u komparaciji s MCUG-om pri dokazivanju VUR-a, ali do sada nema studija koje istražuju mogućnost prikaza intrarenalnog refluksa ultrazvučnom metodom.

Značaj intrarenalnog refluksa u djece

Vezikoureteralni refluks je anomalija mokraćnog sustava kod koje dolazi do povrata urina iz mokraćnog

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Iva Palčić, dr. med., Poliklinika za dječje bolesti Helena,
Branimirova 71, 10000 Zagreb, e-pošta: iva.palcic@yahoo.com

Primljeno 16. srpnja 2020., prihvaćeno 20. listopada 2020.

mjehura prema ureteru i bubregu te može dovesti do ozbiljnih posljedica, prvenstveno ožiljčenja bubrežnog parenhima. Zbog povezanosti s refluksom, ožiljčenje bubrežnog parenhima nazvano je refluksna nefropatija (RN), što podrazumijeva morfološko i funkcijsko oštećenje refluksnog bubrega[1–3,7–10]. Kod neke djece dolazi i do intrarenalnog refluksa (IRR) odnosno do povrata urina u tubularni dio nefrona, što u slučaju uroinfekcije može prouzročiti ožiljčenje unutar parenhima bubrega[11]. Brojne studije pokazuju da je intrarenalni refluks jedan od najvažnijih rizičnih faktora za nastanak febrilne uroinfekcije i refluksne nefropatije. Bolesnici s RN-om pokazuju širok raspon težine bolesti. Neki bolesnici s RN-om razviju proteinuriju i/ili hipertenziju, a u malog broja pacijenata bolest progredira do kronične bubrežne insuficijencije[1–3,9,10]. Pojava intrarenalnog refluksa povezana je s morfološkim karakteristikama bubrežne papile. Naime, takozvane složene papile konkavnog oblika, većinom smještene na polovima bubrega, imaju završetak papilarnih kanalića pod pravim kutom i ostaju otvorene pri intrapelvičnom tlaku, što omogućuje prodor urina u sabirne kanaliće parenhima i predisponira ožiljčenju[4–6,11–13]. Posebice u dojenačkoj dobi, bubreg je osjetljiv na povećani tlak u kanalnom sustavu, a intrarenalni refluks može nastati već i kod blagog porasta tlaka u pijelonu.

Primarni je refluks prirođena anomalija u donjem mokraćnom sustavu većinom uredne funkcije, dok je sekundarni refluks povezan s opstrukcijom ili poremećenom funkcijom donjeg mokraćnog sustava, kao primjerice kod valvule stražnje uretre, funkcionalnih poremećaja urotrakta ili kod neurogenog mokraćnog mjehura[14–18]. Kod obje vrste refluksa ureterovezikalni spoj (UVJ) ne funkcionira kao jednosmjerna valvula, već omogućuje retrogradni tijek urina, pri čemu bakterije iz donjega mokraćnog sustava mogu prijeći u sterilni gornji mokraćni sustav. Inficirani urin može rezultirati produkcijom endotoksina, što dovodi do inflamatorne reakcije, fibroze i ožiljčenja bubrežnog parenhima[8]. Ožiljčenje bubrega može se razviti već nakon četiri tjedna ako je urin inficiran[19]. Kod svinja je dokazano da kod VUR-a s IRR-om ožiljčenje nastaje samo ukoliko je istovremeno prisutna i bakteriurija[20]. Kod sterilnog urina ožiljčenje može nastati ako postoji visok intravezikalni tlak, što je uvijek prisutno kod sekundarnog refluksa, ali ponekad i kod primarnog[21–23]. Stoga su djeca s primjerice anatomskim infravezikalnim opstrukcijama, koje dovode do visokih intravezikalnih tlakova, posebno sklona ožiljčenju bubrežnog parenhima već u ranoj dobi. Neki su autori ukazali na to da i refluks sa sterilnim urinom u takvih pacijenata može rezultirati ožiljčenjem bubrega, zbog povratnog tlaka, takozvanog „efekta vodenog čekića"[24,25]. Uslijed ovog fenomena dolazi do destrukcije bubrežnih tubula, atrofičkih promjena u bubrežnom parenhimu te posljedično bubrežnog ožiljčenja[7–10].

Dosadašnja dijagnostika intrarenalnog refluksa

Pojavu intrarenalnog refluksa tijekom retrogradne pijelografije prvi su opisali Brodeur i sur. 1965. godine.[26] Većina radova o IRR-u objavljena je u 1970-ima[10–13,27]. Nedostatak studija na ovu temu tijekom zadnjih desetljeća vjerojatno je nastao stoga što do sada IRR nije imao ključnu ulogu u planiranju liječenja VUR-a, a koje se primarno temeljilo na stupnju refluksa. S druge strane, prepoznavanje IRR-a od presudnog je značaja za razumijevanje patofiziologije refluksne nefropatije i važno je detektirati pacijente koji imaju viši rizik za razvoj RN-a[4,5,27,28].

Zadnjih godina nekoliko je studija potvrdilo da je u djece s refluksom raspodjela IRR-a gotovo identična distribuciji bubrežnih ožiljaka na scintigrafiji bubrega[11,29,30]. Sang Woon Kim i suradnici su prikazali da kod čak 76,3% pacijenata prisutnost IRR-a na MCUG korelira s defektima nakupljanja radiofarmaka na Tc-99m DMSA scintigrafiji bubrega, te da čak 65,2% ovih regija progredira u ožiljčenje bubrega. U operiranih pacijenata ožiljčenje se događa kod 47,1%, a kod djece na antibiotskoj profilaksi kod čak 75%[28]. Iako se odluka o načinu liječenja djeteta s VUR-om do sada uglavnom temeljila na stupnju refluksa, a ne na prisutnosti ili odsutnosti IRR-a, njegova prisutnost pomaže u procjeni rizika i može utjecati na odluku o uvođenju i duljini davanja antibiotske profilakse ili kirurškom liječenju. Više autora sugerira da se intervencije poput reimplantacije uretera trebaju razmatrati prije u djece s IRR-om nego kod one bez IRR-a[30,31]. Budući da se zadnjih godina sve manje koristi antibiotska profilaksa kod djece s VUR-om, otvoreno je pitanje treba li kod pacijenata s IRR-om dulje davati profilaksu bez obzira o kojem se stupnju refluksa radi.

Incidencija intrarenalnog refluksa kod mikcijske cistouretrografije (MCUG) kreće se u rasponu ispod 1% do maksimalno 10%[4,5]. Visoka incidencija nađena je u ranim radovima, dok noviji radovi pokazuju incidenciju manju od 2%. Tako velika razlika u incidencijama objašnjava se intermitentnom pojavom IRR-a i različitim tehnikama snimanja. Nedostatno punjenje mokraćnog mjehura, lošija kvaliteta RTG snimke, uska kolimacija RTG snopa s obuhvaćanjem samo područja mokraćnog mjehura i uretre za vrijeme mikcije mogu dovesti do toga da se IRR ne prikaže čak ni pri visokim stupnjevima refluksa, a ovi su tehnički faktori i razlog širokog raspona incidencije IRR-a tijekom MCUG-a. Schreiner i suradnici su pokazali da se poboljšanjem tehnike snimanja i korištenjem pulsne dijaskopije može prikazati IRR kod čak 11% pacijenata s VUR-om[32]. Razrjeđenje kontrasta u dilatiranom kanalnom sustavu i superpozicija sa sadržajem u vijugama crijeva mogu također doprinijeti nižoj senzitivnosti MCUG pretrage.

Mikcijska cistouretrografija (MCUG) do nedavno je bila najčešće korištena metoda za procjenu refluksa jer je unatoč rendgenskom zračenju jednostavna, široko dostupna i relativno jeftina. Glavni je nedostatak MCUG-a što je to radiološka metoda koja koristi ionizirajuće zračenje[33]. Stoga se danas koristi isključivo dijaskopski postupak MCUG-a, koristeći pulsnu dijaskopiju s obzirom na reduciranu dozu zračenja u usporedbi s kontinuiranom dijaskopijom. Prednost metode je dobra anatomska razlučivost detalja i prikaz muške uretre tijekom mikcije, a najveći nedostatak i ograničenje jest to što uz somatsku dozu ionizirajućeg zračenja nosi i relativno visoku dozu zračenja za gonade, koju nažalost nije moguće izbjeći s obzirom na blizinu gonada primarnom snopu snimanja[33–35]. Osim zračenja, nedostatak MCUG-a je što su i VUR i IRR intermitentni fenomeni koji ne moraju biti prisutni tijekom perioda dijaskopije, što smanuje senzitivnost ove metode[33,34].

Dječji organizam osjetljiviji je na učinke zračenja u usporedbi s odraslom dobi, djeca imaju dulji očekivani životni vijek, te je stoga i potencijal ispoljavanja potencijanih štetnih učinaka ionizirajućeg zračenja veći, a što je posebno važno u djece kod koje se cistografija ponavlja[33]. Kao pedijatrijska ustanova posljednjih 14 godina slijedimo inicijativu Alijanse za sigurnu primjenu zračenja pri primjeni slikovnih dijagnostičkih metoda u dječjoj dobi (engl. *The Alliance for Radiation Safety in Pediatric Imaging*) i kampanju *Image Gently*, koja zagovara uvođenje dijagnostičkih metoda koje se ne temelje na ionizirajućem zračenju ili koriste zračenje na najmanjoj mogućoj mjeri prema principu „**ALARA**" (engl. „*As low as reasonably achievable*")[35]. Stoga za dijagnostiku VUR-a i IRR-a koristimo isključivo ultrazvučnu tehnologiju.

Kontrastna mikcijska urosonografija

Nakon prve objave o dijagnostici VUR-a pomoću ultrazvuka 1976. godine uslijedili su brojni pokušaji implementacije ultrazvuka kao rutinske metode u dijagnostici VUR-a[36].

Veliki pomak u ultrazvučnoj dijagnostici VUR-a dogodio se primjenom ultrazvučnog kontrasta sa stabiliziranim mikromjehurićima. To je kontrastno sredstvo bazirano na galaktozi s mikromjehurićima stabiliziranim slojem palmitinske kiseline[37], što omogućava dulje trajanje i do 30 minuta nakon aplikacije, homogenu kontrastnost te značajno olakšanu detekciju refluksa[38].

Zatim slijedi razvoj druge generacije ultrazvučnih kontrastnih sredstava, koja su primarno imala namjenu u intravenskoj primjeni u odrasloj dobi[39]. Ta kontrastna sredstva po sastavu su mikromjehurići plina sumpornog heksaklorida stabilizirani fosfolipidnom ovojnicom. Kontrast druge generacije stabilniji je i homogeniji od kontrasta prve generacije te je potrebna značajno manja doza. Stoga je, osim više osjetljivosti i sigurnosti, metoda mogla imati i nižu cijenu. U početku se ultrazvučna kontrastna cistografija radila koristeći samo B-mod („siva skala") ultrazvučni prikaz i ta se metoda zove mikcijska urosonografija (engl. *voiding urosonography*; VUS).

Daljnji napredak ultrazvučne dijagnostike VUR-a omogućen je zahvaljujući razvoju ultrazvučne tehnologije osjetljive na kontrast. Princip rada takve tehnologije temelji se na destrukciji mikromjehurića ultrazvučnoga kontrastnog sredstva koji se prikažu u boji, a na podlozi ultrazvučnog B-mod prikaza[40]. S obzirom na kvalitetu prikaza, kontrast-osjetljivi softver značajno reducira količinu potrebnog kontrasta te skraćuje trajanje pretrage. Ta se ultrazvučna metoda naziva kontrastno pojačana ultrazvučna cistografija (engl. *contrast enhanced voiding urosonography*; ceVUS). S obzirom na sve svoje prednosti, ceVUS se danas sve više koristi kako u dijagnostici tako i u praćenju vezikoureteralnog refluksa.[41–45]

Kontrastna mikcijska urosonografija (kMUS) je senzitivnija od MCUG-a zbog mogućnosti kontinuiranog skeniranja ultrazvučnom sondom za vrijeme cijele faze punjenja mjehura i mikcije te povećava potencijal za otkrivanje intermitentnih refluksa, a time i intrarenalnog refluksa[41,42,46–49]. Korištenje kontrasta druge generacije omogućuje detekciju 6 do 62% više refluksnih jedinica u odnosu na MCUG[48].

Ova metoda danas je prepoznata i priznata kao sigurna i pouzdana slikovna dijagnostička metoda u dijagnostici VUR-a te se koristi u mnogim europskim centrima[42,50]. Europska federacija za ultrazvuk u medicini i biologiji (ESUMB), Europsko udruženje pedijatrijske radiologije (ESPR) i Europsko udruženje urogenitalne radiologije (ESUR) ovu su metodu uvrstili u preporuke i protokole kao rutinsku metodu slikovne dijagnostike VUR-a[51,52]. Od 2018. godine ova metoda uvrštena je od strane Hrvatskoga pedijatrijskog nefrološkog društva (HPND) u Algoritam obrade djece s uroinfekcijama. Prema HPND-u, kMUS je inidicirana kod djece s ponavljanim uroinfekcijama ili kod djece već nakon prve uroinfekcije koja imaju: (1) patološki nalaz B-mod ultrazvuka (dilatacija kanalnog sustava bubrega ili uretera, mali bubreg, zadebljanje stijenke pijelona itd.), (2) atipičan tijek uroinfekcije (infekcija koja nije uzrokovana E.coli bakterijama, septično stanje, sporiji odgovor za terapiju, povišen kreatinin, masa u abdomenu); (3) pozitivnu obiteljsku anamnezu na VUR. Mikcijska cistoureterografija ostaje indicirana kod sumnje na anomaliju uretre, kod teške malpozicije bubrega ili mjehura, kod kompleksne anomalije urotrakta te kod visokog stupnja VUR-a prije konzultacije s dječjim kirurgom odnosno prije klasične operacije.

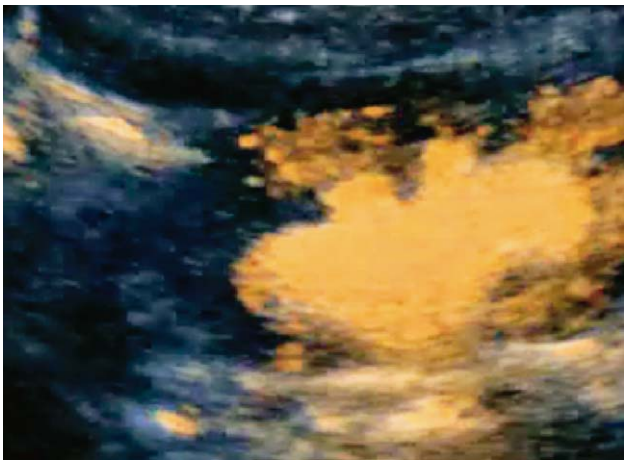
Sistemske komplikacije ove metode izrazito su rijetke. U europskom multicentričnom istraživanju na

5079 djece nije bilo alergijskih reakcija ili sistemskih komplikacija povezanih sa *SonoVue* kontrastom[53].

Tehnika izvođenja kontrastne mikcijske urosonografije

Za adekvatan prikaz vezikoureteralnog refluksa, posebice IRR-a, danas se koriste isključivo UZV aparati s ultrazvučnim softverom osjetljivim na kontrast i harmoničnim slikovnim prikazom. Kod dojenčadi i male djece koriste se većinom sonde više frekvencije (7,5–10 MHz), dok se kod starije djece koriste konveksne sonde niže frekvencije (3,5–5 MHz). Kod svakog djeteta primjenjuje se kratkotrajna antibiotska profilaksa, ne koristi se sedacija. Pretraga počinje detaljnim standardnim (B-mod) ultrazvučnim pregledom mokraćnog sustava u položaju na leđima i trbuhu; nužno je prikazati bubrege i mokraćni mjehur u transverzalnim i longitudinalnim presjecima. Osobita pozornost posvećuje se prikazu retrovezikalnog područja, vezikouretralnog spoja i dilatiranih uretera. Pijeloni bubrega se snimaju s najvećim povećanjem. Potrebno je dokumentirati položaj, veličinu i oblik bubrega, parenhimske ožiljke, dilataciju pijelona u anteroposteriornom promjeru te debljinu stijenke mokraćnog mjehura i uočljivost dilatacije prevezikalnog dijela uretera.

Nakon ultrazvučnog pregleda mokraćnog sustava, intravezikalno se postavlja Nelaton kateter Ch6 ili Ch8 kroz koji se prazni mokraćni mjehur prije punjenja kontrastom. Primjena ultrazvučnog kontrasta je spora kako bi se minimaliziralo propadanje mikromjehurića i izbjeglo taloženje otopine na dnu mjehura s nastankom akustične sjene koja skriva retrovezikalni prostor. Koristi se ultrazvučno kontrastno sredstvo *SonoVue* (Bracco, Milano, Italija) koje je vodena otopina mikromjehurića plina sumpornog heksafluorida (SF6) stabiliziranih fosfolipidnom ovojnicom. Koncentracija kontrastnog sredstva u fiziološkoj otopini (F.O.) je 0,2–0,5%, no potrebno ju je prilagoditi ovisno o ultrazvučnom prikazu kod svakog djeteta. Cijelo vrijeme se ultrazvučnom sondom skenira mokraćni mjehur te naizmjenično desni i lijevi bubreg. Upotrebljava se kontrast-osjetljiv harmonični prikaz uz mehanički indeks (MI) ispod 0,10 kako bi se izbjeglo razbijanje mikromjehurića[34,35]. Mokraćni mjehur se puni do očekivanog volumena te se uz pomoć kontrast-osjetljivog softvera homogeno kontrastno opacificira. Kapacitet mjehura do kojeg se mokraćni mjehur puni određuje se okvirno (u mililitrima) prema formuli: volumen = (dob +2) x 30, gdje je dob u godinama života ili tjelesna težina x 7 kod djece do 12 mjeseci života. Kada je mokraćni mjehur primjereno ispunjen fiziološkom otopinom i ultrazvučnim kontrastnim sredstvom, analizira se retrovezikalno područje kako bi se uočilo širenje kontrasta iz mokraćnog mjehura u uretere. U slučaju pojave refluksa moguće je pratiti tok kontrasta kroz uretere, a pojava kontrastnog sredstva unutar kanalnog sustava bubrega siguran je i pouzdan kriterij za vezikoureteralni refluks. Pri tome je potrebno procijeniti maksimalni stupanj dilatacije kanalnog sustava bubrega kao i uretera da bi se odredio stupanj refluksa. Određivanje stupnja vezikoureteralnog refluksa tijekom ceVUS-a podudara se sa stupnjevanjem tijekom mikcijske cistouretrografije prema Internacionalnom sustavu radiografskog stupnjevanja VUR-a iz 1985. godine i dijeli se u pet stupnjeva[54,55]. Kod mikcijske urosonografije stupnjevanje se temelji na pojavi mikromjehurića ultrazvučnoga kontrastnog sredstva u ureterima i kanalnom sustavu bubrega te stupnju dilatacije[55].



Slika 1. ceVUS: Intrarenalni refluks (IRR) (iz vlastite arhive)

Figure 1. ceVUS: intrarenal reflux (IRR) (author's archive)

Za stupnjevanje koristimo klasifikaciju po Dargu i Troegeru koja je slična internacionalnom stupnjevanju refluksa:

- stupanj I – mikromjehurići kontrasta samo u ureteru;
- stupanj II – mikromjehurići u pijelonu, bez značajne dilatacije kanalnog sustava;
- stupanj III – mikromjehurići u pijelonu + dilatacija pijelona + dilatacija čašica;
- stupanj IV – mikromjehurići u pijelonu + značajna dilatacija pijelona + značajna dilatacija čašica;
- stupanj V – mikromjehurići u pijelonu + značajna dilatacija čašica uz stanjenje parenhima + dilatirani tortuotični ureteri[55].

Intrarenalni refluks (IRR) prikazuje se kada dolazi do intrarenalnog odnosno intraparenhimnog širenja kontrasta tijekom vezikoureteralnog refluksa u tubularni sustav bubrega[31,56] (slika 1.). Prema potrebi moguće je napraviti softversku suptrakciju B-mod ultrazvučne slike te prikazati samo kontrast unutar kanalnog sustava bubrega, odnosno uretera i mokraćnog mjehura. Važno je kontinuirano pomicati sondu naiz-

mjenično s jednog na drugi bubreg za vrijeme punjenja i mokrenja zbog fluktuirajućeg prikaza IRR. Takodjer je bitno pretragu provoditi ciklički, pogotovo ukoliko se mokraćni mjehur ne uspije ispuniti do očekivanog kapaciteta te ukoliko se tijekom prvog punjenja mjehura nije dokazao refluks, a dijete ima veću asimetriju u veličini bubrega ili intermitentnu dilataciju uretera na B-mod ultrazvuku[57–60].

Ultrazvučni pregled urotrakta izvodi se cijelo vrijeme tijekom i nakon instilacije kontrastnog sredstva uz upotrebu kontrast-specifičnog softvera; skenira se cijeli urotrakt tijekom i nakon mikcije te se može analizirati uretra tijekom mikcije postavljanjem sonde suprapubično ili transperinealno[43–45].

Prikaz intrarenalnog refluksa pomoću kontrastne mikcijske urosonografije

Iako su brojni dosadašnji radovi dokazali visoku dijagnostičku preciznost ceVUS-a u prikazu VUR-a u odnosu na MCUG, dosadašnje studije nisu istraživale mogućnost dijagnostike IRR-a pomoću UZV metode. Objavljeno je samo nekoliko prikaza slučaja pacijenta s IRR-om s ultrazvučnim kontrastima prve generacije i bez ultrazvučnog softvera osjetljivog na kontrast[6]. Colleran i suradnici pokazali su na maloj seriji od 4 pacijenta da se korištenjem *harmonic imaginga* u kombinaciji s kontrast-specifičnim softverom i ultrazvučnim kontrastnim sredstvima druge generacije značajno poboljšava mogućnost prikaza VUR-a i intrarenalnog refluksa ultrazvukom[61].

U našoj ustanovi od ožujka 2006. godine do siječnja 2020. godine učinjeno je 8130 kontrastnih ultrazvučnih cistografija te je dokazan VUR kod ukupno 2972 djece (36,6%). U periodu do prosinca 2012. koristila su se ultrazvučna sredstva prve generacije kao i ona druge generacije, ali bez upotrebe kontrast-specifičnog softvera i *harmonic imaginga*. U tom periodu nađen je VUR kod ukupno 1013 djece (1013/2977) (34%), a intrarenalni refluks kod samo 23 pacijenta (2,3%). Od siječnja 2013. godine uveli smo kontrast-specifični softver i *harmonic imaging* u kombinaciji s ultrazvučnim kontrastom druge generacije (*SonoVue*). U tom periodu VUR je dijagnosticiran kod 1959 djece (1959/5153) (38%), a intrarenalni refluks u 233 djece (11,9%). IRR je prisutan i kod djece s refluksom nižeg stupnja, čime se postavlja pitanje je li za procjenu terapije i prognoze dovoljno samo stupnjevanje refluksa ili je neophodno uvrstiti i prisutnost IRR-a.

Glavna je prednost ove metode u prikazu IRR-a što zbog nekorištenja ionizirajućeg zračenja omogućuje dulje vrijeme skeniranja i mogućnost cikličkog ponavljanja, čime ima veći potencijal za detekciju intermitentog refluksa kao i intrarenalnog refluksa. Mogućnost ponavljanja posebno je važna kod djece koja ne kontroliraju mokrenje, kod kojih je često otežano napuniti mjehur do odgovarajućeg kapaciteta i često nekontrolirano mokre. Schneider i suradnici su tijekom MCUG-a našli da se 70% intrarenalnih refluksa javlja tijekom faze mokrenja[32]. Stoga je cikličko punjenje izrazito važno kako bi se bubrezi mogli skenirati i tijekom mokrenja[57–60]. Prema našem dugogodišnjem iskustvu i usavršavanjem tehnike izvođenja pomoću kMUS-a se IRR može detektirati bolje ili jednako kao pomoću MCUG-a.

Glavni je nedostatak ove metode u dijagnostici refluksa, pa tako i intrarenalnog refluksa, to što zahtijeva ultrazvučnu tehnologiju zadnje generacije i veliko iskustvo operatera i cijelog tima. Kako je intrarenalni refluks često intermitetni fenomen, važna je tehnika izvođenja, što je posebno zahtjevno kod male i nekooperativne djece. Velika je prednost UZV metode što traje 20–30 minuta, čime se povećava vrijeme tijekom kojega se IRR može dijagnosticirati. Dodatni nedostatak ove metode jest akustička sjena koja može nastati uz visoku koncentraciju kontrastnog sredstva, što smanjuje senzitivnost za detekciju refluksa I. stupnja, ali koji nije povezan s IRR-om. Kako bi se izbjegli artefakti, nužna je kontinuirana polagana infuzija fiziološke otopine i cikličko ponavljanje pretrage.

Zaključak

Ultrazvučna dijagnostika vezikoureteralnog refluksa doživjela je zadnjih godina revolucionarni napredak nakon uvođenja ultrazvučnih kontrastnih sredstava druge generacije, kao i softvera osjetljivog na kontrast, što je pridonijelo vrlo visokoj osjetljivosti i specifičnosti ove metode te mogućnosti prikaza vezikoureteralnog refluksa. Osim za dijagnostiku VUR-a, uz korištenje kontrast-specifičnog softvera, usavršavanjem tehnike izvođenja te uz osoblje iskusno u ultrazvučnoj dijagnostici ova metoda se može koristiti i za dijagnostiku intrarenalnog refluksa koji ima važnu ulogu u razvoju refluksne nefopatije. Prema našem dugogodišnjem iskustvu uporabom kontrast-specifičnog softvera IRR se može prikazati kod čak oko 12% pacijenata s VUR-om, što je značajno više u usporedbi sa starijom ultrazvučnom metodom kada se IRR dijagnosticirao kod oko 2% djece s VUR-om. Daljnje studije potrebne su za utvrđivanje uloge intrarenalnog refluksa u prognozi djece s VUR-om te značaja IRR-a dijagnosticiranog kMUS-om u razvoju refluksne nefropatije.

LITERATURA

1. *Zaffanello M, Franchini M, Brugnara M, Fanos V.* Evaluating kidney damage from vesico-ureteral reflux in children. Saudi J Kidney Dis Transpl 2009;20:57–68.
2. *Sjöström S, Jodal U, Sixt R, Bachelard M, Sillén U.* Longitudinal Development of Renal Damage and Renal Function in Infants With High Grade Vesicoureteral Reflux. J Urol 2009; 181(5):2277–83.

3. *Mingin G.* Vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal scarring: sorting it all out. J Urol 2008;180:1884–5.
4. *Gotoh T, Asano Y, Nonomura K, Togashi M, Koyanagi T.* Intrarenal reflux in children with vesicoureteral reflux. Jpn J Urol 1991;82(9):1480–86.
5. *BJ.* Observations on vesicoureteric reflux and intrarenal reflux: a review and survey of material. Clinic Radiol 1979;30: 607–21.
6. *Darge K, Trusen A, Gordjani N, Riedmiller H.* Intrarenal reflux: diagnosis with contrast-enhanced harmonic US. Pediatr Radiol 2003;33:729–31.
7. *Rolleston GL, Shannon FT, Utley WL.* Relationship of infantile vesicoureteric reflux to renal damage. Br Med J 1970;1:460–3.
8. *Bailey RR.* The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. Clin Nephrol 1973;1:132–41.
9. *Schulman SL, Snyder HM.* Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy in children. Curr Opin Pediatr 1993;5:191–7.
10. *Hodson CJ, Maling TM, McManamon PJ, Lewis MG.* The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). Br J Radiol 1975;13(Suppl 13):1–26.
11. *Hannerz L, Wikstad I, Johansson L, Broberger O, Aperia A.* Distribution of renal scars and intrarenal reflux in children with a past history of urinary tract infection. Acta Radiol 1987;28:443–6.
12. *Rose JS, Glassberg KI, Waterhause K.* Intrarenal reflux and its relationship to renal scarring. J. Urol 1975;113:400–3.
13. *Rolleston GL, Maling TM, Hodson CJ.* Intrarenal reflux and the scarred kidney. Arch Dis Child 1974;49:531–9.
14. *Van Batavia JP, Ahn JJ, Fast AM, Combs AJ, Glassberg KI.* Prevalence of urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children with lower urinary tract dysfunction. J Urol 2013; 190(Suppl 4):1495–9.
15. *Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR.* The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary VUR and urinary tract infections in children. J Urol 1998;160:1019–22.
16. *Cvitković Roić A, Roić G, Valent Morić B, Palčić I.* Vezikoureteralni refluks i poremećaji funkcije donjeg mokraćnog sustava. Paediatr Croat 2014;58:47–50.
17. *Homsy YL.* Dysfunctional voiding syndromes and vesicoureteral reflux. Pediatr Nephrol 1994;8:116–21.
18. *Cvitković A***,** *Brkljačić B, Ivanković D, Grga A.* Ultrasound assessment of detrusor muscle thickness in children with non-neuropathic bladder/sphincter dysfunction. Eur Urol 2002; 22:1–6.
19. *Ransley PG, Risdon RA.* Reflux nephropathy: effects of antimicrobial therapy on the evolution of the early pyelonephritic scar. Kidney Intn 1981;20:733–42.
20. *Ransley PG, Risdon RA, Godley ML.* High pressure sterile vesicoureteral reflux and renal scarring: an experimental study in the pig and minipig. Contrib Nephrol 1984;39: 320–43.
21. *Austin PF, Bauer SB, Bower W i sur.* The Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function in Children and Adolescents: Update Report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. J Urol 2014;191:1863–5.
22. *Hoebeke P, Van Laecke E, Van Camp C, Raes A, Van De Walle J.* One thousand video-urodynamic studies in children with non-neurogenic bladder sphincter dysfunction. Br J Urol Int 2001;87(6):575–80.
23. *Farhat WA, Nguyen HT.* The Changing Concepts of Vesicoureteral Reflux in Children. Adv Urol 2008;2008:767138.
24. *Hodson CJ, Twohill SA.* The time factor in the development of sterile renal scarring following high-pressure vesicoureteral reflux. Contrib Nephrol 1984;39:358–69.
25. *Fast AM, Nees SN, Van Batavia JP, Combs AJ, Glassberg KI.* Outcomes of targeted treatment for vesicoureteral reflux in children with nonneurogenic lower urinary tract dysfunction. J Urol 2013;190(3):1028–32.
26. *Brodeur AE, Goyer RA, Melick W.* A potential hazard of barium cystography. Radiology 1965;85:1080–84.
27. *Amar AD.* Calicotubular backflow with vesicoureteral reflux. Relation to pyelonephritis. JAMA 1970;213(2):293–4.
28. *Fukui S, Watanabe M, Yoshino K.* Intrarenal reflux in primary vesicoureteral reflux. Int J Urol 2013;20(6):631–6.
29. *Boubnova J, Sergent-Alaoui A, Deschênes G, Audry G.* Evolution and prognosis value of intrarenal reflux. J Pediatr Urol 2011;7(6):638–43.
30. *Kim SW, Im YJ, Hong CH, Han SW.* The Clinical Significance of Intrarenal Reflux in Voiding Cystourethrography (VCUG). Korean J Urol 2010;51(1):60–3.
31. *Kanumakala S, Kalidasan V, Kenney I.* Intra-renal reflux. Arch Dis Child 2004;89(7):692.
32. *Schneider K O, Lindemeyer K, Kammer B.* Intrarenal Reflux, an Overlooked Entity – Retrospective Analysis of 1,166 Voiding Cysturethrographies in Children. Pediatr Radiol 2019; 49(5):617–25.
33. *Perisinakis K, Raissaki M, Damilakis J, Stratakis J, Neratzoulakis J, Gourtsoyiannis N.* Fluoroscopy-controlled voiding cystourethrography in infants and children: are the radiation risks trivial? Eur Radiol 2006;16:846–51.
34. *Jequier S, Jequier JC.* Reliability of voiding cystourethrographyto detect reflux. AJR Am J Roentgenol 1989;153:807–10.
35. *Roić G, Grmoja T, Posarić V, Marijanović J, Odorčić-Krsnik M, Cvitković Roić A.* Image gently racionalni pristup imaging metodama u dječjoj dobi. Paediatr Croat 2012;56(1):143–6.
36. *Tremewan RN, Bailey RR, Little PJ, Maling TM, Peters TM, Tait JJ.* Diagnosis of gross vesico-ureteric reflux using ultrasonography. Br J Urol 1976;48:431–5.
37. *Schlief R, Schuerman R, Niendorf HP.* Basic properties and results of clinical trials of ultrasound contrast agents based on galactose. Ann Acad Med 1993;22:762–7.
38. *O'Hara SM.* Vesicoureteral reflux: Latest Option for Evaluation in Children. Radiology 2001;221:283–4.
39. *Schneider M.* SonoVue, a new ultrasound contrast agent. Eur Radiol 1999;9(Suppl 3):347–8.
40. *Youk JH, Kim CS, Lee JM.* Contrast enhanced agent detection imaging – value in the characterization of focal hepatic lesions. J Ultrasound Med 2003;22:897–910.
41. *Roić G, Cvitković Roić A, Palčić I, Grmoja T, Tripalo Batoš A.* Mikcijska urosonografija pojačana kontrastom (ceVUS) u dijagnostici vezikoureteralnog refluksa. Liječ Vjesn 2016;138: 39–46.
42. *Darge K.* Voiding urosonography with ultrasound contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. I. Procedure. Pediatr Radiol 2008;38:40–53.
43. *Riccabona M.* Contrast ultrasound of the urethra in children. Eur Radiol 2003;13:1494–5.
44. *Berrocal T, Rivas S, Jaureguizar E i sur.* Contrast-enhanced sonourethrography in the assessment of the urethra. Cir Pediatr 2004;17:58–60.

45. *Berrocal T, Gaya F, Arjonilla A.* Vesicoureteral reflux: can the urethra be adequately assessed by using contrast-enhanced voiding US of the bladder? Radiology 2005;234:235–41.
46. *Darge K.* Voiding urosonography with US contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. II. Comparison with radiological examinations. Pediatr Radiol 2008; 38(1):54–127.
47. *Kis E, Nyitrai A, Varkonyi i sur.* Voiding urosonography with second-generation contrast agent versus voiding cystourethrography. Pediatr Nephrol 2010;25:2289–93.
48. *Ključevšek D, Battelino N, Tomažič M, Kersnik Levart T.* A comparison of echo-enhanced voiding urosonography with X-ray voiding cystourethrography in the first year of life. Acta Paediatr 2012;101(5):e235–9.
49. *Valentini AL, De Gaetano AM, Destito C, Marino V, Minordi LM, Marano P.* The accuracy of voiding urosonography in detecting vesico-ureteral reflux: a summary of existing data. Eur J Pediatr 2002;161:380–4.
50. *Roić G, Cvitković Roić A, Palčić I, Miletić D.* Mikcijska ultrazvučna cistografija uz softver osjetljiv na kontrast u dijagnostici vezikoureteralnog refluksa. Med Flumin 2014;50(2):188–96.
51. *Riccabona M, Avni FE, Blickman JG i sur.* Imaging recommendations in paediatric uroradiology: minutes of the ESPR workgroup session on urinary tract infection, fetal hydronephrosis, urinary tract ultrasonography and voiding cystourethrography, Barcelona, Spain, June 2007. Pediatr Radiol 2008; 38:138–45.
52. *Riccabona M, Avni FE, Damasio MB i sur.* ESPR Uroradiology Task Force and ESUR Paediatric Working Group—Imaging recommendations in paediatric uroradiology, part V: childhood cystic kidney disease, childhood renal transplantation and contrast-enhanced ultrasonography in children. Pediatr Radiol 2012;42:1275–83.
53. *Riccabona M.* Application of a second-generation US contrast agent in infants and children—a European questionnaire-based survey. Pediatr Radiol 2012;42:1471–80.
54. *Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE.* International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. Pediatr Radiol 1985;15:105–9.
55. *Darge K, Troeger J.* Vesicoureteral reflux grading in contrast-enhanced voiding urosonography. Eur J Radiol 2002;43: 122–8.
56. *Darge K, Trusen A, Gordjani N, Riedmiller H.* Intrarenal reflux: diagnosis with contrast-enhanced harmonic US. Pediatr Radiol 2003;33:729–31.
57. *Papadopoulou F, Tsampoulas C, Siomou E, Tzovara J, Siamopoulou A, Efremidis SC.* Cyclic contrast-enhanced harmonic voiding urosonography for the evaluation of reflux. Can we keep the cost of the examination low?. Eur Radiol 2006;16 (11):2521–6.
58. *Novljan G, Kenig A, Rus R, Kenda RB.* Cyclic voiding urosonography in detecting vesicoureteral reflux in children. Pediatr Nephrol 2003;18(10):992–5.
59. *Kenda RB, Kenig A, Novljan G, Ponikvar R, Ponikvar JB.* Cyclic voiding urosonography for detecting vesicoureteric reflux in renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant 2001;16(11):2229–31.
60. *Papadopoulou F, Efremidis SC, Oiconomou A i sur.* Cyclic voiding cystourethrography: is vesicoureteral reflux missed with standard voiding cystourethrography? Eur Radiol 2002; 12(3):666–70.
61. *Colleran GC, Barnewolt CE, Chow JS, Paltiel HJ.* Intrarenal Reflux: Diagnosis at Contrast-Enhanced Voiding Urosonography. J Ultrasound Med 2016;35(8):1811.

Liječ Vjesn 2021;143:42–50
https://doi.org/10.26800/LV-143-1-2-7

Pregled | Review

Sindrom kubitalnog kanala

Cubital tunnel syndrome

Igor Knežević[1], Katarina Barbarić Starčević[1], Damir Starčević[2], Ivan Bojanić[1]✉

[1] Klinika za ortopediju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Specijalna bolnica za ortopediju i traumatologiju Akromion, Zagreb

Deskriptori
SINDROM KUBITALNOG KANALA – dijagnoza, kirurgija, liječenje; ULNARNI ŽIVAC – kirurgija, patofiziologija; LAKAT – kirurgija, patofiziologija; ELEKTROMIOGRAFIJA; KIRURŠKA DEKOMPRESIJA – metode; HUMERUS – kirurgija; UDLAGE

SAŽETAK. Sindrom kubitalnog kanala susrećemo relativno često te on predstavlja značajan javnozdravstveni problem. Specifičnost tijeka ulnarnog živca niz ruku, a napose anatomski međuodnosi s koštanim i mekotkivnim strukturama u području lakta čine ga vrlo podložnim vanjskim utjecajima, ponajviše silama kompresije. Progresija parestezija na ulnarnoj strani četvrtog prsta i na čitavom petom prstu zahvaćene šake uz pojavu motoričke slabosti i atrofije mišića šake uvelike ograničava bolesnike, najčešće one koji se bave aktivnostima koje zahtijevaju da im je lakat duže vremena u fleksiji, da neometano obavljaju svakodnevne aktivnosti. Stoga je iznimno važno pravovremeno dijagnosticiranje sindroma koje se zasniva na iscrpnoj anamnezi i detaljnom kliničkom pregledu uz pomoć niza specifičnih testova koji su detaljno opisani u radu. Elektromioneurografijom možemo utvrditi stupanj kompresije ulnarnog živca te pratiti uspješnost daljnjeg liječenja. Blaži oblici sindroma kubitalnog kanala uspješno se liječe konzervativnim načinom, dok teže oblike sindroma te one koji su neosjetljivi na provedeno konzervativno liječenje treba liječiti kirurški. Metode kirurškog liječenja sindroma možemo podijeliti na one koje ostavljaju živac u ležištu u kubitalnom kanalu poput *in situ* dekompresije i medijalne epikondilektomije te na one tijekom kojih se živac premješta u novo ležište ispred i iznad medijalnog epikondila, što nazivamo antepozicijom ulnarnog živca. Sve opisane metode pokazale su se gotovo jednako uspješnima, no usprkos tomu istraživanja pokazuju da se u današnje vrijeme kao metoda izbora kirurškog liječenja sindroma kubitalnog kanala najčešće koristi *in situ* dekompresija.

Descriptors
CUBITAL TUNNEL SYNDROME – diagnosis, surgery, therapy; ULNAR NERVE – physiopathology, surgery; ELBOW – physiopathology, surgery; ELECTROMYOGRAPHY; DECOMPRESSION, SURGICAL – methods; HUMERUS – surgery; SPLINTS

SUMMARY. Cubital tunnel syndrome is relatively common; therefore, it represents a significant public health problem. Unique course of the ulnar nerve along the arm, in respect to bone and soft tissue structures of the elbow, is what makes it very susceptible to external forces, especially compression. Worsening paraesthesia on the ulnar side of the fourth finger and the whole fifth finger including muscle weakness and muscle atrophy is causing disability, particularly in patients spending longperiods with a flexed elbow, limiting them in continuing their everyday activities. Therefore, early diagnosis, based on comprehensive anamnesis and detailed physical examination in addition to the use of specific tests elaborated in this article, is crucial. Electromyoneurography helps grade the level of ulnar nerve compression and monitor the treatment progress. Mild grade cubital tunnel syndrome has been successfully treated non-operatively. However, moderate and severe cases, as well as those cases which did not respond with improvement to non-operative treatment, should be treated surgically. Surgical techniques available for treating cubital tunnel syndrome are divided into ones that leave the ulnar nerve at its original site, like in situ decompression or medial epicondylectomy, and those who displace the ulnar nerve in front of the medial epicondyle, as during nerve transposition. This article depicts the critical stages of every technique, including comparing their advantages and disadvantages. Even though they all proved to be safe and effective, research has shown that in situ decompression is most widely and commonly used surgical technique for treating cubital tunnel syndrome.

Sindrom kubitalnog kanala (engl. *cubital tunnel syndrome*; u daljnjem tekstu SKK) nastaje zbog kompresije ulnarnog živca u području lakta, a očituje se karakterističnom simptomatologijom koja se kreće u rasponu od isključivo osjetnih smetnji u njegovom inervacijskom području pa sve do motoričkih ispada koji mogu završiti postojanom deformacijom šake, tzv. pandžastom šakom.[1–5] Iako je sindrom poznat već više od 100 godina, sam naziv *sindrom kubitalnog kanala* u medicinsku literaturu uveli su Feindel i Stratford 1958. godine i istaknuli da je riječ o kompresivnoj neuropatiji.[4,6,7] SKK je po učestalosti druga kompresivna neuropatija na gornjem ekstremitetu nakon sindroma karpalnog kanala.[1,8,9] Cilj je ovoga preglednog rada prikazati dosadašnje spoznaje o SKK.

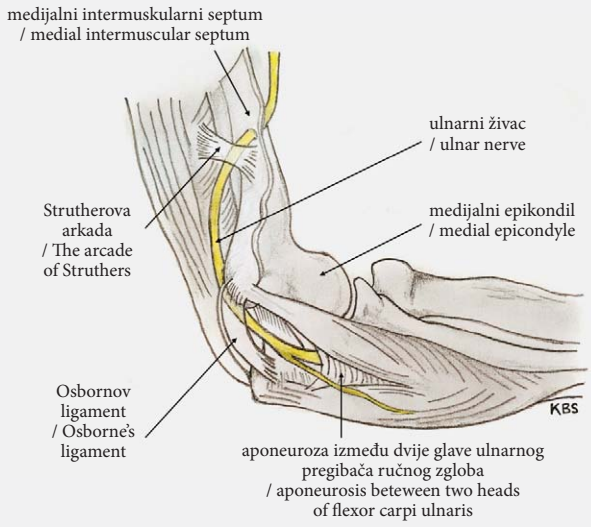
✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof. dr. sc. Ivan Bojanić, https://orcid.org/0000-0002-4236-9637
Klinika za ortopediju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Šalata 7, 10000 Zagreb, e-pošta: artroboj@yahoo.com

Primljeno 16. travnja 2020., prihvaćeno 29. travnja 2020.

Anatomske osnove nastanka sindroma kubitalnog kanala

Kubitalni kanal (engl. *cubital tunnel*) je prostor omeđen medijalnim epikondilom nadlaktične kosti i olekranonom lakatne kosti (lat. *olecranon ulnae*).[1–5] Dno mu čine stražnji snop medijalnog kolateralnog ligamenta lakta (lat. *lig. collaterale mediale cubiti*) i zglobna čahura lakta, a natkriva ga Osbornov ligament (engl. *Osborne's ligament*) koji se proteže od medijalnog epikondila nadlaktične kosti do olekranona ulne.[1–5] Izlazeći iz kubitalnog kanala, ulnarni živac prolazi ispod duboke aponeuroze između humeralne i ulnarne glave ulnarnog pregibača ručnog zgloba (lat. *m. flexor carpi ulnaris*) te prolazi podlakticom između ulnarnog pregibača ručnog zgloba i površnog pregibača prstiju šake (lat. *m. flexor digitorum superficialis*).[1–5,10]

Specifičnosti tijeka ulnarnog živca niz ruku, a napose anatomski međuodnosi s koštanim i mekotkivnim strukturama u području lakta, čine ga vrlo podložnim vanjskim utjecajima, ponajviše silama kompresije. Ulnarni živac u području lakta može biti komprimiran na 5 različitih mjesta. (slika 1.) Najčešće je komprimiran u samom kubitalnom kanalu Osbornovim ligamentom te odmah po izlasku iz kanala vezivnom ovojnicom koja se nalazi između dviju glava mišića ulnarnog pregibača ručnog zgloba.[1,11] Približno 8 do 10 cm proksimalno od medijalnog epikondila katkad može postojati još jedan potencijalni uzrok kompresije, a to je vezivni tračak širine 3 do 6 cm koji spaja medijalnu glavu troglavog mišića nadlaktice i medijalni intermuskularni septum. Tu su strukturu Kane i sur.[12] 1973. godine pronašli u 70% populacije te su je nazvali Strutherovom arkadom (engl. *the arcade of Struthers*).



Slika 1. Shematski prikaz potencijalnih mjesta kompresije ulnarnog živca u području lakta

Figure 1. Scheme of the potential compression structures acting on the ulnar nerve around the elbow

Četvrto potencijalno mjesto kompresije ulnarnog živca u području lakta jest medijalni intermuskularni septum. Sâm medijalni epikondil također može biti mjesto kompresije ulnarnog živca, osobito pri valgusnim ili varusnim deformacijama lakta.[2] Katkada umjesto Osbornovog ligamenta nalazimo mišićno tkivo. Taj rudimentarni mišić (lat. *m. epitrochleoanconeus*) nalazimo u 3% do 34% ljudi.[13] Iako kao popustljivija struktura od Osbornovog ligamenta rijetko uzrokuje kompresiju živca, istraživanja su pokazala kako u 5,4% slučajeva ipak uzrokuje SKK.[14]

Epidemiologija i patogeneza sindroma kubitalnog kanala

SKK se pojavljuje u 20 do 30 slučajeva na 100.000 stanovnika.[8,9] Etiologija SKK je multifaktorijalna i još uvijek potpuno nejasna, a rezultati istraživanja na tu temu ponekad su i kontradiktorni.[15] Bartels i sur.[16] navode kako su pušenje i obavljanje teških fizičkih poslova faktori rizika za nastanak SKK, ali nisu našli značajnu korelaciju u povećanju rizika ovisno o spolu, dobi i ozljedama lakta. Veći rizik za nastanak SKK imaju osobe kojima je tijekom njihovih radnih aktivnosti lakat većinom u fleksiji i koji pritom drže alat ili oruđe za rad u ruci, kao primjerice slikari, glazbenici, stolari ili profesionalni vozači. Osim njih, veći rizik imaju i osobe koje tijekom radnih aktivnosti rabe vibracijske alate.[3,17] Češća pojava SKK zapažena je i u osoba koje boluju od dijabetesa, kao i u osoba koje su pretile te u osoba koje kontinuirano imaju pritisak na kubitalni kanal (primjerice osobe u invalidskim kolicima).[3,17,18]

Ukoliko se tijekom kretnji fleksije i ekstenzije u laktu ulnarni živac pomiče iz kubitalnog kanala na medijalni epikondil nadlaktične kosti ili preko njega u prednji dio lakta i potom se vrati nazad u kubitalni kanal, govorimo o hipermobilnom ulnarnom živcu. Iako hipermobilni ulnarni živac u pravilu ne uzrokuje SKK, ipak trenje koje se javlja pri ponavljanim subluksacijama ili luksacijama može dovesti do iritacije živca, čime postaje osjetljiviji na kompresiju.[19] Childress[20] je proveo istraživanje na 1000 osoba bez tegoba s laktom i u 16,2% slučajeva je otkrio da osobe imaju hipermobilni ulnarni živac.

SKK nastaje ili zbog pritiska na živac (kompresija) ili zbog istezanja živca (trakcija), a najčešće kao kombinacija tih djelovanja. No, nastanku pridonose i neke anatomske značajke. Naime, pri ispruženom laktu poprečni presjek kubitalnog kanala je ovalan i 55% veći nego u fleksiji većoj od 90°, kada poprima elipsoidan oblik.[1,17,21] Do suženja poprečnog presjeka kubitalnog kanala dolazi zbog toga što se prilikom fleksije u laktu Osborneov ligament rasteže i postaje napet, dok se medijalni kolateralni ligament opušta i izbočuje u kanal posljedično povećavajući intraneuralni tlak ulnarnog živca na više od 100 mm Hg. Pregibanje lakta

dovodi do istezanja živca i to od 4,5 do 8 mm, što pridonosi neuralnoj hipoksiji.[1,17,21] Ishemiju živca pospješuju i sistemska stanja poput dijabetesa ili bolesti štitnjače i to zbog oštećenja mikrocirkulacije.[1–3] Sekundarni oblik SKK može nastati kao posljedica pomaka prijelomnih ulomaka ili loše sraslog prijeloma u području lakta, osteofita u sklopu osteoartritisa lakta, zadebljanja sinovijalne ovojnice tijekom reumatoidnog artritisa koji je zahvatio lakat, stvaranja slobodnih zglobnih tijela u slučaju sinovijalne hondromatoze lakta ili pak kao posljedica tumorskih tvorbi u blizini kubitalnog kanala (lipomi i ganglijske ciste).[18,22]

Klinička slika i pregled bolesnika

Karakteristično je da se tegobe u bolesnika sa SKK razvijaju postupno pa se tako bolesnici isprva žale samo na smetnje osjeta, tj. žale se na hipesteziju i povremene parestezije duž ulnarne strane prstenjaka i na čitavom malom prstu šake. Valja istaknuti da se ti simptomi pojačavaju nakon dulje fleksije u laktu, primjerice nakon duljeg razgovora telefonom, odnosno nakon sušenja kose sušilom za kosu, kao i da obično nema pojačanja tih tegoba noću kao primjerice kod osoba sa sindromom karpalnog kanala.[23] S vremenom kompresija dovodi do slabosti hvata i nespretnosti u korištenju šake zbog slabosti lumbrikalnih mišića šake. Bolesnici imaju poteškoće sa zakopčavanjem dugmeta ili držanjem olovke i pisanjem. U uznapredovanom stadiju uslijed atrofije lumbrikalnih i interosealnih mišića te mišića hipotenara dolazi do pojave fleksijske kontrakture u interfalangealnim zglobovima malog prsta i prstenjaka koji se više ne mogu aktivno potpuno ispružiti uz kompenzatornu hiperekstenziju u metakarpofalangealnim zglobovima tih prstiju (tzv. *Duschennov znak*) pa tako nastaje deformitet koji nazivamo pandžastom šakom (engl. *claw hand*).[1,2,11,19]

Klinički pregled uvijek treba započeti detaljnom anamnezom. Kao prvo, potrebno je saznati detalje o pojavi i trajanju simptoma zbog kojih bolesnik dolazi na pregled te postoji li podatak o ozljedi lakta. Potom je potrebno ciljanim pitanjima ispitati bolesnika o njegovim radnim i sportskim aktivnostima te saznati mogu li se one povezati s pojavom i/ili pogoršanjem simptoma. Osim toga, potrebno je saznati boluje li bolesnik od neke kronične bolesti, u prvom redu od onih koje su povezane s povećanim rizikom za nastanak SKK, primjerice šećerna bolest te reumatoidni artritis.[1,2]

Nakon iscrpne anamneze potrebno je načiniti opsežan pregled gornjih ekstremiteta koji uvijek valja započeti s pregledom vratne kralježnice.[1–5,11,19] Klinički pregled lakta započinje s inspekcijom, a pritom valja odmah pokušati uočiti, uspoređujući s drugom rukom, neke detalje kao što su primjerice atrofija mišića, izljev u zglobu, ožiljci od ozljeda ili prethodnih kirurških zahvata te u prvom redu utvrditi eventualnu promjenu uobičajenog kuta koji čine nadlaktica i podlaktica. Pregled valja nastaviti ispitivanjem opsega pokreta, a pritom treba obvezno testirati mobilnost ulnarnog živca tijekom pokreta. Potom je potrebno sustavno palpirati sve palpaciji dostupne strukture lakta s ciljem utvrđivanja bolnih mjesta, a nakon toga se obvezno mora testirati stabilnost zgloba lakta. Osobitu pozornost treba obratiti onim bolesnicima u kojih je vodeći simptom bol u medijalnom dijelu lakta, jer je u njih potrebno razlučiti je li riječ o SKK, medijalnom epikondilitisu ili nestabilnosti lakatnoga zgloba, što je od važnosti u daljnjem dijagnostičkom postupku. Nakon toga se procjenjuje osjet na prstima i to usporedno na obje šake ispitujući pritom bolesnika da usporedi osjećaj osjeta na zdravoj i bolesnoj ruci.

Pregled valja nastaviti provocirajućim testovima koji mogu izazvati ili pogoršati simptome SKK, a to su Tinelov test, test fleksije lakta (engl. *elbow flexion test*) te test fleksije lakta s ramenom u unutrašnjoj rotaciji (engl. *shoulder internal rotation elbow flexion test*).[4,24–26] Za izvođenje Tinelova testa ispitivač dlanom jedne ruke obuhvati bolesnikovu podlakticu u srednjem dijelu i postavi bolesnikovu podlakticu u supinaciju, a lakat u blagu fleksiju, te potom srednjim prstom druge ruke nekoliko puta lupne o ulnarni živac neposredno iza medijalnog epikondila. Za izvođenje testa fleksije ispitivač zatraži od bolesnika da rame postavi u maksimalno izvodivu vanjsku rotaciju, lakat u maksimalno izvedivu fleksiju uz napomenu da mu pritom podlaktica mora biti u potpunosti supinirana, dok mu ručni zglob mora biti u maksimalno izvodivoj dorzalnoj fleksiji.[25] Test se smatra pozitivnim ukoliko se nakon zadržavanja tog položaja tijekom najmanje 60 sekundi bolesnik požali na pojavu bola i/ili parestezija u inervacijskom području ulnarnog živca. Prema rezultatima istraživanja specifičnost Tinelova testa iznosi 98%, a osjetljivost između 54 i 70%.[24,25] Test fleksije lakta ima specifičnost 99%, a osjetljivost 75% ukoliko se položaj zadrži 1 minutu, odnosno između 86 i 93% ukoliko se položaj zadrži 3 minute.[2,24,25] Bolesnik prilikom izvođenja testa fleksije lakta s ramenom u unutrašnjoj rotaciji treba sjediti, a rame ruke koja se ispituje mora postaviti u abdukciju od 90°, antefleksiju od 10° te maksimalnu unutrašnju rotaciju. Ispitivač dlanom jedne ruke postavlja bolesnikovu podlakticu u maksimalno izvodivu supinaciju te potiskuje lakat u maksimalnu fleksiju, dok drugom rukom hvata bolesnikove prste i postavlja bolesnikov ručni zglob u maksimalno izvodivu dorzalnu fleksiju. Test se smatra pozitivnim ukoliko se nakon zadržavanja tog položaja tijekom 5 sekundi bolesnik požali na pojavu ili pogoršanje bola i/ili parestezija u inervacijskom području ulnarnog živca.[26] Ochi i sur.[26] izvijestili su da je osjetljivost tog testa 87%. Posljednjih je desetak godina jedan provocirajući test izvor mnogih nedoumica i nesuglasica, no usprkos tomu sve se više koristi za dijagnostiku kom-

presivnih neuropatija kako na gornjem tako i na donjem ekstremitetu. Riječ je o testu koji su 2008. godine opisali Cheng i sur.[27], a njegov opisni naziv „zagrebi pa će izgubiti snagu" (engl. *scratch collapse test*, u daljnjem tekstu SCT) upućuje na to što se događa tijekom testa koji se sastoji iz dva dijela. Za izvođenje ovog testa bolesnik sjedi s rukama postavljenim uz tijelo tako da su mu oba lakta u fleksiji od 90°, a podlaktice u srednjem položaju.[27] Ispitivač stoji ispred bolesnika i postavlja dlanove na bolesnikove podlaktice. U prvom dijelu testa ispitivač zatraži od bolesnika da čini vanjsku rotaciju u oba ramena čemu on pruža otpor. Potom ispitivač zatraži od bolesnika da ostane u početnom položaju te nekoliko puta prođe prstom po ulnarnom živcu na mjestu gdje se on može palpirati iza medijalnog epikondila na ruci na kojoj bolesnik ima simptome koji upućuju na sindrom kubitalnog kanala. Potom ponovno ispitivač čini otpor kretnji vanjske rotacije u oba ramena. U slučaju da je riječ o sindromu kubitalnog kanala doći će do kratkotrajnog gubitka mišićnog otpora na zahvaćenoj ruci te će u tom slučaju ispitivač pogurati samo tu ruku u smjeru unutrašnje rotacije. Cheng i sur.[27] su izvijestili da je osjetljivost SCT za dijagnostiku SKK 69%, a 64% za dijagnostiku sindroma karpalnog kanala. No, drugi su autori izvijestili o značajno manjoj osjetljivosti tog testa. Ovom prilikom istaknuli bismo istraživanje Makanji i sur.[28] koji su izvijestili da je osjetljivosti SCT za dijagnostiku karpalnog kanala 31%. Osim toga, izvijestili su da je osjetljivost tog testa izrazito ovisna o ispitivaču pa su tako istaknuli da je u jednog iznosila 94%, a u drugoga tek 13%.[28] Potom valja testovima ispitati i eventualne motoričke ispade. Bolesnik mora postaviti ruke ispred sebe tako da su mu dlanovi usmjereni prema dolje i da pritom ispruži i raširi prste. Jedan od najranijih znakova oštećenja ulnarnog živca je hipotrofija mišića prvoga metakarpalnog prostora, dok se u uznapredovalim stadijima može javiti izravnanje dorzalnog poprečnoga metakarpalnog luka (engl. *Masse's sign*) kao posljedica pareze ili paralize mišića hipotenara.[2,4] Potom od bolesnika valja zatražiti da primakne mali prst prstenjaku i ostalim prstima, što on neće moći načiniti ukoliko se razvila slabost interosealnih mišića (Wartenbergov znak).[2,4] Nakon toga od bolesnika valja zatražiti da pokuša prebaciti kažiprst preko srednjeg prsta ili obratno, a to neće moći načiniti ukoliko se razvila slabost interosealnih mišića (engl. *cross-fingers test*).[29] Nakon toga potrebno je testirati tzv. pincetni hvat i to na takav način da ispitivač dâ bolesniku da prihvati list papira između palca i kažiprsta. Potom ispitivač pokušava izvući taj list papira, čemu se bolesnik mora opirati. Ukoliko je došlo do ispada funkcije aduktora palca, prvoga dorzalnog interosealnog mišića i kratkog pregibača palca bolesnik će se tom pokušaju izvlačenja oduprijeti fleksijom u interfalangealnom zglobu palca (Fromentov znak), a istovremeno će doći i do hiperekstenzije u metakarpofalangealnom zglobu palca (Jeannin znak).[1,2,4]

Identični simptomi simptomima SKK, ali uz potpuno održan osjet na dorzalnoj strani petog prsta šake, javljaju se u sindromu Guyonovog kanala. U diferencijalnoj dijagnostici SKK valja pomisliti i na druga stanja koja mogu dovesti do simptoma kompresije ulnarnog živca, a to su C8-T1 radikulopatija, sindrom gornjega torakalnog otvora, amiotrofična lateralna skleroza te sekundarne periferne neuropatije (zbog alkoholizma, dijabetesa, deficijencije vitamina B12 ili hipotireoze).[1–5] Uvijek se mora pomisliti i na mogućnost tzv. fenomena dvostrukog udara (engl. *double crush syndrome*). Naime, kad je živac već oštećen na jednoj razini (primjerice korijen živca u razini vratne kralježnice) znatno je skloniji oštećenju na drugim mjestima.[30–32]

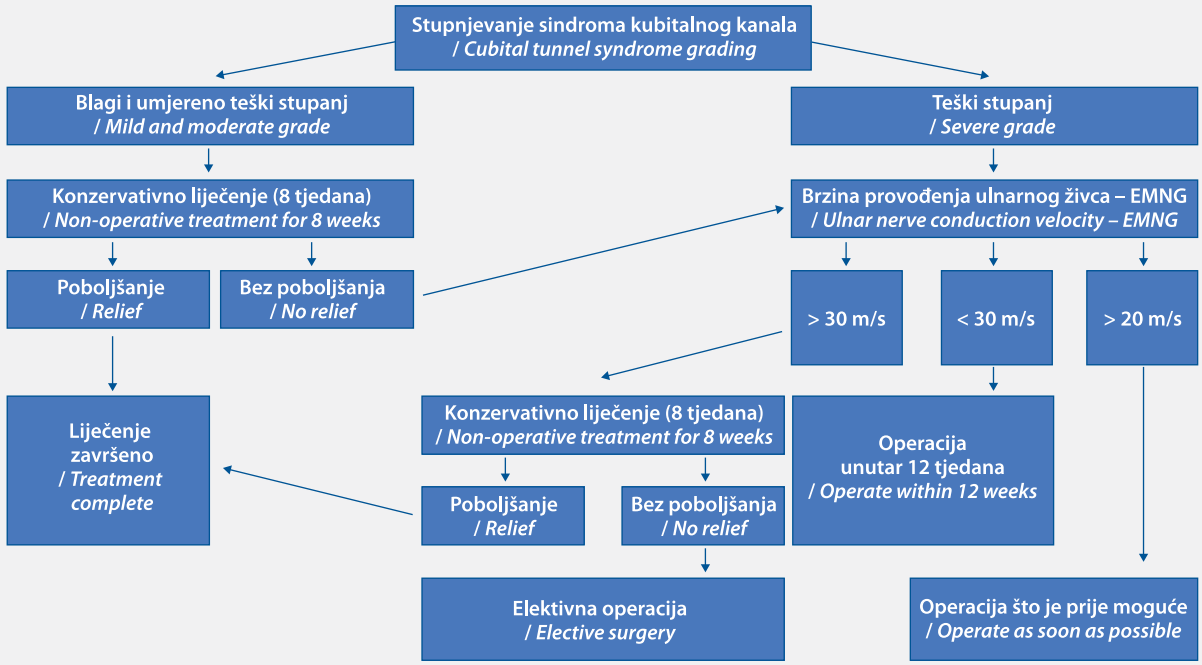
Dijagnostika

Nakon iscrpne anamneze i detaljnoga kliničkog pregleda te postavljene sumnje na SKK uvijek treba učiniti rendgensku snimku lakta u dvije projekcije. Potom je potrebno odrediti stupanj SKK prema McGowan/Dellonovoj klasifikaciji (tablica 1.).[33,34] Naime, daljnje liječenje i dijagnostička obrada najviše ovisi o procijenjenom stupnju SKK, što je vidljivo i iz algoritma liječenja (slika 2.).[35] U slučajevima težih oblika SKK potrebno je odmah učiniti i neurofiziološko testiranje gornjih ekstremiteta, dok se kod blagih i umjereno teških ono savjetuje načiniti tek ako nema odgovora na konzervativno liječenje. Pod neurofiziološkim testiranjem podrazumijevamo ispitivanje brzine provodljivosti osjetnih i motoričkih živčanih impulsa te mjere-

Tablica 1. Stupnjevanje sindroma kubitalnog kanala s obzirom na kliničku simptomatologiju sastavljeno i prilagođeno prema McGowanovoj i Dellonovoj klasifikaciji (37, 38)

Table 1. Symptom based cubital tunnel syndrome grading system modified from McGowan and Dellon classification (37, 38)

Stupanj / *Grade*	Smetnje osjeta / *Sensory disturbances*	Smetnje motorike / *Motor disturbances*
1. blagi / *mild*	povremene parestezije / *intermittent paraesthesias*	subjektivna slabost mišića, nespretnost i gubitak koordinacije / *subjective weakness, clumsiness and loss of coordination*
2. umjereno teški / *moderate*	povremene parestezije / *intermittent paraesthesias*	objektivno mjerljiva mišićna slabost i smanjena snaga stiska šake / *measurable muscle and grip weakness*
3. teški / *severe*	stalne parestezije / *persistent paraesthesias*	objektivno mjerljiva mišićna slabost uz atrofiju mišića šake / *measurable muscle weakness with muscle atrophy*



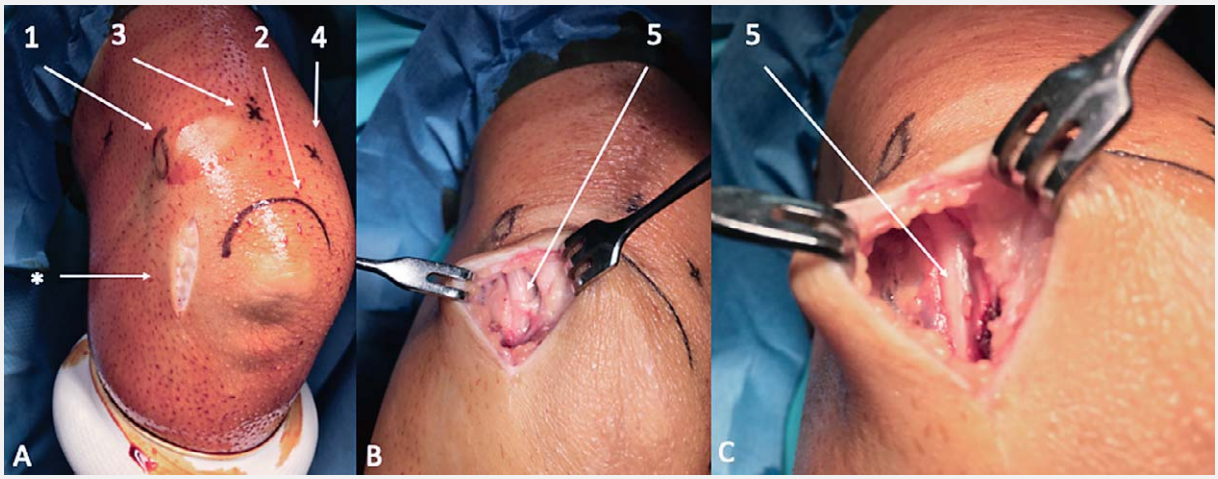
Slika 2. Algoritam liječenja sindroma kubitalnog kanala. Modificirano prema algoritmu Lowe i sur. (21)
Figure 2. Algorithm for the treatment of cubital tunnel syndrome. Modified from the original algorithm published by Lowe et al. (21)

nje električne aktivnosti mišića. Elektromioneurografski (u daljnjem tekstu EMNG) se može utvrditi razina i stupanj kompresije ulnarnog živca, ali njome se može pratiti kako napredovanje SKK tako i oporavak nakon provedenoga kirurškog liječenja. O SKK govorimo kada je maksimalna brzina provođenja kroz ulnarni živac u području lakta manja od 50 m/s.[1,2,36] Magnetskom se rezonancijom (u daljnjem tekstu MR) mogu uočiti neke promjene na ulnarnom živcu i to u prvom redu njegovo zadebljanje te povišen intenzitet signala.[37] Osim toga, na MR-u se mogu jasno vizualizirati neki od uzroka nastanka sindroma kao što su tumorske mase te promjene uzrokovane sistemskom bolešću ili pak posljedice kompresije živca kao što su atrofija mišića i edem mišića koje inervira ulnarni živac.[37] U dijagnostici SKK sve se češće koristi ultrazvuk visoke rezolucije.[38] Naime, mjerenjem poprječnog presjeka ulnarnog živca može se u slučaju SKK uočiti njegovo zadebljanje. Ulnarni živac se smatra zadebljanim ukoliko mu je poprječni presjek veći od 10 mm^2. Prema rezultatima metaanalize koju su proveli Chang i sur.[39] osjetljivost te metode za dijagnosticiranje SKK iznosi 85%, a specifičnost 91%.

Konzervativno liječenje

U svih se bolesnika s blagim i umjerenim SKK savjetuje započeti s konzervativnim liječenjem i to u trajanju od 8 tjedana. Osnova tog liječenja jest edukacija bolesnika. Bolesnicima se mora objasniti da moraju izbjegavati izravni pritisak medijalne strane lakta na čvrstu podlogu (primjerice na radni stol), da prilikom odmora/spavanja postavljaju lakat u fleksiju od 40° do 50°, kao i da prestanu izvoditi vježbe jačanja tricepsa. Osim edukacije, pri konzervativnom liječenju može biti od pomoći imobilizacija lakta samo tijekom spavanja noću. Cilj te imobilizacije jest da onemogući postizanje fleksije veće od 50°, a to se može postići omatanjem lakta ručnikom ili pak nošenjem individualno načinjene sadrene longete ili ortoze. Neki autori savjetuju da se čine vježbe koje poboljšavaju klizanje ulnarnog živca u kubitalnom kanalu. Primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova ili steroidnih pripravaka ne pridonosi većoj uspješnosti konzervativnog liječenja.[40]

Shah i sur.[41] su izvijestili da nakon dvije godine praćenja nije bilo potrebno kirurško liječenje u 21 od 24 bolesnika (88%) koje su tijekom tri mjeseca liječili modifikacijom dnevnih aktivnosti te nošenjem ortoze tijekom noći koja je zadržavala lakat u položaju od 45°. Svernlov i sur.[42] su proveli prospektivno istraživanje podijelivši bolesnike s blagim i umjereno teškim stupnjem SKK u tri skupine s obzirom na provedeno liječenje. Prva je skupina bolesnika nosila tijekom noći ortozu koja je onemogućavala fleksiju u laktu veću od 45° i to tijekom tri mjeseca, druga je pak tri mjeseca činila vježbe koje poboljšavaju klizanje ulnarnog živca u kubitalnom kanalu, dok je treća bila kontrolna skupina. Na osnovi dobivenih rezultata izvijestili su da nakon šest mjeseci praćenja nema razlika u uspjehu liječenja izme-



Slika 3. Prikaz „in situ“ dekompresije ulnarnog živca. A) desni lakat nakon kirurškog pranja i sterilnog pokrivanja pripremljen za artroskopski zahvat na laktu; na koži su sterilnim flomasterom označeni koštani orijentiri – medijalni epikondil nadlaktične kosti (1) i olekranon lakatne kosti (2), kao i predmnijevana mjesta za artroskopske ulaze za pristup u stražnji dio lakta – direktan stražnji ulaz (3) i posterolateralni ulaz (4); zvjezdicom je označen kožni rez (*) kojim započinje „in situ“ dekompresija; B) prikaz ulnarnog živca (5) u kubitalnom kanalu tijekom zahvata; C) prikaz ulnarnog živca (5) nakon načinjene „in situ“ dekompresije.
Figure 3. In situ decompression of the ulnar nerve. A) right elbow prepared and draped for an arthroscopic procedure; bony landmarks marked with a sterile marker – medial humeral epicondyle (1) and olecranon (2), as well as markings for arthroscopic portals to access posterior aspect of the elbow – direct posterior portal (3) and posterolateral portal (4). The star marks skin cut for in situ decompression (*); B) ulnar nerve (5) in cubital tunnel during the procedure; C) ulnar nerve (5) after in situ decompression.

đu tih skupina te da je 51 od 57 (89,5%) praćenih bolesnika bio bez tegoba, a da je zbog kontinuiranih tegoba njih 6 (po dva iz svake skupine) moralo biti podvrgnuto kirurškom zahvatu tijekom razdoblja praćenja.[42]

Kirurško liječenje

Metode kirurškog liječenja SKK možemo podijeliti na zahvate koji ostavljaju živac u ležištu u kubitalnom kanalu, poput *in situ* dekompresije i medijalne epikondilektomije, te na zahvate tijekom kojih se živac premješta u novo ležište koje se nalazi ispred i iznad medijalnog epikondila, a to nazivamo antepozicijom ulnarnog živca.[1,2] U novije se vrijeme neki od tih zahvata čine i endoskopski.[43]

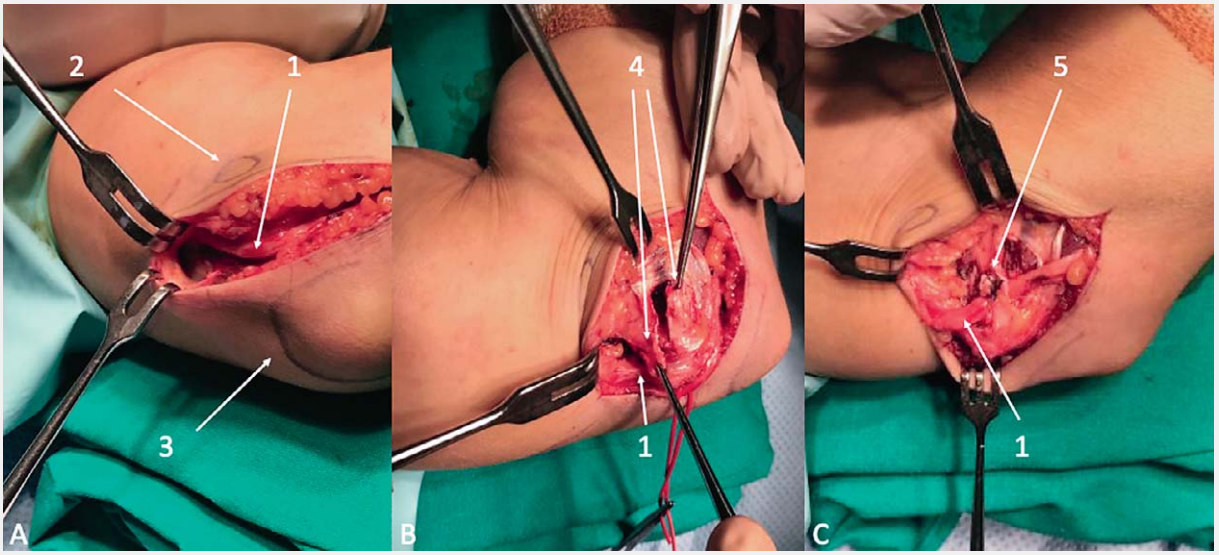
Odabir metode kirurškog liječenja SKK u prvom redu ovisi o preferenciji kirurga jer do danas nije dokazana superiornost neke od metoda. No, ovom prilikom istaknuli bismo da su O´Grady i sur.[44] izvijestili da čak 92% ispitanih kirurga, članova Britanskog udruženja za šaku, kao primarni zahvat u bolesnika sa SKK čine *in situ* dekompresiju. Ako tijekom zahvata uvide da moraju promijeniti plan, jedna će trećina ispitanih kirurga načiniti medijalnu epikondilektomiju, dok će dvije trećine načiniti antepoziciju ulnarnog živca.

In situ *dekompresija*

Osnova *in situ* dekompresije jest „oslobađanje” ulnarnog živca presijecanjem fascijalnih struktura, tj. Osbornova ligamenta te vezivne ovojnice koja se nalazi između dviju glava ulnarnog pregibača ručnog zgloba, uz napomenu da se nikada ne čini cirkumferencijalna disekcija živca s ciljem da se maksimalno očuva vaskularizacija živca.[1,2,4] Zahvat se čini ili otvorenim načinom ili endoskopski (slika 3.).[1,2,4,43] Buchanan i sur.[45] su 2018. godine na osnovi sistematskog pregleda literature i metaanalize zasnovane na 655 bolesnika operiranih *in situ* dekompresijom i to ili endoskopskim (226) ili otvorenim načinom (429) izvijestili da nema razlika kako u zadovoljstvu bolesnika načinjenim zahvatom tako i u smanjenju boli nakon zahvata. Osim toga, nije bilo niti razlike u stopi reoperacija, koja je nakon endoskopskog zahvata iznosila 4,9%, a nakon otvorenog 4,1%. No, razlika je zamijećena u razlogu reoperacije. Dok je nakon otvorenog zahvata razlog ponovne operacije bio perzistiranje i/ili ponovna pojava simptoma SKK, u bolesnika u kojih je zahvat načinjen endoskopski razlozi su bili u 50% slučajeva perzistiranje i/ili ponovna pojava simptoma SKK, a u drugih 50% pojava poslijeoperacijskog hematoma.[45]

Medijalna epikondilektomija

King i Morgan[46] su 1959. godine opisali medijalnu epikondilektomiju kao jednu od opcija za kirurško liječenje SKK. Zapravo se taj zahvat sastoji od dva dijela, a to su *in situ* dekompresija te djelomična ostektomija



Slika 4. Prikaz subfacijalne antepozicije ulnarnog živca. A) prikaz ulnarnog živca (1) nakon dekompresije i cirkumferencijalne disekcije kroz rez iznad lijevog kubitalnog kanala; na koži su sterilnim flomasterom označeni koštani orijentiri – medijalni epikondil nadlaktične kosti (2) i olekranon lakatne kosti (3); B) prikaz dvaju krajeva fascijalnog „šala“ (4) i mobiliziranog ulnarnog živca (1) tijekom zahvata; C) prikaz ulnarnog živca (1) nakon načinjene subfascijalne antepozicije u novom položaju ispod spojenih krajeva fascijalnog „šala“ (5).

Figure 4. Subfascial transposition of the ulnar nerve. A) ulnar nerve (1) after decompression and circumferential dissection at the left cubital tunnel; bony landmarks marked with a sterile marker – medial humeral epicondyle (2) and olecranon (3); B) two fascial flap endings (4) and mobilized ulnar nerve (1) during the procedure; C) ulnar nerve (1) in its new position secured beneath connected fascial flaps (5) at the end of the procedure.

medijalnog epikondila. Iako su neki autori činili potpunu ostektomiju medijalnog epikondila, danas se savjetuje načiniti djelomičnu ostektomiju pazeći pritom da se sačuva proksimalno hvatište prednjeg tračka medijalnoga kolateralnog ligamenta lakta.[47] Najčešća komplikacija tog zahvata jest pojava boli na mjestu ostektomije, koja je blaga i prolazna te nestaje najkasnije do godine dana nakon načinjenog zahvata.[48] O'Grady i sur.[49] su izvijestili, u svom sistematskom pregledu literature o ishodu liječenja nakon načinjene medijalne epikondilektomije objavljenom 2017. godine, da je u 79% bolesnika došlo do poboljšanja kliničkog stanja, a da je 83% bolesnika bilo zadovoljno ishodom liječenja. U današnje se vrijeme savjetuje načiniti djelomičnu medijalnu epikondilektomiju u slučajevima kada je zbog traume ili razvoja osteoartritisa lakta došlo do pojave značajnijih anatomskih odstupanja, kao i u slučajevima simptomatskoga hipermobilnog ulnarnog živca.[49]

Antepozicija ulnarnog živca

Antepozicija ulnarnog živca jest kirurška metoda liječenja SKK koja se sastoji od četiriju osnovnih koraka.[1,2,4] Nakon što se „oslobodi" ulnarni živac, presijecanjem fascijalnih struktura, tj. Osbornova ligamenta te vezivne ovojnice koja se nalazi između dviju glava ulnarnog pregibača, načini se cirkumferencijalna disekcija živca s ciljem da se živac pomakne iz svoga prirodnog ležišta. U trećem koraku živac se premješta na novo ležište ispred i iznad medijalnog epikondila i tom se prilikom ekscidira medijalni intermuskularni septum. Četvrti korak jest „osiguranje" toga novog položaja živca. Upravo ono tkivo kojim se osigurava taj novi položaj živca razlogom je što govorimo o supkutanoj, subfascijalnoj, submuskularnoj i intramuskularnoj antepoziciji ulnarnog živca. Cilj supkutane metode jest da se živac stabilizira unutar džepa supkutanoga masnog tkiva iznad i ispred medijalnog epikondila.[50–52] O intramuskularnoj antepoziciji govorimo kada se ulnarni živac postavlja u ravninu između pronatora i ulnarnog pregibača ručnog zgloba, dok se kod submuskularne antepozicije učini postavljanje ispod čitave mase mišića fleksora i pronatora koji se prethodno odignu s kosti.[53,54] Posljednjih se godina položaj živca najčešće osigurava „šalom" fascije sa zajedničkog polazišta mišića s medijalnog epikondila ili pak „šalom" koji se načini od dijela medijalnoga intermuskularnog septuma (slika 4.).

Usporedba rezultata kirurškog liječenja SKK

Soltani i sur.[55] su uočili da se između 1994. i 2005. godine promijenio odnos između korištenih zahvata

za liječenje SKK u korist *in situ* dekompresije. Naime, udio antepozicije ulnarisa kao primarnog zahvata u slučaju SKK pao je s 49% s početka devedesetih godina prošlog stoljeća na 38% na početku dvadeset i prvog stoljeća. Taj je trend nastavljen pa se tako u razdoblju između 2005. i 2012. godine prema rezultatima istraživanja Adkinsona i sur.[56] *in situ* dekompresija kao primarni zahvat čini čak u 80% slučajeva, dok se antepozicija kao primarni zahvat čini samo u 17% slučajeva.

Posljednjih petnaestak godina provedeno je nekoliko prospektivnih randomiziranih kliničkih istraživanja kojima je bio cilj usporediti ishode različitih metoda kirurškog liječenja SKK. Bartels i sur.[57] su uspoređivali ishod liječenja bolesnika koji su operirani *in situ* dekompresijom s bolesnicima kojima je načinjena supkutana antepozicija. Izvijestili su da nakon praćenja od godine dana nije bilo razlike u ishodu liječenja između skupina, ali da su našli statistički značajno veći broj komplikacija (31% naspram 9,6%) u bolesnika kojima je načinjena supkutana antepozicija. Nabhan i sur.[58] su također izvijestili su nema nikakve razlike u konačnom ishodu liječenja između tih dviju metoda. Valja također istaknuti da nije nađena nikakva razlika u konačnom ishodu liječenja niti između skupina bolesnika kojima je načinjena *in situ* dekompresija ili submuskularna antepozicija. Geutjens i sur.[59] u svom su istraživanju utvrdili da nije bilo razlike u konačnom ishodu između bolesnika kod kojih je načinjena medijalna epikondilektomija i onih kod kojih je načinjena antepozicija živca. Jedinu razliku našli su u odgovoru bolesnika na pitanje bi li ponovili takav zahvat. U skupini bolesnika kod kojih je načinjena medijalna epikondilektomija 22 od 25 operiranih odgovorilo je da bi ponovilo takav zahvat, za razliku od skupine kod kojih je načinjena antepozicija gdje bi se samo njih 15 od 22 ponovno podvrgnulo operaciji.

Na osnovi rezultata metaanalize iz 2019. godine u kojoj se uspoređivao ishod kirurškog liječenja *in situ* dekompresijom odnosno antepozicijom, a koja je provedena na osnovi 2154 načinjenih zahvata iz 17 istraživanja, može se savjetovati da je uvijek kad je moguće bolje načiniti *in situ* dekompresiju i to zbog značajno manjeg broja komplikacija, a jednakoga kliničkog ishoda.[60]

LITERATURA

1. *Staples JR, Calfee R.* Cubital tunnel syndrome: current concepts. J Am Acad Orthop Surg 2017;25(10):e215–e24.
2. *Palmer BA, Hughes TB.* Cubital tunnel syndrome. J Hand Surg Am 2010;35(1):153–63.
3. *Posner MA.* Compressive ulnar neuropathies at the elbow: I. Etiology and diagnosis. J Am Acad Orthop Surg 1998;6(5): 282–8.
4. *Kroonen LT.* Cubital tunnel syndrome. Orthop Clin North Am 2012;43(4):475–86.
5. *Pećina M, Krmpotić Nemanić J, Markiewitz AD.* Tunnel Syndromes: Peripheral Nerve Compression Syndromes. 3. izd. New York: CRC Press; 2001, str. 119–23.
6. *Feindel W, Stratford J.* Cubital tunnel compression in tardy ulnar palsy. Can Med Assoc J 1958;78(5):351–3.
7. *Bartels RH.* History of the surgical treatment of ulnar nerve compression at the elbow. Neurosurgery 2001;49(2):391–9.
8. *Mondelli M, Giannini F, Ballerini M, Ginanneschi F, Martorelli E.* Incidence of ulnar neuropathy at the elbow in the province of Siena (Italy). J Neurol Sci 2005;234(1–2):5–10.
9. *Osei DA, Groves AP, Bommarito K, Ray WZ.* Cubital tunnel syndrome: incidence and demographics in a national administrative database. Neurosurgery 2017;80(3):417–20.
10. *Gosling JA, Humpherson JR, Whitmore I, Willan PL.* Human Anatomy, Color Atlas and Textbook. 6. izd. Elsevier Health Sciences; 2016, str. 71–133.
11. *Andrews K, Rowland A, Pranjal A, Ebraheim N.* Cubital tunnel syndrome: Anatomy, clinical presentation, and management. J Orthop 2018;15(3):832–6.
12. *Kane E, Kaplan EB, Spinner M.* Observations of the course of the ulnar nerve in the arm. Ann Chir 1973;27(5):487–96.
13. *Maslow JI, Johnson DJ, Block JJ, Lee DH, Desai MJ.* Prevalence and clinical manifestations of the anconeus epitrochlearis and cubital tunnel syndrome. Hand (N Y) 2018:155894471 8789412.
14. *Wilson TJ, Tubbs RS, Yang LJ.* The anconeus epitrochlearis muscle may protect against the development of cubital tunnel syndrome: a preliminary study. J Neurosurg 2016;125(6): 1533–8.
15. *Fadel M, Lancigu R, Raimbeau G, Roquelaure Y, Descatha A.* Occupational prognosis factors for ulnar nerve entrapment at the elbow: A systematic review. Hand Surg Rehabil 2017; 36(4):244–9.
16. *Bartels RH, Verbeek AL.* Risk factors for ulnar nerve compression at the elbow: a case control study. Acta Neurochir (Wien) 2007;149(7):669–74; discussion 74.
17. *Cutts S.* Cubital tunnel syndrome. Postgrad Med J 2007;83 (975):28–31.
18. *Lowe JB 3rd, Mackinnon SE.* Management of secondary cubital tunnel syndrome. Plast Reconstr Surg 2004;113(1):1–16.
19. *Calfee RP, Manske PR, Gelberman RH, Van Steyn MO, Steffen J, Goldfarb CA.* Clinical assessment of the ulnar nerve at the elbow: reliability of instability testing and the association of hypermobility with clinical symptoms. J Bone Joint Surg Am 2010;92(17):2801–8.
20. *Childress HM.* Recurrent ulnar-nerve dislocation at the elbow. J Bone Joint Surg Am 1956;38(5):978–84.
21. *James J, Sutton LG, Werner FW, Basu N, Allison MA, Palmer AK.* Morphology of the cubital tunnel: an anatomical and biomechanical study with implications for treatment of ulnar nerve compression. J Hand Surg Am 2011;36(12):1988–95.
22. *Tong J, Xu B, Dong Z, Liu J, Zhang C, Gu Y.* Cubital tunnel syndrome caused by ganglion cysts: a review of 59 cases. Acta Neurochir (Wien) 2017;159(7):1265–71.
23. *Baričić M, Šantić V, Legović D, Jotanović Z, Matejčić N, Miletić Barković M.* Sindrom karpalnog tunela. Med Flumin 2019; 55(1):4–15.
24. *Novak CB, Lee GW, Mackinnon SE, Lay L.* Provocative testing for cubital tunnel syndrome. J Hand Surg Am 1994;19(5): 817–20.

25. *Hutchison RL, Rayan G.* Diagnosis of cubital tunnel syndrome. J Hand Surg Am 2011;36(9):1519–21.
26. *Ochi K, Horiuchi Y, Tanabe A, Waseda M, Kaneko Y, Koyanagi T.* Shoulder internal rotation elbow flexion test for diagnosing cubital tunnel syndrome. J Shoulder Elbow Surg 2012;21(6): 777–81.
27. *Cheng CJ, Mackinnon-Patterson B, Beck JL, Mackinnon SE.* Scratch collapse test for evaluation of carpal and cubital tunnel syndrome. J Hand Surg Am 2008;33(9):1518–24.
28. *Makanji HS, Becker SJ, Mudgal CS, Jupiter JB, Ring D.* Evaluation of the scratch collapse test for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. J Hand Surg Eur Vol 2014;39(2):181–6.
29. *Earle AS, Vlastou C.* Crossed fingers and other tests of ulnar nerve motor function. J Hand Surg Am 1980;5(6):560–5.
30. *Shabat S, Leitner Y, David R, Folman Y.* The correlation between Spurling test and imaging studies in detecting cervical radiculopathy. J Neuroimaging 2012;22(4):375–8.
31. *Jones MR, Prabhakar A, Viswanath O, i sur.* Thoracic Outlet Syndrome: A comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. Pain Ther 2019;8(1):5–18.
32. *Osterman AL.* The double crush syndrome. Orthop Clin North Am 1988;19(1):147–55.
33. *McGowan AJ.* The results of transposition of the ulnar nerve for traumatic ulnar neuritis. J Bone Joint Surg Br 1950;32 (3):293–301.
34. *Dellon AL.* Review of treatment results for ulnar nerve entrapment at the elbow. J Hand Surg 1989;14(4):688–700.
35. *Lowe JB 3rd, Novak CB, Mackinnon SE.* Current approach to cubital tunnel syndrome. Neurosurg Clin N Am 2001;12(2): 267–84.
36. *Assmus H, Antoniadis G, Bischoff C, i sur.* Cubital tunnel syndrome – a review and management guidelines. Cent Eur Neurosurg 2011;72(2):90–8.
37. *Shen L, Masih S, Patel DB, Matcuk GR Jr.* MR anatomy and pathology of the ulnar nerve involving the cubital tunnel and Guyon's canal. Clin Imaging 2016;40(2):263–74.
38. *Wiesler ER, Chloros GD, Cartwright MS, Shin HW, Walker FO.* Ultrasound in the diagnosis of ulnar neuropathy at the cubital tunnel. J Hand Surg Am 2006;31(7):1088–93.
39. *Chang KV, Wu WT, Han DS, Ozcakar L.* Ulnar nerve cross-sectional area for the diagnosis of cubital tunnel syndrome: a meta-analysis of ultrasonographic measurements. Arch Phys Med Rehabil 2018;99(4):743–57.
40. *Hong CZ, Long HA, Kanakamedala RV, Chang YM, Yates L.* Splinting and local steroid injection for the treatment of ulnar neuropathy at the elbow: clinical and electrophysiological evaluation. Arch Phys Med Rehabil 1996;77(6):573–7.
41. *Shah CM, Calfee RP, Gelberman RH, Goldfarb CA.* Outcomes of rigid night splinting and activity modification in the treatment of cubital tunnel syndrome. J Hand Surg Am 2013;38 (6):1125–30 e1.
42. *Svernlov B, Larsson M, Rehn K, Adolfsson L.* Conservative treatment of the cubital tunnel syndrome. J Hand Surg Eur Vol 2009;34(2):201–7.
43. *Tsai TM, Bonczar M, Tsuruta T, Syed SA.* A new operative technique: cubital tunnel decompression with endoscopic assistance. Hand Clin 1995;11(1):71–80.
44. *O'Grady E, Power D, Tan S.* Current attitudes regarding surgical treatment of cubital tunnel syndrome in the UK. J Hand Surg Eur Vol 2017;42(9):959–60.
45. *Buchanan PJ, Chieng LO, Hubbard ZS, Law TY, Chim H.* Endoscopic versus open in situ cubital tunnel release: a systematic review of the literature and meta-analysis of 655 patients. Plast Reconstr Surg 2018;141(3):679–84.
46. *King T, Morgan FP.* Late results of removing the medial humeral epicondyle for traumatic ulnar neuritis. J Bone Joint Surg Br 1959;41(1):51–5.
47. *Osterman AL, Spiess AM.* Medial epicondylectomy. Hand Clin 2007;23(3):329–37.
48. *Gobel F, Musgrave DS, Vardakas DG, Vogt MT, Sotereanos DG.* Minimal medial epicondylectomy and decompression for cubital tunnel syndrome. Clin Orthop Relat Res 2001 (393):228–36.
49. *O'Grady EE, Vanat Q, Power DM, Tan S.* A systematic review of medial epicondylectomy as a surgical treatment for cubital tunnel syndrome. J Hand Surg Eur Vol 2017;42(9):941–5.
50. *Posner MA.* Compressive ulnar neuropathies at the elbow: II. treatment. J Am Acad Orthop Surg 1998;6(5):289–97.
51. *Osterman AL, Davis CA.* Subcutaneous transposition of the ulnar nerve for treatment of cubital tunnel syndrome. Hand Clin 1996;12(2):421–33.
52. *Bacle G, Marteau E, Freslon M, I sur.* Cubital tunnel syndrome: comparative results of a multicenter study of 4 surgical techniques with a mean follow-up of 92 months. Orthop Traumatol Surg Res 2014;100(4 Suppl):S205–8.
53. *Klauser R.* Verlagerung des Nervus ulnaris. Münchener Medizinische Wochenschrift 1917;64:635.
54. *Learmonth J.* A technique for transplanting the ulnar nerve. Surg Gynecol Obstet 1942;75:792–3.
55. *Soltani AM, Best MJ, Francis CS, Allan BJ, Panthaki ZJ.* Trends in the surgical treatment of cubital tunnel syndrome: an analysis of the national survey of ambulatory surgery database. J Hand Surg Am 2013;38(8):1551–6.
56. *Adkinson JM, Zhong L, Aliu O, Chung KC.* Surgical treatment of cubital tunnel syndrome: trends and the influence of patient and surgeon characteristics. J Hand Surg Am 2015;40 (9):1824–31.
57. *Bartels RH, Verhagen WI, van der Wilt GJ, Meulstee J, van Rossum LG, Grotenhuis JA.* Prospective randomized controlled study comparing simple decompression versus anterior subcutaneous transposition for idiopathic neuropathy of the ulnar nerve at the elbow: Part 1. Neurosurgery 2005;56 (3):522–30.
58. *Nabhan A, Ahlhelm F, Kelm J, Reith W, Schwerdtfeger K, Steudel WI.* Simple decompression or subcutaneous anterior transposition of the ulnar nerve for cubital tunnel syndrome. J Hand Surg Br 2005;30(5):521–4.
59. *Geutjens GG, Langstaff RJ, Smith NJ, Jefferson D, Howell CJ, Barton NJ.* Medial epicondylectomy or ulnar-nerve transposition for ulnar neuropathy at the elbow? J Bone Joint Surg Br 1996;78(5):777–9.
60. *Said J, Van Nest D, Foltz C, Ilyas AM.* Ulnar nerve in situ decompression versus transposition for idiopathic cubital tunnel syndrome: an updated meta-analysis. J Hand Microsurg 2019;11(1):18–27.

Liječ Vjesn 2021;143:51–62
https://doi.org/10.26800/LV-143-1-2-8

Pregled | Review

Drukčiji pristup liječenju oštećenog meniska – sačuvajmo menisk

Different approach in meniscal lesion management – save the meniscus

Mislav Jelić[1,2]✉, Josip Vlaić[3], Mario Josipović[1], Jure Serdar[1]

[1] Klinika za ortopediju, KBC Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[3] Odjel za dječju ortopediju, Klinika za dječje bolesti Zagreb

Deskriptori
TIBIJALNI MENISCI – kirurgija, patologija, transplantacija; OZLJEDE TIBIJALNOG MENISKA – kirurgija; ORTOPEDSKI KIRURŠKI ZAHVATI – metode; MENISCEKTOMIJA – metode; ARTROSKOPIJA; TEHNIKE KIRURŠKOG ŠIVANJA; OSTEOARTRITIS KOLJENA – etiologija, prevencija

SAŽETAK. Menisci su vezivno-hrskavične strukture koje imaju važnu ulogu u zaštiti zglobne hrskavice i stabilnosti koljena. Puknuće meniska predstavlja najčešću intraartikularnu patologiju koljenskog zgloba te je najčešći razlog izvođenja operacijskih zahvata na koljenu. Razvojem artroskopskih tehnika, artroskopska djelomična meniscektomija postala je metodom izbora u liječenju puknuća meniska. Iako je minimalno invazivan zahvat kojim se odstranjuje samo dio meniska, a nakon kojeg se bolesnici brzo vraćaju svakodnevnim aktivnostima, artroskopska djelomična meniscektomija dugoročno ima nepovoljan utjecaj na hrskavicu koljena, što rezultira ubrzanim razvojem osteoartritisa. Stoga se od devedesetih godina prošlog stoljeća sve više promovira metoda artroskopskog šivanja meniska kojom se nastoji sačuvati anatomska cjelovitost, a time i funkcionalnost meniska. Premda kliničke studije pokazuju zadovoljavajuće dugoročne rezultate nakon takvih zahvata, nažalost, i dalje se šivanje meniska ne izvodi dovoljno često. Cilj ovoga preglednog rada jest naglasiti važnost meniska u očuvanju hrskavice i stabilnosti koljena te na temelju podataka iz literature prikazati suvremene spoznaje o etiologiji, klasifikaciji, dijagnostici i liječenju puknuća meniska.

Descriptors
MENISCI, TIBIAL – pathology, surgery, transplantation; TIBIAL MENISCUS INJURIES –surgery; ORTHOPEDIC PROCEDURES – methods; MENISCECTOMY – methods; ARTHROSCOPY; SUTURE TECHNIQUES; OSTEOARTHRITIS, KNEE – etiology, prevention and control

SUMMARY. The menisci are fibrocartilaginous structures that play a crucial role in knee stability and cartilage protection. Meniscal lesions represent the most common knee injuries and are the major reason for patients undergoing knee surgery. Along with the development of arthroscopic techniques, arthroscopic partial meniscectomy, as a less invasive procedure that removes only the damaged part of the meniscus, became the gold standard in the treatment of meniscal lesions. Although arthroscopic partial meniscectomy is a minimally invasive procedure, after which patients quickly return to their daily activities, it has a devastating long-term impact on the knee cartilage, resulting in an accelerated development of the knee osteoarthritis.Therefore, the techniques of meniscal repair are increasingly promoted since the 1990s.Although clinical studies show satisfactory long-term results after such procedures, unfortunately, meniscal repair is still not performed frequently enough. The aim of this review is to emphasize the importance of the meniscus in the preservation of the cartilage of the knee and to present, on the basis of literature data, contemporary insights into the etiology, classification, diagnosis, and treatment of meniscal lesions.

Glavna funkcija meniska jest raspodjela opterećenja između zglobnih ploha u cilju zaštite zglobne hrskavice. U slučaju prekida anatomske cjelovitosti meniska, tj. puknuća, menisk gubi svoju fiziološku funkciju zaštite hrskavice koljena te se pokreću nepovoljni procesi koji dovode do oštećenja hrskavice, što će u konačnici rezultirati ubrzanim razvojem degenerativnih promjena odnosno osteoartritisom (u daljnjem tekstu OA) koljena.

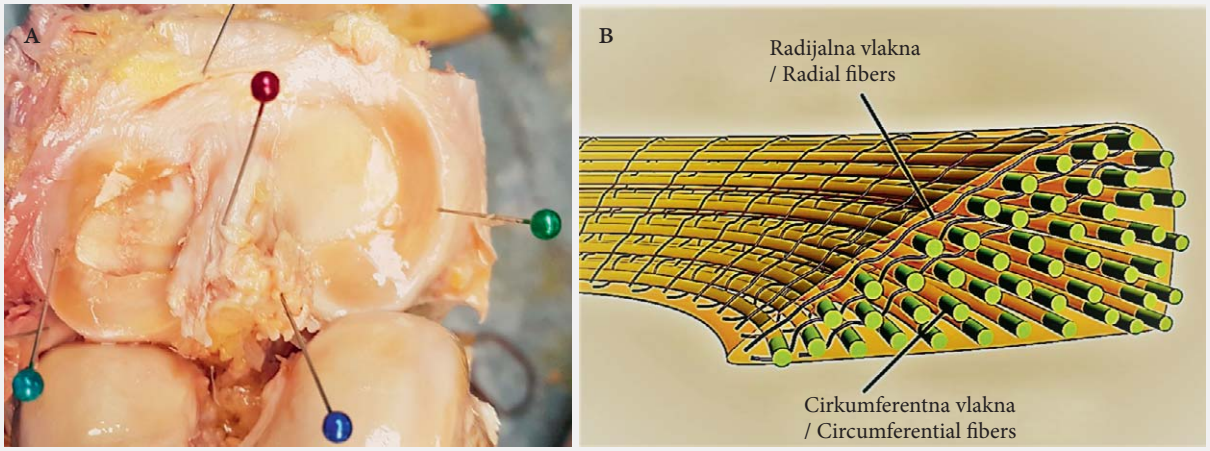
Puknuće meniska koljena s incidencijom od 60 do 70 slučajeva na 100.000 najčešća je ozljeda koljena i čini gotovo 75% ukupne intraartikularne patologije koljenskog zgloba.[1,2] Prema podatcima iz literature 70% svih artroskopija koljena učini se zbog puknuća meniska, a samo u Sjedinjenim Američkim Državama iz istog se razloga godišnje učini oko 500.000 artroskopija koljena.[1,2]

Prvi zapis o operacijskom liječenju puknuća meniska potječe iz 1883. kada je Thomas Annandale izveo prvi popravak meniska šivanjem.[3] Međutim, tradicionalni pristup operacijskom liječenju puknuća meniska veže se uz Iana Scoota Smilliea (1907. – 1992.) i uključuje izvođenje tzv. potpune meniscektomije otvorenim pristupom gdje se nakon artrotomije, bez obzira na izgled puknuća, menisk u potpunosti uklonio iz koljena.[4] Naime, Smillie je smatrao kako je menisk afunkcionalna koljenska struktura koju je i pri samoj sumnji na puknuće potrebno u cijelosti odstraniti.[4]

Premda je već 1948. Sir Thomas Fairbanks opisao degenerativne promjene zglobne hrskavice koljena koje nastaju nakon potpune meniscektomije, tek na-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Mislav Jelić, https://orcid.org/0000-0003-1806-1349
Klinika za ortopediju KBC-a Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Trg braće Mažuranić 2, 10000 Zagreb, e-pošta: mislavorto@gmail.com

Primljeno 27. travnja 2020., prihvaćeno 25. svibnja 2020.



Slika 1. Menisk
a) Fotografija kadaveričnog ljudskog koljena koja pokazuje medijalni menisk (zelena igla), lateralni menisk (tirkizna igla), tibijalno hvatište prednje ukrižene sveze (crvena igla), stražnju ukriženu svezu (plava igla)
b) Shematski prikaz rasporeda kolagenih vlakana u menisku

Figure 1. The meniscus
a) Photography of the cadaveric human knee showing medial meniscus (green needle), lateral meniscus (turquoise needle), anterior cruciate ligament – tibial attachment (red needle), posterior cruciate ligament (blue needle)
b) Orientation of collagen fibers in the meniscus – shematic representation

pretkom tehnologije, točnije razvitkom artroskopije, dolazi do pomaka u liječenju ozljeda meniska.[5,6] Ključnu ulogu u razvoju artroskopije, a time i liječenja puknuća meniska, odigrao je japanski kirurg Masaki Watanabe.[6] Watanabe je 1951., nastavno na rad svog učitelja Kenjia Takagija koji je 1931. dizajnirao prototip modernog artroskopa, razvio tzv. artroskop broj 13 koji je bio prilagođen koljenskom zglobu, no samo za dijagnostičke svrhe.[7] Watanabe nastavlja poboljšavati karakteristike artroskopa te ga počinje koristiti i u terapijske svrhe, a 1962. prvi u svijetu izvodi meniscektomiju artroskopskim pristupom.[6,7] Ovdje valja spomenuti da je prvu meniscektomiju artroskopskim pristupom u SAD-u 1974. učinio Richard O'Connor, a u Hrvatskoj Zvonimir Gjurić osamdesetih godina prošlog stoljeća.[8,9]

Uvođenjem artroskopije postupno je odbačena potpuna meniscektomija otvorenim pristupom. Premda je artroskopskim pristupom moguće učiniti i potpunu meniscektomiju, artroskopska tehnika je omogućila napredak te je potpunu meniscektomiju, koja je bila standard tog doba, zamijenila djelomična meniscektomija. Kako je poslijeoperacijski oporavak nakon artroskopske djelomične meniscektomije (u daljnjem tekstu ADM) relativno brz, takav način operacijskog zbrinjavanja puknuća meniska proširio se po čitavom svijetu u posljednja dva desetljeća prošlog stoljeća, premda su se usporedno razvijale i tehnike popravka (šivanja) meniska. Štoviše, već krajem 1960-ih Hiroshi Ikeuchi izvodi prvo artroskopsko šivanje meniska, a početkom 1980-ih Charles Hennig uvodi tzv. *inside-out* (iznutra – van) tehniku artroskopskog šivanja meniska.[6]

Unatoč razvoju operativnih tehnika šivanja meniska, ali i provedenim biomehaničkim i kliničkim studijama kojima je nepobitno dokazana povezanost između meniscektomije i razvoja preuranjenog OA koljena, ADM se i danas najčešće koristi u liječenju puknuća meniska. Ipak, moderne spoznaje o važnosti meniska u očuvanju hrskavice i stabilnosti koljena kao i razvoj dijagnostičkih metoda koje omogućuju točniji opis puknuća meniska polako, ali sigurno, mijenjaju trendove u načinu zbrinjavanja puknuća meniska. Štoviše, unutar ortopedske zajednice dolazi do nove paradigme u zbrinjavanju puknuća meniska koja glasi: *Sačuvajmo menisk!*[10,11]

Cilj ovoga preglednog rada jest naglasiti važnost očuvanja meniska koljena te na temelju podataka iz literature prikazati suvremene spoznaje o etiologiji, klasifikaciji, dijagnostici i liječenju puknuća meniska.

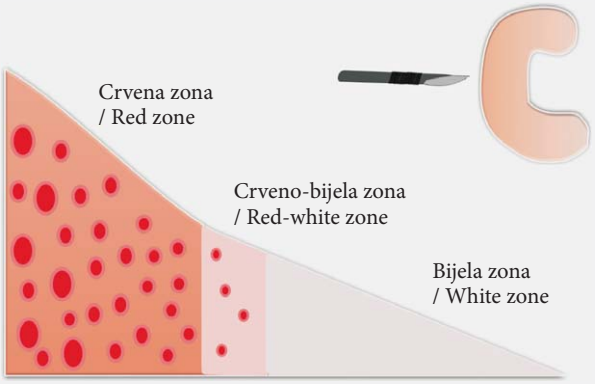
Anatomija i fiziologija meniska

Menisk, lat. *meniscus*, dolazi od grčke riječi *mēniskos,* što znači „polumjesec".[12] Menisci su parne polumjesečaste vezivno-hrskavične strukture smještene u medijalnom odnosno lateralnom odjeljku koljena između femura i tibije (slika 1a). Središnji rub obaju meniska jest slobodan, a periferni rub je gotovo cijelom dužinom spojen s unutarnjim dijelom zglobne ovojnice, osim manjeg dijela lateralnog meniska koji se nalazi uz tetivu poplitealnog mišića. Svojim obli-

kom menisci povećavaju kontaktnu površinu zglobnih tijela smanjujući time nekongruentnost između zglobnih ploha femoralnih kondila i platoa tibije. Na taj način doprinose boljem prijenosu opterećenja, čime se smanjuje pritisak na zglobnu hrskavicu, a ujedno pridonose i stabilnosti zgloba.[12]

Menisci sadrže oko 70% vode i 30% organske tvari. Glavni dio organske tvari čini kolagen s udjelom od 75%, dok ostatak čine proteoglikani te elastin.[12] Osnovno usmjerenje kolagenih vlakana u menisku jest cirkumferentno. Okomito na cirkumferentna vlakna u površinskim dijelovima meniska postavljena su i kolagena vlakna radijalnog usmjerenja (slika 1b). Kod opterećenja, pritiskom zglobne plohe femura na menisk, cirkumferentna vlakna koja idu između prednjeg i stražnjeg korijena meniska se napinju, a istodobno dolazi i do otpuštanja molekula vode vezane za proteoglikane u zglobni prostor, čime je spriječeno prekomjerno opterećenje između zglobnih ploha, a time se i dodatno „podmazuje" sâm koljenski zglob.[13]

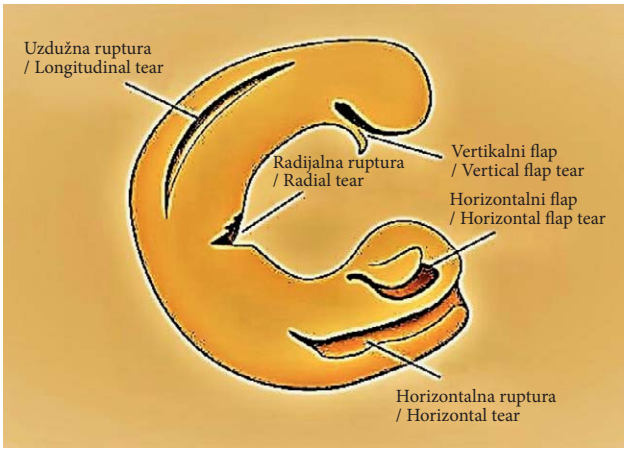
Tijekom intrauterinog razvoja menisk je vaskulariziran cijelom svojom površinom.[12] Nakon rođenja dolazi do postupnog smanjenja krvne opskrbe meniska pa tako do desete godine života prestaje krvna opskrba unutrašnjih dviju trećina meniska, dok vanjska trećina ostaje prokrvljena.[14] Ovisno o prokrvljenosti, idući od periferije prema unutrašnjosti meniska, Arnozcky i Warren su podijelili menisk u tri zone: crvenu, crveno-bijelu te bijelu zonu, pri čemu je crvena zona najbolje prokrvljeni dio meniska (slika 2.).[15] Spomenuta podjela ima važnu ulogu u kliničkoj praksi jer lokalizacija puknuća meniska, između ostalog, određuje potencijal cijeljenja te samim time ima i ulogu u izboru liječenja.[16] Iako je postupni gubitak vaskularizacije meniska dio normalnog procesa starenja, bitno je naglasiti da je menisk u dječjoj i adolescentnoj dobi i dalje bogato prokrvljen, zbog čega ima odličan potencijal cijeljenja.[14] Upravo iz tog razloga, prema suvremenim shvaćanjima, a s obzirom na važnost meniska u očuvanju homeostaze koljena, meniscektomija kod djece i adolescenata predstavlja svojevrsni „*vitium artis*" te je svaku takvu leziju u načelu potrebno zbrinuti šivanjem.[17]



Slika 2. Poprečni presjek meniska – shematski prikaz zona vaskularizacije
Arnoczky i Warren[15] podijelili su menisk u 3 zone vaskularizacije: crvena zona, crveno-bijela zona i bijela zona. Crvena zona jest najbolje prokrvljeni dio meniska. Obuhvaća perifernu trećinu meniska te je u tijesnoj vezi sa zglobnom ovojnicom odakle prima krvne žile koje formiraju gustu mrežu. Crveno-bijela zona jest granična zona između vaskulariziranog i avaskularnog dijela meniska u kojoj se nalaze završetci krvnih žila. Preostali dio meniska čini bijelu zonu. U ovoj zoni nema krvnih žila, a izmjena tvari tog dijela meniska vrši se difuzijom iz sinovijalne tekućine.
Figure 2. Meniscus cross section – schematic representation of the vascularization zones
Arnoczky and Warren[15] divided the meniscus into three zones of vascularization: the red zone, the red-white zone and the white zone. The red zone is the fully vascularized part of the meniscus. It covers the peripheral third of the meniscus and is closely related to the joint capsule from which it receives blood vessels that form a dense network. The red-white zone is the boundary zone between the vascularized and avascular part of the meniscus, which contains the ends of the blood vessels. The rest of the meniscus forms the white zone. There are no blood vessels in this zone, and this part of the meniscus recives nourishment from the synovial fluid by diffusion.

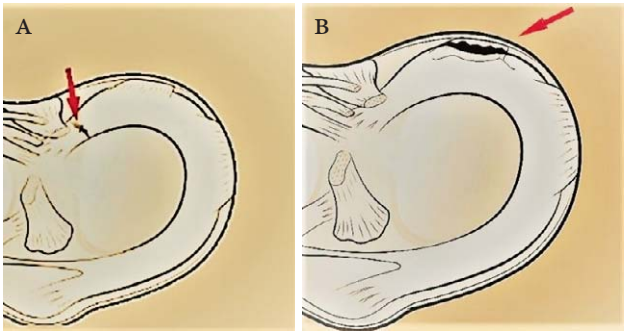
Klasifikacija puknuća meniska

Međunarodno društvo za artroskopiju, kirurgiju koljena i sportsku medicinu (engl. *International Society of Arthroscopy, Knee Surgery and Orthopaedic Sports Medicine* – ISAKOS) 2006. godine osnovalo je radnu skupinu u svrhu izrade objektivne i pouzdane klasifikacije puknuća meniska. Cilj klasifikacije bio je standardizirati tipove puknuća meniska i usuglasiti terminologiju radi objektivnog praćenja ishoda liječenja. S tom svrhom osmišljen je i dijagnostički obrazac kojim su sistematizirani kriteriji za evaluaciju puknuća meniska.[18] Klasifikacijom su obuhvaćeni slijedeći kriteriji: dubina puknuća (djelomično ili kompletno), obodna širina puknuća, lokalizacija puknuća, lokalizacija puknuća lateralnog meniska s obzirom na poplitealni hiatus, obrazac (izgled) puknuća, kvaliteta tkiva meniska (degenerativna i nedegenerativna puknuća), duljina puknuća te veličina odnosno postotak odstranjenog meniska ako je intraoperacijski učinjena meniscektomija.[18] Premda je na temelju ovih kriterija provedena i pilot-studija kojom je dokazana dostatna pouzdanost takve evaluacije puknuća meniska, ova klasifikacija nije u potpunosti prihvaćena. Iz tog razloga i dalje ne postoji uniformna i općeprihvaćena klasifikacija, ali se navedeni kriteriji, zasebno kao samostalne klasifikacije ili kombinirano, ipak koriste u svakodnevnoj kliničkoj praksi pri evaluaciji puknuća meniska.



Slika 3. Tip puknuća meniska prema izgledu prema ISAKOS klasifikaciji

Figure 3. Meniscal lesion tear pattern according to ISAKOS classification



Slika 4. Shematski prikaz koljena pokazuje: a) puknuće korijena meniska; b) ramp lezija

Figure 4. Shematic representation of the knee demonstrating: a) meniscal root tear; b) ramp lesion

Puknuća meniska najčešće se klasificiraju prema obrascu, tj. izgledu samog puknuća (slika 3.). Prema toj podjeli razlikujemo vertikalna, horizontalna i radijalna puknuća. Kod vertikalnih puknuća linija puknuća je okomita na plato tibije, a paralelna s cirkumferentnim kolagenim nitima. Vertikalna puknuća su najčešće uzdužna, no može biti formiran i tzv. vertikalni flap. Poseban oblik uzdužnog vertikalnog puknuća predstavlja tzv. „*bucket handle*" puknuće, gdje dolazi do potpunog uzdužnog razdvajanja meniska koji poprima oblik tzv. drške na košarici (engl. *bucket handle*). U slučaju horizontalnog puknuća linija puknuća je paralelna s tibijalnim platoom te dijeli menisk na dva dijela, gornji i donji. Prilikom radijalnog puknuća dolazi do prekida cirkumferentnih kolagenih niti, a usmjereno je od unutarnjega slobodnog ruba prema periferiji meniska. Ako izgled puknutog meniska ne odgovara nijednom od navedenih, govorimo o kompleksnom puknuću meniska.[12,19,20]

Jedna od najvažnijih podjela puknuća meniska jest ona prema lokalizaciji. Ona uključuje smještanje puknuća u jednu od zona vaskularizacije meniska, zbog čega ima i prognostičku vrijednost jer će menisk bolje cijeliti ukoliko je puknuće u dobro prokrvljenoj zoni.[12,15]

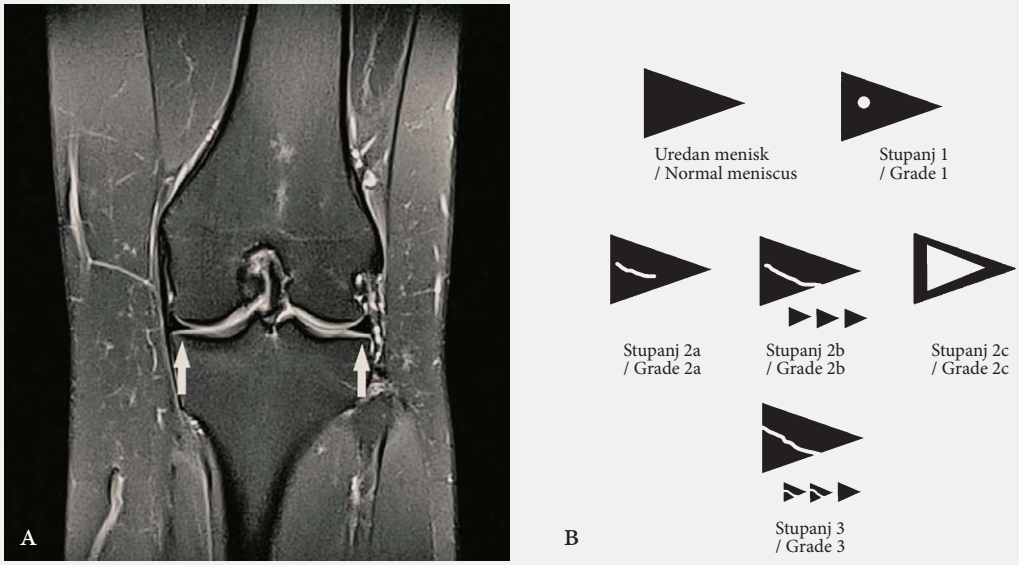
Prema mehanizmu nastanka puknuća meniska mogu biti traumatska i degenerativna. Traumatska puknuća nastaju uglavnom u mlađoj populaciji i karakterizirana su akutnom pojavom simptoma kao posljedica ozljede koljena, a prema izgledu najčešće su vertikalna ili radijalna.[21–23] Degenerativna puknuća meniska najčešće se ne povezuju s traumatskim događajem, već nastaju kao posljedica ponavljajućih opterećenja na degenerativno promijenjeni menisk, koja u konačnici rezultiraju puknućem. Nastup simptoma u tom slučaju jest obično postupan, a prema izgledu degenerativna puknuća su najčešće horizontalna ili kompleksna.[21–23]

Izdvojeni oblik puknuća meniska predstavljaju puknuće korijena meniska (engl. *root tear*) te tzv. ramp lezija (engl. *ramp lesion*) (slika 4.).[17] Puknuće korijena meniska predstavlja razdor kolagenih niti koje povezuju rogove meniska za tibijalni plato s avulzijom kosti ili bez nje, ali obuhvaća i sva radijalna puknuća meniska do 1 cm od hvatišta korijena.[24,25] Takvo puknuće meniska funkcionalno predstavlja potpunu meniscektomiju te je biomehanički izrazito nepovoljno jer se značajno povećava kontaktni pritisak između tibije i femura.[24]

Ramp lezija predstavlja poseban oblik uzdužnog puknuća stražnjeg roga medijalnog meniska u području spoja stražnjeg roga i meniskotibijalnog odnosno meniskokapsularnog ligamenta.[23,24] Naziva se i skrivena lezija meniska jer ju je vrlo teško uočiti na snimkama učinjenima magnetskom rezonancijom (u daljnjem tekstu MR), ali i standardnom artroskopskom inspekcijom.[26,27] Premda je opisana još osamdesetih godina prošlog stoljeća, tek u posljednjih nekoliko godina pridaje joj se veći značaj zbog toga što je primijećeno da je u velikom broju slučajeva udružena s puknućem prednjega križnog ligamenta (lat. *ligamentum cruciatum anterior* – u daljnjem tekstu LCA).[26]

Dijagnostika puknuća meniska

Anamneza i klinički pregled početak su svakoga dijagnostičkog postupka. Anamnestički podatak o ozljedi udružen s kliničkom slikom blokade koljena snažno upućuje na puknuće meniska. Međutim, puknuće meniska ne manifestira se uvijek blokadom koljena, stoga se u kliničkoj praksi koriste brojni klinički testovi. Najčešće izvođeni testovi su McMurrayev, Apleyev te test osjetljivosti zglobne pukotine (engl. *joint line tenderness*).[28] Iako će iskusan kliničar već na temelju kliničkog pregleda s velikom sigurnošću prepoznati puknuće meniska, prema podatcima iz lite-

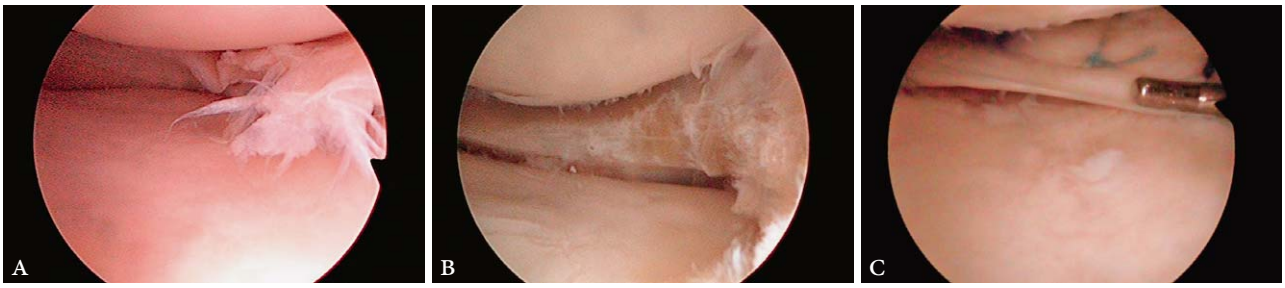


Slika 5. Stupnjevanje oštećenja meniska na MR-u
a) MR lijevog koljena – frontalni presjek; uredan izgled obaju menisaka (označeni bijelim strjelicama)
b) Shematski prikaz oštećenja meniska na MR-u: Stupanj 1 – manje područje povišenog signala; Stupanj 2a – područje linearnog povišenja signala ne dopire do površine meniska; Stupanj 2b – područje linearnog povišenja signala dopire do površine meniska, ali samo na jednom presjeku; Stupanj 2c – područje povišenog signala je klinastog oblika i ne dopire do površine meniska; Stupanj 3 – područje linearnog povišenja signala dopire do površine meniska, što je vidljivo na najmanje dva presjeka (tzv. *two slice touch* pravilo). Stupnjevi 1 i 2 ne smatraju se puknućem meniska, no temeljem istraživanja za neka oštećenja 2. stupnja artroskopski se utvrdilo puknuće, stoga je 2. stupanj dodatno podijeljen u tri podstupnja. Smatra se da nalaz 2c oštećenja meniska na MR u polovici slučajeva znači i puknuće. Stupanj 3 smatra se sigurnim znakom puknuća meniska.

Figure 5. Meniscal lesion grading on MR
a) Left knee MR – coronal view; normal appearance of the menisci (marked with white arrow)
b) MR grading system for meniscal lesion – shematic representation: Grade 1 – smal focal area of signal hyperintensity without extension to the meniscal surface; Grade 2a – linear area of signal hyperintensity without extension to the meniscal surface; Grade 2b – linear area of signal hyperintensity extends to the meniscal surface on a single image; Grade 2c – wedge-shaped area of signal hyperintensity without extension to the meniscal surface; Grade 3 – linear area of signal hyperintensity extends to the meniscal surface on at least two images (two-slice-touch rule). Grades 1 and 2 are not considered as meniscal tear, however for some grade 2 lesions, a meniscal tear was arthroscopically identified, therefore grade 2 was further divided into three subgrades. The finding of 2c meniscus lesion on the MR in half of the cases is also thought to be a tear. Grade 3 is considered to be a definitive sign of a meniscal tear.

rature točnost kliničkih testova prilično varira krećući se od 57% do 90%.[29] Iz tog je razloga MR, zbog svoga neškodljivog karaktera, ali i mogućnosti prikaza mekotkivnih struktura, postala metodom izbora slikovnog prikaza prilikom dijagnostike ozljeda koljenskih struktura, a time i puknuća meniska.[30] Međutim, potrebno je naglasiti kako je klinički pregled temeljni i najvažniji dio dijagnostike puknuća meniska, dok je MR koljena pomoćno dijagnostičko sredstvo koje najveću vrijednost ima u slučajevima nejasne kliničke slike. MR koljena je stoga indiciran tek nakon temeljite kliničke evaluacije bolesnika.

Evaluacija MR prikaza meniska obuhvaća analizu intenziteta signala i oblika meniska. Uredni menisci su na MR-u prikazani kao tamne strukture, tj. strukture niskog intenziteta signala, a ovisno o MR presjeku menisci su trokutastog ili klinastog oblika (slika 5a).[31] Prilikom puknuća meniska dolazi do prodora sinovijalne tekućine u menisk, a kako je tekućina višeg intenziteta signala, dolazi i do povišenja intenziteta signala samog meniska. Međutim, ovdje je bitno naglasiti kako svako povišenje intenziteta signala meniska ne znači nužno i puknuće, jer neka druga stanja, npr. očuvana obilnija vaskularizacija kod dječjeg meniska ili miksoidna degeneracija meniska, mogu promijeniti intenzitet signala meniska.[30,31] Štoviše, radiološka terminologija razlikuje tri stupnja oštećenja meniska s obzirom na raspodjelu povišenog intenziteta signala (slika 5b), a sigurnim puknućem smatra se samo treći stupanj karakteriziran linearnim povišenjem signala koje dopire do artikulacijske plohe, tj. površine meniska, a može se vidjeti na najmanje dva presjeka (tzv.



Slika 6. Artroskopski prikaz meniska:
a) puknuće meniska; b) izgled meniska nakon djelomične meniscektomije; c) šavovi meniska
Figure 6. The meniscus – arthroscopic view:
a) meniscal tear; b) meniscal appearance after partial meniscectomy; c) meniscal sutures

two slice touch pravilo).[31–33] Zaključno, MR kriteriji za postavljanje dijagnoze puknuća meniska uključuju linearno povišenje intenziteta signala koje dopire do površine meniska i promjenu oblika meniska. Ako su oba kriterija zadovoljena, s relativno velikom sigurnošću može se temeljem nalaza MR-a postaviti dijagnozu puknuća meniska, uz napomenu da postoje razlike između medijalnog i lateralnog meniska. Prema podatcima iz literature osjetljivost pretrage MR-om, u usporedbi s nalazom artroskopije, iznosi 93% za medijalni i 79% za lateralni menisk, dok specifičnost iznosi 88% za medijalni, a 96% za lateralni menisk.[30,31]

Osim informacije kako je menisk pukao, MR-om je moguće odrediti i tip, tj. izgled puknuća meniska. Navedeno ima ulogu u planiranju liječenja, tj. odluci koja će se metoda tijekom artroskopije učiniti – ADM ili šivanje meniska.[31,33,34] S ciljem uspostave korelacije između artroskopskog i MR nalaza u smislu određivanja tipa puknuća meniska, u istraživanju Felisaza i sur. retrospektivno je, nakon prethodno učinjene artroskopije, analizirano 79 MR-a koljena kako bi se odredila pogodnost puknuća za artroskopsko šivanje.[34] Prema rezultatima tog istraživanja točnost MR-a u smislu procjene pogodnosti puknuća meniska za šivanje iznosi 83%, uz osjetljivost 85% i specifičnost 79%.[34] Autori posebno naglašavaju točnost nalaza MR-a u slučaju kompleksnih puknuća i puknuća tipa „*bucket handle*".[34]

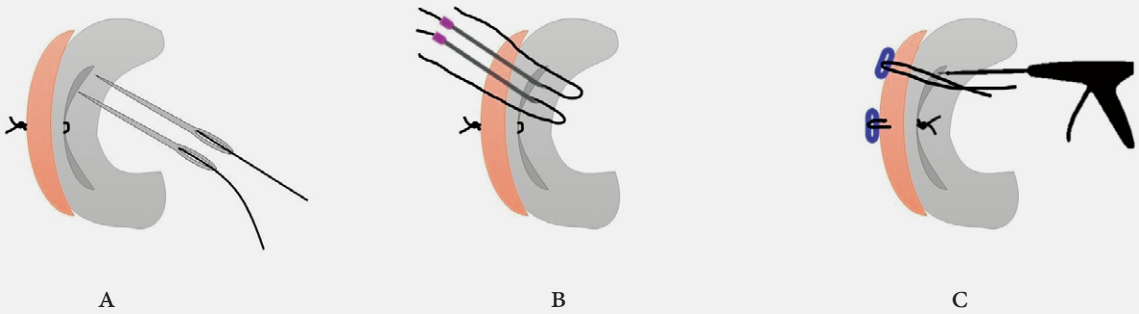
MR koljena ima i svoja ograničenja, koja se prije svega odnose na evaluaciju simptomatskih koljena nakon prethodnog operacijskog liječenja meniska, bez obzira je li se radilo o ADM-u ili šivanju meniska. U tom slučaju kao metoda izbora predlaže se MR artrografija koljena pomoću kontrasta kojom se otkrivaju rekurentna ili rezidualna puknuća meniska. Osjetljivost tako načinjene pretrage doseže i do 94%.[35]

Liječenje ozljeda meniska

Meniscektomija

Prilikom puknuća meniska (slika 6a) dolazi do uklještenja dijela meniska između kondila femura i tibije, što je praćeno naglim povlačenjem zglobne ovojnice, a rezultira pojavom boli kod pacijenta.[36] Slijedom navedenog, cilj ADM-a jest odstraniti odlomljeni dio meniska koji uzrokuje mehaničke tegobe, a očuvati periferni rub meniska koji je važan za biomehaniku koljenskog zgloba (slika 6b).[37] Kako je riječ o poštednom, a opet efikasnom zahvatu, ADM se i danas najčešće koristi za liječenje ozljeda meniska.[22,38] Međutim, i takav minimalno invazivan postupak dugoročno dovodi do ubrzanog razvoja OA koljena zbog promjena u biomehanici koljena i povećanja pritiska na zglobnu hrskavicu.[23,39] Prema podatcima iz literature deset godina nakon načinjene ADM prevalencija simptomatskog OA koljena je 12%.[40] U slučaju istodobnog puknuća LCA, u istom vremenskom razdoblju, prevalencija OA koljena je još viša i iznosi 20–30% čak i u slučaju uspješne rekonstrukcije LCA.[11,41] U slučajevima kronične nestabilnosti koljena uslijed puknutog LCA, prevalencija OA koljena nakon ADM-a u tridesetogodišnjem razdoblju iznosi 100%.[11,42] Ukoliko razmatramo meniske pojedinačno, zbog manje kongruentnosti lateralnoga tibiofemoralnog zgloba degenerativni procesi brže napreduju nakon ADM-a zbog puknuća lateralnog meniska.[43,44] Prema istraživanju Chataina i sur., nakon ADM-a i desetogodišnjeg praćenja 21,5% operiranih zbog puknuća medijalnog meniska te čak 37,5% operiranih zbog puknuća lateralnog meniska razvije radiološke znakove OA.[45] Osim toga, u literaturi se spominje i ozbiljna akutna komplikacija nakon ADM-a lateralno. Naime, kod profesionalnih sportaša opisana je brzo progresivna hondroliza lateralnog odjeljka koljena koja nastupa unutar tri mjeseca nakon ADM-a zbog puknuća lateralnog meniska.[46,47]

Ovdje je važno istaknuti da se nakon ADM-a degenerativne promjene hrskavice razvijaju u svim odjeljcima koljena, a ne izolirano u operiranom odjeljku, i to već dvije godine nakon učinjene ADM.[48] Također je potrebno spomenuti da sâm zahvat ADM uzrokuje bitno veće povećanje opterećenja zglobne hrskavice u usporedbi s povećanjem opterećenja koje je uzrokovano puknućem meniska, stoga je bolje ne odstranjivati



Slika 7. Shematski prikaz opisanih tehnika šivanja meniska:
a) iznutra – van; b) izvana – unutra; c) sve – iznutra
Figure 7. Shematic representation of the described meniscal repair techniques:
a) inside-out; b) outside-in; c) all-inside

oštećeni menisk ako bolesnik nema značajnih simptoma, negoli ga odstraniti.[23,49]

Šivanje meniska

Premda je sedamdesetih godina prošlog stoljeća DeHaven promovirao i metodu otvorenog šivanja meniska, za razvoj tehnika šivanja meniska (slika 6c) u današnjem smislu riječi zaslužan je Hirosho Ikeuchi koji je 1969. izveo prvo artroskopsko šivanje meniska.[50,51]

Tri su osnovne tehnike artroskopskog šivanja meniska: tzv. *inside-out* („iznutra – van"), *outside-in* („izvana – unutra") te *all-inside* („sve – iznutra") (slika 7.).[2,19]

Tehnika *inside-out* izvodi se pomoću posebno izrađenih artroskopskih cjevčica koje se pod kontrolom artroskopa uvode u koljeno do mjesta lezije meniska. Kanile mogu biti jednostruke ili dvostruke, a dolaze u više oblika različite zakrivljenosti, kako bi se mogli doseći različiti dijelovi meniska. Kroz kanile se provode igle s koncem koje se zatim, na mjestu rupture, provuku kroz oba dijela meniska tako da konac završi s vanjske strane zglobne ovojnice, gdje se i postavi čvor kroz prethodno učinjenu inciziju kože. Dotezanjem čvora dovode se u kontakt dva razdvojena kraja meniska na mjestu puknuća. Ova tehnika pogodna je za šivanje puknuća centralnog dijela, tj. tijela meniska. Prilikom izvođenja ove tehnike postoji opasnost od nastanka ijatrogene lezije živaca, *n. saphenusa* medijalno i *n. peroneusa* lateralno.[2,19]

Tehnika *outside-in* jest najjeftinija tehnika jer se izvodi pomoću dviju običnih injekcijskih igala i konca. Prvo se kroz obje igle provuku konci, a potom se pod kontrolom artroskopa obje igle perkutano uvedu na mjesto puknuća meniska te se pomoću artroskopskog hvatača jedan kraj konca provede kroz prethodno napravljenu omču drugog konca. Izvlačeći konac s omčom, izvučemo prvi konac, te konačno kroz kožnu inciziju s vanjske strane ovojnice napravimo čvor. Opisanom tehnikom moguće je šivati puknuća prednjeg roga obaju meniska. Prilikom izvođenja ove tehnike također postoji opasnost od lezije neuralnih struktura.[2,19]

Tehnikom *all-inside* šivanje meniska se u potpunosti izvodi intraartikularno bez dodatnih kožnih incizija. Nastala je krajem prošlog stoljeća s ciljem smanjenja rizika od ozljede neurovaskularnih struktura. Ovom tehnikom se koriste posebni implantati i instrumenti pomoću kojih se konac provuče prvo kroz menisk, potom kroz zglobnu ovojnicu, gdje se implantat „usidri", a zatim se čvor zategne na površini samog meniska. Spomenuta tehnika posebno je pogodna za šivanje puknuća stražnjeg roga meniska, a ujedno je i najskuplja tehnika šivanja, budući da zahtijeva korištenje implantata.[2,19]

Kako je već spomenuto, odabir tehnike šivanja meniska ovisi o izgledu puknuća meniska, stoga je potrebno da operater vlada svim trima tehnikama. Bitno je spomenuti da stanoviti principi moraju biti poštivani bez obzira na vrstu tehnike šivanja meniska pa je tako traumatska puknuća meniska potrebno šivati akutno, tj. u kratkom vremenu nakon nastanka puknuća, stoga što s vremenom dolazi do „skvrčavanja" tkiva meniska, nakon čega je teže postići dobru repoziciju krajeva puknuća. Nadalje, bitno je spomenuti da je prije plasiranja šava potrebno, kako bismo potaknuli revaskularizaciju, a time i cijeljenje meniska, osvježiti rubove na mjestu puknuća, što se izvodi trepanacijom pomoću igle ili artroskopskim raspatorijem.[2,19] U slučaju potrebe više šavova, razmak između njih ne smije biti veći od 5 mm. Možda najvažniji princip šivanja meniska jest orijentacija šava s obzirom na menisk. Naime, zbog usmjerenosti cirkumferentnih kolagenih vlakana meniska, koja su čvršća i važnija za funkciju meniska od radijalnih vlakana, biomehanički je povoljnije postaviti šavove vertikalno na menisk, tj. vertikalno na cirkumferentna vlakna. Stoga se danas prilikom šivanja meniska standardno postavljaju vertikalni šavovi.[19]

Bez obzira na odabir tehnike i pravilno odabranu indikaciju s obzirom na tip puknuća meniska, potrebno je spomenuti da, u usporedbi s ADM-om, operacije šivanja meniska ipak imaju nešto više reoperacija. Ukupni postotak reoperacija nakon ADM-a u kratkoročnom praćenju do 4 godine iznosi 1,4%, dok nakon šivanja meniska iznosi 16,5%. Međutim, u slučaju istovremene rekonstrukcije LCA, rezultati šivanja meniska su uspješniji, tj. postotak reoperacija je niži i iznosi 12,4% za medijalni menisk i 8% za lateralni menisk.[52] Nadalje, u posljednje vrijeme uvode se i nove metode kojima se dodatno potiče cijeljenje meniska. U literaturi se spominju mikrofrakture interkondilarne udubine, aplikacija PRP-a (engl. *platelet rich plasma*), terapija matičnim stanicama, no potrebna su dodatna istraživanja kojima će se definitivno potvrditi učinkovitost tih metoda.[22]

Konzervativno liječenje ozljeda meniska

Uz opisane načine operacijskog liječenja treba spomenuti i mogućnost konzervativnog liječenja ozljeda meniska. Mjere konzervativnog liječenja odnose se uglavnom na degenerativna puknuća meniska, a uključuju fizikalnu terapiju, redukciju tjelesne mase, upotrebu protuupalnih lijekova te eventualno intratikularnu aplikaciju lijekova[22]. Osim degenerativnih puknuća, neka traumatska puknuća meniska moguće je također zbrinuti konzervativnim liječenjem. Prema podatcima iz literature, manja vertikalna puknuća meniska u dječjoj dobi mogu zacijeliti spontano, bez operacijske intervencije, uz poštedu od aktivnosti i provođenje fizikalne terapije.[53]

Današnje smjernice liječenja puknuća meniska

Temeljem biomehaničkih studija poznato je da neka puknuća meniska imaju bolji potencijal cijeljenja, stoga u odabiru metode liječenja važnu ulogu ima tip puknuća i mehanizam nastanka. U slučaju traumatskih puknuća, posebice vertikalnih, kao metoda izbora preporučuje se šivanje, a u slučaju degenerativnih puknuća sve više se popularizira konzervativno liječenje.

Na prognozu osim vrste puknuća i mehanizma nastanka utječe i mjesto puknuća s obzirom na zone vaskularizacije meniska. Rezultati pretkliničkih i kliničkih studija potvrđuju logičnu pretpostavku da će puknuća meniska uspješnije cijeliti ukoliko su smještena perifernije, tj. u zoni gdje je menisk bolje vaskularizi-ran.[16,54,55] Međutim, treba reći da u literaturi postoje istraživanja koja ukazuju na dobre rezultate nakon šivanja puknuća meniska koja sežu i do avaskularne zone, posebice u mlađoj populaciji gdje se cijeljenje meniska postiže u čak 75% slučajeva.[56,57]

Ovdje je potrebno razmotriti i prisutnost istodobnog puknuća LCA. U istraživanju Noyesa i Barber-Westina cijeljenje meniska postignuto je u 91% ispitanika kod kojih je istodobno učinjena rekonstrukcija LCA i šivanje meniska.[56] Osim toga, Espejo-Reine i sur. su uspoređivali rezultate šivanja *bucket-handle* puknuća medijalnog meniska s istodobnim puknućem LCA i bez njega te izvijestili kako je kod svih ispitanika kod kojih je uz šivanje meniska istodobno učinjena rekonstrukcija LCA postignuto cijeljenje.[58] Smatra se kako je poboljšanje cijeljenja meniska posljedica oslobađanja faktora rasta i matičnih stanica uslijed bušenja koštanih kanala u femuru i tibiji prilikom rekonstrukcije LCA, stoga se danas savjetuje u istom aktu učiniti rekonstrukciju LCA i šivanje meniska.[21,22]

Vertikalna uzdužna puknuća meniska

Ovaj tip puknuća predstavlja biomehanički najpovoljniji obrazac puknuća s obzirom na mogućnosti šivanja, budući da dolazi do razdora samo radijalnih kolagenih niti, dok cirkumferentne, koje su važnije za prijenos opterećenja, ostaju održane.[11,22] Važno je naglasiti da se nakon ADM-a ovih puknuća kontaktni pritisak između zglobnih ploha, tj. opterećenje hrskavice značajno povećava, posebice u slučaju „*bucket handle*" puknuća, jer se odstrani velik dio meniska.[23,49,54] Liječenje ovih puknuća šivanjem daje dobre rezultate, uz stopu reoperacija do 11% . Osim toga, argument više za odluku o šivanju jest da, u slučaju neuspjelog šivanja meniska, površina meniska koja se mora odstraniti jest približno ista kao ona koju bi odstranili da se inicijalno pristupilo ADM-u.[59,60] Naravno, rezultati su bolji ako je puknuće u crvenoj ili crveno-bijeloj zoni meniska.[11,21]

Radijalna puknuća meniska

Prekid cirkumferentnih kolagenih vlakana koji nalazimo pri radijalnim puknućima meniska čini ovaj tip puknuća izrazito biomehanički nepovoljnim u smislu povećanja opterećenja na zglobnu hrskavicu, kao i u smislu mogućnosti šivanja meniska. Shodno tomu, takva su se puknuća tradicionalno najčešće zbrinjavala ADM-om. ADM i danas ima mjesto u liječenju takvih puknuća, no prije svega za manja radijalna puknuća u avaskularnom dijelu meniska.[21] Puknuća koje sežu do bijelo-crvene, a pogotovo do crvene zone meniska savjetuje se šivati iz više razloga. Radijalna puknuća koje sežu do periferije zbog prekida cirkumferentnih niti funkcionalno predstavljaju zapravo potpunu meniscektomiju koja izrazito povećava opterećenje na zglobnu hrskavicu, zbog čega degenerativni procesi brže napreduju, a kako se radi o vaskulariziranom dijelu meniska, te lezije imaju i dobar potencijal cijeljenja.[61]

Horizontalna puknuća meniska

Ovakav tip puknuća karakterističan je za degenerativna puknuća meniska. Degenerativna puknuća me-

niska uglavnom se ne povezuju s traumatskim događajem, a najčešće zahvaćaju stražnji rog medijalnog meniska.[21] Podatci iz literature ukazuju na porast prevalencije ovih puknuća sa starenjem.[62] Prema istraživanju Englunda i sur., koji su analizirali MR koljena nasumično odabranih ispitanika, 19% žena i 32% muškaraca u dobi između 50 i 59 godina ima degenerativno puknuće meniska, dok je u dobi između 70 i 90 godina prevalencija degenerativnog puknuća meniska znatno viša i iznosi 51% kod žena odnosno 56% kod muškaraca.[62] Ovdje treba reći kako su kod bolesnika s degenerativnim puknućem meniska vrsta i intenzitet tegoba raznoliki.[11,62,63] Iz tog je razloga Europsko društvo za sportsku traumatologiju, kirurgiju koljena i artroskopiju (*European Society of Sports Traumatology, Knee Surgery and Arthroscopy* – ESSKA) 2016. predložilo postupnik za dijagnostiku i liječenje degenerativnih puknuća meniska.[63] Prema tim smjernicama, kod bolesnika sa simptomatskim koljenom, ali bez blokade pokreta, početno liječenje je konzervativno u smislu fizikalne terapije u trajanju od najmanje tri mjeseca. Ako su nakon provedene fizikalne terapije tegobe i dalje prisutne, kod bolesnika bez radiološki uznapredovalog OA koljena indicirano je ADM, dok se kod bolesnika s uznapredovalim OA preporučuje nastavak konzervativnog liječenja.[63]

Puknuće korijena meniska (engl. root tears*)*

Kako se radi o biomehanički izrazito nepovoljnom puknuću meniska, stav je da takva puknuća kod pacijenata bez OA promjena treba šivati. Za šivanje puknuća korijena meniska koristi se tehnika *all-inside* uz pomoć koštanih sidara ili se koriste transosealni šavovi tehnikom bušenja transtibijalnih tunela (engl. *transtibial pull-out technique*).[25] LaPrade i sur. izvještavaju o dobrim rezultatima šivanja puknuća korijena meniska tehnikom bušenja tibijalnih tunela. Na uzorku od 45 ispitanika nakon šivanja puknuća korijena meniska, autori navode kako je revizijski zahvat učinjen kod samo 3 ispitanika (6,7% slučajeva), dok su ostali imali zadovoljavajući klinički rezultat.[64]

Ramp lezije

Kako bi se uočila ramp lezija potrebno je tijekom artroskopije učiniti i eksploraciju posteromedijalnog dijela koljena. Kroz standardni anterolateralni portal artroskopom se prođe ispod stražnjega križnog ligamenta te uđe u posteromedijalni dio koljena. Nakon vizualizacije i orijentacije potrebno je načiniti posteromedijalni ulaz. Kroz taj se ulaz u posteromedijalni dio koljena uvodi instrument pomoću kojega se palpira rubni dio meniska uz ovojnicu, tj. provjeri meniskokapsularni spoj i eventualno postojanje ramp lezije.[26] Na taj način povećava se točnost otkrivanja ramp lezija, jer se samo vizualizacijom tog dijela koljena može previdjeti čak 40% ramp lezija.[65]

Kako se problematika ramp lezija tek unazad desetak godina počela sustavnije razmatrati, u literaturi nema jasnog konsenzusa oko načina liječenja, no najnoviji podatci sugeriraju šivanje kao metodu zbrinjavanja ramp lezija.[65] Prema podatcima iz preglednog rada Alessio-Mazzole i sur., ramp lezije se najčešće zbrinjavaju šivanjem.[66] Podatci iz istog istraživanja govore i o dobrim rezultatima nakon šivanja. Naime, ukupna stopa loših ishoda koji su određeni kao necijeljenje ramp lezije nakon šivanja iznosila je samo 7,3%.[63]

Transplantacija meniska

Određena puknuća meniska ne mogu se zbrinuti tehnikama artroskopskog šivanja pa je kod takvih ozljeda jedini izbor liječenja ADM ili subtotalna meniscektomija.[67] Premda su dugoročne posljedice ADM-a ili subtotalne meniscektomije nepovoljne, sâm zahvat kod velikog broja bolesnika dovodi do brzog oporavka, tj. do brzog otklanjanja simptoma u smislu bolova i smanjene pokretljivosti.[45] Ipak, kod određenog broja bolesnika, bez obzira na tehnički uspješno izvedenu meniscektomiju i provedenu fizikalnu terapiju, spomenute tegobe perzistiraju. Takvo stanje poznato je pod nazivom postmeniscektalni sindrom, a najčešće se razvija nakon puknuća koja zahtijevaju odstranjenje velikog dijela ili gotovo cijelog meniska (subtotalna meniscektomija) i u takvim slučajevima indicirana je transplantacija meniska.[17,67] Prvu transplantaciju meniska učinili su Milachowski i Wirth 1984., a isti autori objavljuju i prve rezultate transplantacije meniska 1989. godine.[6,68] Tijekom sljedeća dva desetljeća transplantacija meniska se sve više izvodi, a objavljuju se i kliničke studije s duljim praćenjem.[6] Komplikacije zahvata transplantacije meniska iznose do 20%, a jedna od najčešćih je puknuće koje nastaje iz istih razloga kao i puknuće nativnog meniska.[67] Ukupno gledajući, postotak preživljenja presatka nakon 5 godina kreće se oko 80%, a nakon 10 godina nešto manje od 50%.[69] Treba spomenuti da desetogodišnje praćenje pacijenata nakon transplantacije meniska pokazuje povoljan učinak transplantacije meniska na usporavanje ili odgađanje razvoja OA koljena, zbog čega se indikacija za transplantaciju meniska proširuje i na asimptomatske bolesnike, poglavito one mlađe životne dobi.[67]

U Klinici za ortopediju na Šalati započet je program transplantacije meniska u Republici Hrvatskoj te je prva transplantacija meniska učinjena 2011. godine. Zahvat se rutinski izvodi te su dosadašnji rezultati usporedivi s rezultatima objavljenim u literaturi.[70]

Osim transplantacije meniska biološkim presatkom uzetim od donora, razvijeni su i presadci od sintetičkih materijala. Korištenje sintetskih presadaka indicirano je isključivo nakon ADM-a. Sintetski presadci za-

mjenjuju samo dio meniska, tj. oni se prišiju na ostatak nativnog meniska, zbog čega je nužno da su očuvani korijeni meniska.[71] Sintetski presadci djeluju kao nosači u koje urastaju stanice domaćina. Stanice domaćina potom stvaraju novo tkivo, tzv. fibrokartilaginozni matriks, koje je histološki slično tkivu meniska.[71] Sintetski presadci na ovaj način zapravo potiču regeneraciju tkiva meniska jer novonastalo tkivo u potpunosti preuzima funkciju meniska. Najpoznatija su dva takva sintetska presatka: kolagenski i poliuretanski.[71] Kod obaju nosača zabilježeni su uspješni rezultati u smislu smanjenja simptoma i poboljšanja funkcije koljena, no i dalje se izvještava o više od 30% neuspješnih rezultata, stoga su potrebne daljnje kliničke studije kako bi se donijeli definitivni zaključci o ovoj metodi.[71]

Rehabilitacija nakon operacijskog liječenja ozljeda meniska

Važan dio procesa liječenja ozljeda meniska obuhvaća postoperacijska rehabilitacija, a rehabilitacijski protokoli razlikuju se ovisno o vrsti operacijskog liječenja (ADM ili šivanje meniska).

ADM je minimalno invazivan zahvat, stoga rehabilitacija započinje nekoliko sati nakon operacije te se provodi gotovo bez ograničenja s obzirom na dopušteno opterećenje operirane noge i dozvoljeni opseg pokreta, a sve s ciljem što bržeg povratka svakodnevnim aktivnostima.

Kako je uz očuvanje punog opsega pokreta koljena i mišićne snage cilj rehabilitacije nakon artroskopskog šivanja meniska omogućiti i cijeljenje meniska, rehabilitacijski postupak uključuje postupno povećanje dozvoljenog opsega pokreta i opterećenja operiranog koljena, što rezultira duljim razdobljem oporavka nego nakon ADM-a. Ovdje je važno istaknuti da se iz toga razloga profesionalni sportaši, u slučaju puknuća meniska, češće odlučuju na djelomičnu meniscektomiju.[72]

Zaključak

Spoznaje o ulozi meniska u očuvanju hrskavice i stabilnosti koljena dovele su do velikog zaokreta u pristupu liječenju puknuća meniska. Suvremena stajališta utemeljena na dokazima o funkciji meniska kao zaštitnika koljena promiču ne samo što poštedniju meniscektomiju, nego očuvanje svakog, pa i najmanjeg dijela meniska. Osim zbog važnosti meniska u biomehanici koljenskog zgloba, pomak prema liječenju puknuća meniska šivanjem rezultat je i razvoja novih operativnih tehnika i implantata. ADM, premda efikasno i brzo rješava simptome ozljede meniska, dokazano ubrzava razvoj OA koljena. Stoga, traumatska puknuća meniska predstavljaju indikaciju za šivanje, posebno u dječjoj i adolescentnoj dobi, dok je prva linija liječenja degenerativnih ruptura meniska konzervativno liječenje. Postotak reoperacija nakon šivanja meniska još uvijek je nešto veći nego nakon ADM-a, no predviđanja su kako će razvoj novih tehnika stimulacije cijeljenja meniska te svladavanje krivulje učenja operatera smanjiti i postotak neuspješnih zahvata šivanja meniska. Kod meniscektomiranih bolesnika, poglavito mladih i simptomatskih, transplantacija meniska, humanog ili sintetičkog, pokazuje obećavajuće rezultate u smislu očuvanja zglobne hrskavice i usporavanja OA, no potrebne su dodatne kliničke studije kojima će se potvrditi dugoročna uspješnost ovih metoda.

LITERATURA

1. *Kim S, Bosque J, Meehan JP, Jamali A, Marder R.* Increase in outpatient knee arthroscopy in the United States: a comparison of National Surveys of Ambulatory Surgery, 1996 and 2006. J Bone Joint Surg Am 2011;93:994–1000.
2. *Tršek D, Hašpl M, Starčević D, Tabak T.* Current concept of the meniscal repair. Med Flumin 2015;51:154–74.
3. *Annandale T.* An Operation for Displaced Semilunar Cartilage. Br Med J 1885;1:779–779.
4. *Smillie IS.* The current pattern of internal derangements of the knee joint relative to the menisci. Clin Orthop Relat Res 1967;51:117–22.
5. *Fairbank TJ.* Knee joint changes after meniscectomy. J Bone Joint Surg Br 1948;30b:664–70.
6. *Di Matteo B, Moran CJ, Tarabella V i sur.* A history of meniscal surgery: from ancient times to the twenty-first century. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2016;24:1510–8.
7. *DeMaio M.* Giants of Orthopaedic Surgery: Masaki Watanabe MD. Clin Orthop Relat Res 2013;471:2442–8.
8. *Jackson RW.* A history of arthroscopy. Arthroscopy 2010;26: 91–103.
9. *Vrščak M.* Doc. dr. sc. Zvonimir Gjurić (1923–1955) – vrsni sportaš i traumatolog. Liječničke novine 2017;163:56–7.
10. *Seil R, Becker R.* Time for a paradigm change in meniscal repair: save the meniscus! Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2016;24:1421–3.
11. *Beaufils P, Pujol N.* Management of traumatic meniscal tear and degenerative meniscal lesions. Save the meniscus. Orthop Traumatol Surg Res 2017;103:237–44.
12. *Fox AJ, Bedi A, Rodeo SA.* The basic science of human knee menisci: structure, composition, and function. Sports Health 2012;4:340–51.
13. *Brindle T, Nyland J, Johnson DL.* The meniscus: review of basic principles with application to surgery and rehabilitation. J Athl Train 2001;36:160–9.
14. *Francavilla ML, Restrepo R, Zamora KW, Sarode V, Swirsky SM, Mintz D.* Meniscal pathology in children: differences and similarities with the adult meniscus. Pediatr Radiol 2014;44: 910–25.
15. *Arnoczky SP, Warren RF.* Microvasculature of the human meniscus. Am J Sports Med 1982;10:90–5.
16. *Arnoczky SP, Warren RF.* The microvasculature of the meniscus and its response to injury. An experimental study in the dog. Am J Sports Med 1983;11:131–41.
17. *Jelić M, Vlaić J, Josipović M, Serdar J.* Ozljede meniska. U: Pećina M, ur. Sportska medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2019, str. 155–72.

18. *Anderson AF.* The ISAKOS classification of meniscal tears. Int Soc Arthrosc Knee Sur Orthop Sport Med 2010:11–3.
19. *Laible C, Stein DA, Kiridly DN.* Meniscal repair. J Am Acad Orthop Surg 2013;21:204–13.
20. *Tafur M, Probyn L, Chahal J, White LM.* Diagnosing Meniscal Pathology and Understanding How to Evaluate a Postoperative Meniscus Based on the Operative Procedure. J Knee Surg 2018;31:166–83.
21. *Beaufils P, Becker R, Kopf S, Matthieu O, Pujol N.* The knee meniscus: management of traumatic tears and degenerative lesions. Eur Fed Nat Assoc Orthopaed Traumatol Open Rev 2017;2:195–203.
22. *Vaquero-Picado A, Rodríguez-Merchán EC.* Arthroscopic repair of the meniscus: Surgical management and clinical outcomes. Eur Fed Nat Assoc Orthopaed Traumatol Open Rev 2018;3:584–94.
23. *Feeley BT, Lau BC.* Biomechanics and clinical outcomes of partial meniscectomy. J Am Acad Orthop Surg 2018;26: 853–863.
24. *Papalia R, Vasta S, Franceschi F, D'Adamio S, Maffulli N, Denaro V.* Meniscal root tears: from basic science to ultimate surgery. Br Med Bull 2013;106:91–115.
25. *Pache S, Aman ZS, Kennedy M i sur.* Meniscal root tears: current concepts review. Arch Bone Jt Surg 2018;6:250–9.
26. *Sonnery-Cottet B, Conteduca J, Thaunat M, Gunepin FX, Seil R.* Hidden lesions of the posterior horn of the medial meniscus: a systematic arthroscopic exploration of the concealed portion of the knee. Am J Sports Med 2014;42:921–6.
27. *Keyhani S, Ahn JH, Verdonk R, Soleymanha M, Abbasian M.* Arthroscopic all-inside ramp lesion repair using the posterolateral transseptal portal view. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2017;25:454–8.
28. *Smith BE, Thacker D, Crewesmith A, Hall M.* Special tests for assessing meniscal tears within the knee: a systematic review and meta-analysis. Evid Based Med 2015;20:88–97.
29. *Konan S, Rayan F, Haddad FS.* Do physical diagnostic tests accurately detect meniscal tears? Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2009;17:806–11.
30. *Wadhwa V, Omar H, Coyner K, Khazzam M, Robertson W, Chhabra A.* ISAKOS classification of meniscal tears-illustration on 2D and 3D isotropic spin echo MR imaging. Eur J Radiol 2016;85:15–24.
31. *Nguyen JC, De Smet AA, Graf BK, Rosas HG.* MR imaging-based diagnosis and classification of meniscal tears. Radiographics 2014;34:981–99.
32. *De Smet AA.* How I Diagnose Meniscal Tears on Knee MRI. AJR Am J Roentgenol 2012;199:481–499.
33. *Li CA, Kim MK, Kim IH, Lee JH, Jang KY, Lee SY.* Correlation of histological examination of meniscus with MR images: focused on high signal intensity of the meniscus not caused by definite meniscal tear and impact on mr diagnosis of tears. Korean J Radiol 2013;14:935–45.
34. *Felisaz PF, Alessandrino F, Perelli S i sur.* Role of MRI in predicting meniscal tear reparability. Skeletal Radiol 2017; 46:1343–51.
35. *Tudor F, McDermott ID, Myers P.* Meniscal repair: a review of current practice. Orthop Trauma 2014;28:88–96.
36. *Dye SF, Vaupel GL, Dye CC.* Conscious neurosensory mapping of the internal structures of the human knee without intraarticular anesthesia. Am J Sports Med 1998;26:773–7.
37. *Jeong H-J, Lee S-H, Ko C-S.* Meniscectomy. Knee Surg Relat Res 2012;24:129–36.
38. *Thorlund JB, Hare KB, Lohmander LS.* Large increase in arthroscopic meniscus surgery in the middle-aged and older population in Denmark from 2000 to 2011. Acta Orthop 2014;85:287–92.
39. *Koh JL, Yi SJ, Ren Y, Zimmerman TA, Zhang L-Q.* Tibiofemoral contact mechanics with horizontal cleavage tear and resection of the medial meniscus in the human knee. J Bone Joint Surg Am 2016;98:1829–36.
40. *Persson F, Turkiewicz A, Bergkvist D, Neuman P, Englund M.* The risk of symptomatic knee osteoarthritis after arthroscopic meniscus repair vs partial meniscectomy vs the general population. Osteoarthritis Cartilage 2018;26:195–201.
41. *Louboutin H, Debarge R, Richou J i sur.* Osteoarthritis in patients with anterior cruciate ligament rupture: a review of risk factors. Knee 2009;16:239–44.
42. *Neyret P, Donell ST, Dejour H.* Results of partial meniscectomy related to the state of the anterior cruciate ligament. Review at 20 to 35 years. J Bone Joint Surg Br 1993;75:36–40.
43. *McDermott I, Amis A.* The consequences of meniscectomy. J Bone Joint Surg Br 2006;88:1549–56.
44. *Kurosawa H, Fukubayashi T, Nakajima H.* Load-bearing mode of the knee joint: physical behavior of the knee joint with or without menisci. Clin Orthop Relat Res 1980:283–90.
45. *Chatain F, Adeleine P, Chambat P, Neyret P.* A comparative study of medial versus lateral arthroscopic partial meniscectomy on stable knees: 10-year minimum follow-up. Arthroscopy 2003;19:842–9.
46. *Sonnery-Cottet B, Archbold P, Thaunat M, Carnesecchi O, Tostes M, Chambat P.* Rapid chondrolysis of the knee after partial lateral meniscectomy in professional athletes. Knee 2014;21:504–8.
47. *Charrois O, Ayral X, Beaufils P.* Rapid chondrolysis after arthroscopic external meniscectomy. Apropos of 4 cases. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot 1998;84:88–92.
48. *Eichinger M, Schocke M, Hoser C, Fink C, Mayr R, Rosenberger RE.* Changes in articular cartilage following arthroscopic partial medial meniscectomy. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2016;24:1440–7.
49. *Lau BC, Conway D, Mulvihill J, Zhang AL, Feeley BT.* Biomechanical consequences of meniscal tear, partial meniscectomy, and meniscal repair in the knee. J Bone Joint Surg 2018;6:e3.
50. *DeHaven KE.* Rationale for meniscus repair or excision. Clin Sports Med 1985;4:267–73.
51. *Seil R, VanGiffen N, Pape D.* Thirty years of arthroscopic meniscal suture: What's left to be done? Orthop Traumatol Surg Res 2009;95:85–96.
52. *Paxton ES, Stock MV, Brophy RH.* Meniscal repair versus partial meniscectomy: a systematic review comparing reoperation rates and clinical outcomes. Arthroscopy 2011;27: 1275–88.
53. *Bellisari G, Samora W, Klingele K.* Meniscus tears in children. Sports Medicine Arthrosc 2011;19:50–5.
54. *Woodmass JM, LaPrade RF, Sgaglione NA, Nakamura N, Krych AJ.* Meniscal repair: reconsidering indications, techniques, and biologic augmentation. J Bone Joint Surg Am 2017;99:1222–31.
55. *Uzun E, Misir A, Kizkapan TB, Ozcamdalli M, Akkurt S, Guney A.* Factors affecting the outcomes of arthroscopically

repaired traumatic vertical longitudinal medial meniscal tears. Orthop J Sports Med 2017;5:2325967117712448.
56. *Noyes FR, Barber-Westin SD.* Arthroscopic repair of meniscus tears extending into the avascular zone with or without anterior cruciate ligament reconstruction in patients 40 years of age and older. Arthroscopy 2000;16:822–9.
57. *Noyes FR, Barber-Westin SD.* Arthroscopic repair of meniscal tears extending into the avascular zone in patients younger than twenty years of age. Am J Sports Med 2002;30:589–600.
58. *Espejo-Reina A, Serrano-Fernandez JM, Martin-Castilla B, Estades-Rubio FJ, Briggs KK, Espejo-Baena A.* Outcomes after repair of chronic bucket-handle tears of medial meniscus. Arthroscopy 2014;30:492–6.
59. *Fillingham YA, Riboh JC, Erickson BJ, Bach BR Jr, Yanke AB.* Inside-Out Versus All-Inside Repair of Isolated Meniscal Tears: An Updated Systematic Review. Am J Sports Med 2017;45:234–42.
60. *Pujol N, Barbier O, Boisrenoult P, Beaufils P.* Amount of meniscal resection after failed meniscal repair. Am J Sports Med 2011;39:1648–52.
61. *Bedi A, Kelly NH, Baad M i sur.* Dynamic contact mechanics of the medial meniscus as a function of radial tear, repair, and partial meniscectomy. J Bone Joint Surg Am 2010;92:1398–408.
62. *Englund M, Guermazi A, Gale D i sur.* Incidental meniscal findings on knee MRI in middle-aged and elderly persons. N Engl J Med 2008;359:1108–15.
63. *Beaufils P, Becker R, Kopf S i sur.* Surgical management of degenerative meniscus lesions: the 2016 ESSKA meniscus consensus. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2017;25:335–46.
64. *LaPrade RF, Matheny LM, Moulton SG, James EW, Dean CS.* Posterior Meniscal Root Repairs: Outcomes of an Anatomic Transtibial Pull-Out Technique. Am J Sports Med 2017;45:884–91.
65. *Sonnery-Cottet B, Serra Cruz R, Vieira TD, Goes RA, Saithna A.* Ramp Lesions: An Unrecognized Posteromedial Instability? Clin Sports Medicine 2020;39:69–81.
66. *Alessio-Mazzola M, Lovisolo S, Capello AG i sur.* Management of ramp lesions of the knee: a systematic review of the literature. Musculoskelet Surg 2019;103:1–9.
67. *De Bruycker M, Verdonk PCM, Verdonk RC.* Meniscal allograft transplantation: a meta-analysis. J Soc Int Chir Orthopéd Traumatol 2017;3:33.
68. *Milachowski KA, Weismeier K, Wirth CJ.* Homologous meniscus transplantation: experimental and clinical results. Int Orthop 1989;13:1–11.
69. *Barber-Westin SD, Noyes FR.* Low-impact sports activities are feasible after meniscus transplantation: a systematic review. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2018;26:1950–8.
70. *Jelić M.* Transplantacija meniska – neobjavljeni rezultati.
71. *Pereira H, Fatih Cengiz I, Gomes S, i sur.* Meniscal allograft transplants and new scaffolding techniques. Eur Fed Nat Assoc Orthopaed Traumatol, Open Rev 2019;4:279–95.
72. *Wheatley WB, Krome J, Martin DF.* Rehabilitation programmes following arthroscopic meniscectomy in athletes. Sports Med 1996;21:447–56.

Vijest | News

Hrvatsko društvo umirovljenih liječnika
Hrvatskoga liječničkog zbora
HDUL HLZ

Pozivamo umirovljene liječnike da nam se pridruže!

- stručna predavanja
- druženje uz kavu
- izleti
- kulturne manifestacije
- pomoć potrebitim kolegama
- u pripremi IV. knjiga HDUL
- rješavanje naših problema

Pridruži se! Budi naš član!

Informacije i kontakti: zoricicletoja@gmail.com 091 7271041; kaiczvonimir@gmail.com 099 6460878;
mat.janec949.mm@gmail.com 091 5133793; brinarpeter@gmail.com 098 350108

Dr. sc. Ivka Zoričić-Letoja
Predsjednica HDUL HLZ

Liječ Vjesn 2021;143:63–77
https://doi.org/10.26800/LV-143-1-2-9

Pregled | Review

Novosti u etiopatogenezi, dijagnostici i liječenju bolesnika s degenerativnim promjenama intervertebralnog diska slabinskog dijela kralježnice

Novelties in etiopathogenesis, diagnosis and treatment of patients with lumbar intevrertebral disc degeneration

Simeon Grazio[1], Lovorka Grgurević[2,3], Darko Perović[4], Tea Schnurrer Luke Vrbanić[5], Zdenko Kovač[6], Boris Božić[7], Karlo Houra[8], Igor Borić[9], Dražen Kvesić[10], Ruđer Novak[3], Lejla Ferhatović Hamzić[3], Frane Grubišić[1], Tomislav Sajko[7], Robert Saftić[8], Stjepan Dokuzović[5], Krešimir Rotim[7]

[1] Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[2] Zavod za anatomiju „Drago Perović", Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska
[3] Centar za translacijska i klinička istraživanja, Odjel za proteomiku, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska
[4] Zavod za traumatologiju i ortopediju, Klinika za kirurgiju, KB Dubrava, Zagreb
[5] Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, KBC Rijeka, Rijeka
[6] Odjel za eksperimentalnu onkologiju i patofiziologiju, Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb
[7] Klinika za neurokirurgiju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[8] Specijalna bolnica Aksis, Zagreb
[9] Specijalna bolnica Sveta Katarina, Zabok
[10] Specijalna bolnica Arithera, Zagreb

Deskriptori
DEGENERATIVNE PROMJENE INTERVERTEBRALNOG DISKA – dijagnostički slikovni prikaz, etiologija, kirurgija, komplikacije, patofiziologija; KRIŽOBOLJA – etiologija, patofiziologija, liječenje; SLABINSKA KRALJEŽNICA – kirurgija; HERNIJA INTERVERTEBRALNOG DISKA – kirurgija, komplikacije; MAGNETSKA REZONANCIJA – metode; MINIMALNO INVAZIVNI KIRURŠKI ZAHVATI – metode; KATETERSKA ABLACIJA – metode; PROLOTERAPIJA – metode; TRANSPLANTACIJA MEZENHIMALNIH MATIČNIH STANICA; DISCEKTOMIJA – metode; POTPUNA ZAMJENA DISKA

SAŽETAK. Križobolja je jedan od najčešćih uzroka fizičke nesposobnosti, čije je najčešće izvorište degeneracija intervertebralnog diska. Nemogućnost točnog utvrđivanja potjecišta boli jest ograničavajući čimbenik u učinkovitijoj prevenciji i liječenju. Nova saznanja, napose u područjima genetike i analize proteina primjenom spektrometrije masa, bacaju novo svjetlo u razumijevanju etiopatogeneze degenerativne bolesti diska. Novim slikovnim metodama kao što je CEST magnetska rezonancija ili ADC magnetska rezonancija mogu se detektirati rane degenerativne promjene. Napredak je ostvaren glede razjašnjenja uloge fizičkog opterećenja, kao i tipa vježbi koje mogu imati utjecaj kako na razvoj tako i na liječenje bolesnika s degenerativnim promjenama diska. Na kraju, značajan napredak je ostvaren u kirurškom liječenju tih bolesnika, s naglaskom na minimalno invazivne tehnike. Ostali kirurški modaliteti liječenja su pokazali napredak koji ohrabruje, kao što su totalna zamjena diska i liječenje mezenhimalnim matičnim stanicama. Uz navedeno, i ostale novosti u dijagnostici i liječenju degenerativne bolesti vertebralnog diska raspravljene su u ovom članku.

Descriptors
INTERVERTEBRAL DISC DEGENERATION – complications, diagnostic imaging, etiology, physiopathology, surgery; LOW BACK PAIN – etiology, physiopathology, therapy; LUMBAR VERTEBRAE – surgery; INTERVERTEBRAL DISC DISPLACEMENT – complications, surgery; MAGNETIC RESONANCE IMAGING – methods; MINIMALLY INVASIVE SURGICAL PROCEDURES – methods; CATHETER ABLATION – methods; PROLOTHERAPY – methods; MESENCHYMAL STEM CELL TRANSPLANTATION; DISKECTOMY – methods; TOTAL DISC REPLACEMENT

SUMMARY. Low-back pain is one of the most common causes of physical disability, most often originating from intervertebral disc degeneration. Lack of pinpointing the exact source of pain is the limiting factor in more efficient prevention and treatment. New findings, especially in the fields of genetics and mass spectometry based protein analysis, shed a new light to the understanding of etiopathogenesis of disc degenerative disease. New imaging methods like chemical exchange saturation transfer (CEST)MRI or apparent diffusion coefficient (ADC)MRI can detect early degenerative changes. Advances have been made regarding elucidating the role of physical load, as well as the type of exercise that can have an impact on the development and treatment of patients with degenerative disc disease. Finally, a significant progress has been made in the surgical treatment ecouraging of these patients, with an emphasis on minimally invasive techniques. Other surgical modalities have also shown improvement, like total disc replacement and mesenchymal stem cells treatments. These, and other novelties in the diagnosis and treatment of degenerative disc disease of lumbar spine are discussed in this article.

Križobolja je jedan od najvećih zdravstvenih problema današnjice, prema epidemiološkim podatcima 60 do 85% pučanstva tijekom života doživi epizodu bolova u križima.[1] Prognoza liječenja akutne križobolje je povoljna, no recidivi su relativno česti te dio bolesnika razvije kroničnu bol u donjem dijelu leđa. Iako sveukupno mali postotak bolesnika s križoboljom razvije kroničnu bolest (5 – 10%), zbog visoke sveukupne prevalencije i incidencije križobolje kao takve oni predstavljaju značajan zdravstveni i socijalni problem. Naime, tegobe u leđima su vodeći uzrok dugotrajne nesposob-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-3407-0317
Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice,
Vinogradska 29, 10000 Zagreb, e-pošta: simeon.grazio@kbcsm.hr

Primljeno 24. srpnja 2020., prihvaćeno 15. listopada 2020.

nosti za rad i treći najčešći razlog ambulantnih posjeta.[2,3] Također, usporedba 155 različitih bolesti i stanja ukazuje na to da su troškovi liječenja križobolje i vratobolje drugi po redu u smislu porasta troškova liječenja u razdoblju od 1996. do 2013. godine.[4]

Etiologija kronične križobolje raznolika je i kompleksna, no najvažniji somatski uzrok križobolje jesu degenerativne promjene u području kralježnice, i to prvenstveno intervertebralnog diska (IVD). Iako niz desetljeća postoji putativna veza degenerativnih promjena IVD-a u slabinskom dijelu kralježnice i boli u tom području, dokazi njihove čvršće uzročno-posljedične povezanosti nisu tako davni, a primarno se odnose na istraživanja o dokazima primjenom lokalnih infiltracija kao i sofisticiranih slikovnih metoda da su degenerativne promjene IVD-a, uz promjene signala pokrovnih ploča kralježaka, značajno povezane s prisutnošću križobolje.[5] Napredak u dijagnostici degeneracije IVD-a je očit, ali terapijski pristupi su nažalost i dalje ograničeni. Glavni razlog neučinkovitosti terapije jest nemogućnost precizne identifikacije etiopatogeneze degenerativnih promjena kao uzroka glavnog simptoma – boli. Stoga u ovom radu iznosimo novije spoznaje o etiopatogenezi, slikovnim metodama te liječenju i rehabilitaciji bolesnika s degenerativnim promjenama IVD-a. Rad se temelji na simpoziju koji je, povodom obilježavanja Svjetskog dana kralježnice, održan 16. listopada 2019. u Preporodnoj dvorani Narodnog doma Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti (HAZU), u organizaciji Hrvatskoga vertebrološkog društva HLZ-a u suradnji s Klinikom za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju i Klinikom za neurokirurgiju KBC-a Sestre milosrdnice, te pod pokroviteljstvom Razreda za medicinske znanosti HAZU-a.

Etiopatogeneza degeneracije intervertebralnog diska

IVD je kompleksna anatomska struktura koja dobro podnosi kompresiju uzrokovanu težinom tijela te osigurava kretnje intervertebralnih segmenata, čime dakle ima potpornu ulogu i ulogu fleksibilnosti.[6] Središnji dio IVD-a, *nucleus pulposus* (NP), koji je kod mlade zdrave osobe visoko hidriran i na deformaciju plastičan, dominantno je građen od kolagena tipa II, elastinskih vlakana i proteoglikana uklopljenih u viskozni matriks. Periferni dio IVD-a, *annulus fibrosus* (AF), organiziran je u slojevima, a sastoji se od mreže kolagenih vlakana tipa 1 koja osiguravaju stabilnost jezgre IVD-a, hijalinih hrskavičnih ploča te fibroblasta s produženim citoplazmatskim izdancima koji su mezenhimalnog podrijetla[7]. Fibroblasti proizvode kolagen tipa II, hondroitin sulfat i proteoglikane te mogu biti izvor pluripotentnih matičnih stanica koje potom mogu diferencirati u adipocite, hondrocite, neurone, osteoblaste i endotelne stanice.

Degenerativne bolesti su najčešće bolesti povezane uz starenje i spadaju u raznoliku skupinu stanja u kojima je dominantno obilježje „postupno smanjenje reaktivnosti“, a mogući uzroci i mehanizmi bolesti ne čine „zaokruženu etiopatogenetsku sliku“.[8,9] Rastuće smanjenje reaktivnosti organa/funkcijskog sustava u degenerativnim bolestima slično je katabiotičkim učincima drugih kroničnih bolesti koje imaju jasnu etiopatogenezu (primjerice, tuberkuloza, infekcija HIV-om, itd.)[9]. Raščlanjivanjem obrazaca reagiranja na oscilatorne promjene endogenih fizioloških čimbenika u različitim stanjima utvrđena je pravilnost fiziološki korisnih (anabiotičkih), odnosno štetnih (katabiotičkih) učinaka. Za razliku od njih, u degenerativnim bolestima nisu još potpuno razjašnjeni mehanizmi podržavanja prevage katabiotičkih nad anabiotičkim procesima. Poznato je da blaga odstupanja od referentnih vrijednosti pojedinih čimbenika (primjerice glikemije, temperature, osmolalnosti, itd.) povećavaju funkcionalno-dinamičku sposobnost organa/funkcijskog sustava[9]. Dakle, stanovita manja odstupanja, odnosno smanjenja ili povećanja pojedinog čimbenika, djeluju anabiotički, dok veća odstupanja istih fizioloških čimbenika imaju katabiotičke učinke (gubitak biofizičkih svojstava, kataboličku reakciju, fibrozu, manjak energije, smrt stanica). Ta nelinearna pojava fiziološkoga hormetičkog reagiranja opisana je „krivuljom zrcalnog J“ (engl. „*mirror J curve*“), a prema dostupnim podatcima čini se da ona vrijedi kao opće pravilo za većinu fizioloških čimbenika[9]. Učinci vanjskih štetnih poticaja (opterećenje, prenaprezanja, nokse itd.) superponiraju se na temeljno nelinearnu fiziologiju, a naglim prekoračenjem fiziološke norme nastaju neposredni negativni učinci. Ipak, neki primjeri u kliničkim i animalnim modelima upućuju na to da se pod stanovitim uvjetima može potaknuti prevaga anabiotičkih učinaka.[10]

Iako se ti procesi odvijaju istovremeno, starenje i degenerativne promjene IVD-a dva su različita pojma. Starenjem se smanjuje gustoća stanica, a njihov se sastav pomiče od notohordalnih prema hondrocitima sličnoj populaciji, koja je manje djelotvorna u sintezi matriksa NP.[11] Središnji dio IVD-a u tom se procesu transformira od gotovo prozirnoga gela prema čvršćem hrskavičnom tkivu, što utječe na diferencijaciju, metabolizam, proliferaciju i preživljenje stanica.[10] Pritom razlikujemo replikativno starenje od stresom induciranoga prijevremenog starenja koje je povezano s akumuliranim genomskim i mitohondrijskim oštećenjima te s opuštanjem proupalnih citokina i metaloproteinaza matriksa (engl. *matrix metalloproteinase* – MMP).[12] Dakle, za razliku od starenja kao takvoga, u patofiziologiji degenerativnih promjena IVD značajnu ulogu ima prisutnost ili odsutnost tzv. upalnog stare-

nja (engl. *inflammaging*). U IVD-u koji stari fiziološki se javljaju regulatorni proteini poput metaloproteinaznog inhibitora – 3 (TIMP-3), faktora komplementa H (engl. *complement factor H* – CFH) i faktora komplementa I (engl. *complement factor I* – CFI). Analize tkiva degenerativnog IVD-a pokazala su neravnotežu proupalnih i protuupalnih molekula, sniženje regulatornih proteina uz porast C reaktivnog proteina (CRP) S100, ukazujući upravo na upalno stanje. U akutnoj i subakutnoj fazi križobolje može biti povišena vrijednost CRP-a kao sistemskog markera upale, a neka istraživanja pokazala su i pozitivnu korelaciju razine visokoosjetljivog (engl. *high sensitive*) CRP-a s jačinom boli.[13,14] Kao mogući regulatori akutnog oblika boli u križima identificirani su tumor-nekrotizirajući faktor alfa (TNFα), solubilni TNF1 receptor (sTNFR1) i interleukin-6 (IL-6). U nekim je istraživanjima pokazan porast ekspresije interleukina 8 (IL-8) u cerebrospinalnoj tekućini i tkivu IVD-a bolesnika s degeneracijom diska i kroničnom boli u donjem dijelu leđa, dok je blokiranje IL-8 u mišjem modelu degenerativno promijenjenog IVD-a reduciralo bol i biokemijske parametre povezane s degenerativnim promjenama[15]. Dakle, tijekom degeneracije intervertebralnog diska dolazi do upalnih procesa, uz pojačano lučenje proupalnih citokina, kao što su interleukini (IL)-1, IL-6, IL-8, Il-12, Il-17, čimbenik nekroze tumora – α (engl. *tumor necrosis factor – alpha* – TNF-α) te interferon – γ (engl. *interferon gamma* – IF-γ).[16]

Za održavanje homeostaze IVD-a važan je doprinos degradirajućih enzima koji reguliraju procesiranje matriksa[16]. Niz studija proučavao je degradaciju proteina matriksa detektiranjem i mjerenjem aktivnosti MMP1, MMP2, MMP3 i MMP9, tkivnih inhibitora metaloproteinaza 1 i 2 (engl. *tissue inhibitor of metalloproteinase* – TIMP1 i TIMP2), te dizintegrina (engl. *A Disintegrin And Metalloproteinases with Thrombospondin Motifs* – ADAMTS).[17,18] Djelovanjem ovih enzima razgrađuje se stanični matriks, smanjuje se stvaranje kolagena tipa II, uz pojačano stvaranje kolagena tipa I koji je fibrilarne građe. Uz to, smanjuje se i sinteza agrekana koji je najvažniji proteoglikan zadužen za održavanje koloidno-osmotskog tlaka, pa u matriksu IVD-a nastupa njegovo smanjenje, odnosno dolazi do gubitka vode i narušavanja tlaka.[10] Degenerativne promjene u AF uključuju promjene strukture u smislu delaminacije gredica i porasta radijalnih pukotina. Tako degradirani IVD gubi na visini, što remeti njegove funkcije, uključivo i promjene u prijenosu težine s posljedičnom mikronestabilnošću. U sljedećoj fazi nastupa njegova stabilizacija, koja se odvija u novonastalim nepovoljnim biomehaničkim okolnostima. Zadebljanje i oštećenje pokrovnih ploča kralježaka rezultira smanjenim dotokom hranjivih tvari, smanjenjem vitalnosti stanica, što doprinosi njegovoj daljnjoj degeneraciji.[19] Urastanjem krvnih žila i živaca te iritacijom i oštećenjem živčanih struktura nastupaju simptomi boli, trnjenja i/ili mišićne slabosti.[17] Promjene koje nastupaju u procesu starenja i degeneracije IVD-a uglavnom su ireverzibilne zbog slabe sposobnosti obnavljanja ovih tkiva. Ipak, u posljednje vrijeme nagovještа se određeni urođeni regeneracijski potencijal IVD-a, na što ukazuje prisutnost progenitornih stanica diska, ali njihova je uloga zasad nedovoljno razjašnjena.[20] Naime, nekoliko istraživanja je pokazalo da progenitori u IVD-u u *in vitro* uvjetima imaju svojstva mezenhimalnih stanica, no pritom *in vivo* nisu pronađeni odgovarajući specifični biljezi progenitorskih stanica. Nedavna istraživanja daju nadu u mogućnost pročišćavanja progenitorskih stanica, nakon detaljnih saznanja o obilježjima tih stanica kroz složenu ekspresijsku analizu kao što je sekvencioniranje RNK.[21]

Genski i proteinski biljezi degenerativnih promjena intervertebralnog diska

Populacijski temeljena i istraživanja na blizancima pokazala su da nasljedni čimbenici igraju vrlo važnu ulogu (čak ¾ sklonosti) u razvoju degeneracije IVD-a.[22] Genetska i genomska istraživanja otežana su činjenicom da je intervertebralni prostor teško dostupan pa je tkivo diska teško prikupiti. Provedeno je svega nekoliko studija, a dosadašnja istraživanja ekspresijskog profila uglavnom su ograničena na životinjske modele ili su se temeljila na *in vitro* istraživanjima.[23]

Više je gena kandidata koji bi mogli igrati ulogu u nastanku degeneracije IVD-a. Asocijacijskim studijama, odnosno istraživanjem polimorfizama pojedinačnih nukleotida (engl. *single nucleotide polymorphism*, SNP) otkriven je niz molekula koje bi mogle imati ulogu u razvoju degenerativnih promjena IVD-a. Među genima – kandidatima povezanima s degeneracijom IVD-a jesu npr. ACAN, gen koji kodira agrekan (nositelji kratkog alela imaju 1,54 puta viši rizik za degeneraciju IVD-a u odnosu na nositelje normalnog ili dugog alela), polimorfizam CILP (od engl. *cartilage intermediate layer protein*) (OR = 1,36, 95% CI: 1,18–1,55, P < 0.001), COL2A1 (Collagen type II, alpha 1) (varijanta rs2276454), GDF5 – polimorfizam rs143383 i rs143383, IL-1alfa (+889C/T) polimorfizam u bijelaca, rs1800587 u mladih djevojčica i s Modic promjenama, rs2856836, rs1304037, rs17561 i rs1800587 varijante IL1A gena s težinom degeneracije IVD-a i Modic promjenama), IL-6 (zamjena 15T/A u eksonu 5 s 4,4 puta višim rizikom, rs1800796 s 6,7 puta višim rizikom u djevojčica nositelja C alela u odnosu na nenositelje alela, rs1800797 (genotip CC) i rs1800795 (genotip CC) imaju povišeni i sniženi rizik za razvoj degeneracije IVD-a), THBS s (thrombospondin proteini) koji reguliraju razinu MMP-2 i MMP-9 (rs6422747 i

rs6422748) povezani s nastankom, ali ne i težinom degeneracije IVD-a, VDR (vitamin D receptor) (FokI mutacija i Apal polimorfizam su povezani s nižim rizikom). Neki noviji geni – kandidati na temelju istraživanja (*Genome-Wide Association Studies*) jesu PARK2 (metilacija) i CHST3.[24]

Alternativno, pristup ekspresijskog profiliranja koji uključuje analizu aktivnosti pojedinih gena prikladan je za određivanje čitavih skupina gena, primjerice funkcionalnih putova uključenih u razvoj bolesti[25,26]. Uz kodirajuće sljedove, čini se da i duge nekodirajuće RNA (lncRNA, prema engl. *long noncoding RNA*) veličine >200 nukleotida te mikroRNA (veličine <200 nukleotida) mogu na transkriptomskoj razini doprinositi degeneraciji diska.[27] Tako primjerice miRNA-143 potiče apoptozu stanica nukleusa pulposusa, a njena inhibicija ima zaštitni učinak.[28] Degeneracija IVD-a je povezana sa sniženim izražajem miRNA-21, a njen egzosomski prijenos u stanicama nukleusa pulposusa aktivira PI3K/Akt put, koči apoptozu i usporava degeneraciju diska.[29] Budući uspjeh genetskih ispitivanja bolesti IVD-a ovisit će o točnoj i pouzdanoj dijagnostici, istraživanjima i velikim replikacijskim studijama te proučavanju učinka okolišnih čimbenika. Međutim, kako se različiti uzroci ove bolesti jednako prezentiraju, postoji velika potreba za identifikacijom proteinskih biljega koji bi osigurali bolje razumijevanje patogeneze degenerativne bolesti IVD-a i doveli do kvalitetnijih dijagnostičkih i terapijskih rješenja.

Aminokiselinski sljedovi proteina povezani su s genima koji ih kodiraju te predstavljaju vezu između genetike i fiziologije stanice. Stoga je uz promjene na genskoj razini u razumijevanju fizioloških i patofizioloških promjena organizma osobito važna identifikacija i kvantifikacija proteina. Ključna tehnika u sveobuhvatnoj proteomskoj analizi jest masena spektrometrija, koja je gotovo u potpunosti istisnula iz upotrebe klasično kemijsko ili enzimsko sekvenciranje pojedinačnih proteina.[30] Iz male količine uzorka ova tehnologija omogućuje pouzdanu identifikaciju i kvantifikaciju proteina, što je osobito značajno za analizu IVD-a kod kojega je uzorak često vrlo teško dostupan.[31]

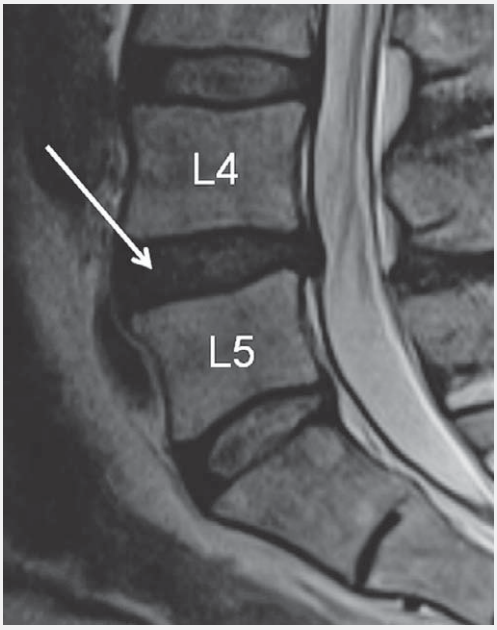
Novi pristup dijagnoze bolesti IVD-a često se temelji upravo na proteomskim analizama koje mogu biti važne za razvoj alternativnih terapijskih pristupa kojima bi se spriječila degeneracija IVD-a. Tako su primjerice Babu i suradnici napravili proteinsku mapu degeneriranog diska, uz praćenje specifičnih kvantitativnih promjena, pri čemu su odvojeno analizirani proteini AF i NP. Iz AF je izolirano 759, a iz NP 692 proteina. Među identificiranim proteinima, čak 73 u AF i 57 u NP bilo je različito izraženo u tkivu degeneriranog diska u odnosu na zdravi disk. Iz dobivenih rezultata moguće je razlučiti signalne putove uključene u patofiziološki mehanizam degenerativne promjene diska.[32] U degenerativno promijenjenom AF pokazana je prekomjerna ekspresija kolagena tipa IV u, što može biti uključeno u mehanizam degeneracije IVD-a. U istraživanju Rajasekarana i sur. napravljena je analiza IVD-a primjenom metode masene spektrometrije u tri eksperimentalne skupine.[35] Uspoređeni su pacijenti kojima je dijagnosticirana klinička smrt u dobi između 20 i 40 godina (IVD bez vidljivih promjena), pacijenti u kojih se pratio utjecaj starenja (klinička smrt u dobi između 50 i 70 godina) i pacijenti koji su operirani zbog degenerativne promjene IVD-a.[33] Identificirano je više od 400 proteina u svakoj navedenoj grupi, od čega su 84 proteina bila zajednička za sve grupe, a uglavnom su bili funkcionalno uključeni u strukturne i metaboličke procese reflektirajući njihovu ulogu u održavanju homeostaze IVD-a. U pacijenata sa zdravim IVD-om identificirani su proteini matriksa, fiziološki metabolički putevi, uz nedostatak upalnih markera. U grupi starenja IVD-a pojavljuju se prvi biljezi upale kao što su imunoglobulini i komponente komplementa, koje su „uravnotežene" regulatornim proteinima, dok je u grupi degenerativnih promjena IVD-a nađen porast izražaja proteina uključenih u aktivaciju komponenti komplementa, katabolizam, apoptozu, oksidativni stres, obrambeni odgovor na bakterije i gljivice, ukazujući na to da je upalna podloga kod starenja IVD-a važan patološki mehanizam degenerativnih promjena.

Proteomskom analizom cerebrospinalnog likvora u osoba koje imaju bolove zbog degenerativnih promjena IVD-a i u onih bez takvoga bolnog podražaja identificirano je 88 proteina, od kojih je njih 27 bilo različito izraženo u ovim dvjema skupinama[34]. Među proteinima koji su bili povezani uz upalnu i bolnu degeneraciju IVD-a ističe se cistatin C, biljeg upale koji je povezan i uz praćenje funkcija bubrega.[35] S druge strane, hemopeksin, protein čiji izražaj raste nakon ozljede perifernih živaca, ističe se među razlikovnim proteinima između degeneracije IVD-a s kroničnom boli u leđima i s oštećenjem živca.[36] Također, u cilju identifikacije promjena u proteinskoj ekspresiji u pacijenata s hernijom IVD-a rađena su proteomska istraživanja u zdravih dobrovoljaca i u pacijenata s kliničkom slikom lumboishijalgije te je u potonjih uočen porast ekspresije apolipoproteina L1 i dvaju albuminskih prekursora, uz sniženje apolipoproteina M, teranektina i imunoglobulinskoga lakog lanca koji mogu eventualno poslužiti upravo kao biljezi hernije IVD-a.[37]

Dakle, temeljnim istraživanjima dosad je utvrđen niz promjena na biokemijskom i staničnom nivou, a posebno su zanimljivi razlikovni proteini specifični za upalno starenje IVD-a i posljedičnu diskogenu bol. Takvim istraživanjima otkriven je niz zanimljivih kandidata, no pravi izazov izdvajanja onih koji bi mogli poslužiti kao valjani biljezi u kliničkoj praksi i/ili kao novi terapijski targeti tek je pred nama.

Mogućnosti suvremenih slikovnih metoda u prikazu degenerativnih promjena intervertebralnog diska

Svjedoci smo značajnog napretka u oslikavanju kralježnice koji je doveo do poboljšanja razumijevanja anatomije i fiziologije IVD-a. Napredne tehnike oslikavanja rasvjetljavaju temeljne spoznaje uloge IVD-a i omogućuju uvid u specifične kemijske, fiziološke i mehaničke promjene diska koje se javljaju s njegovom degeneracijom. Neke od naprednih tehnika oslikavanja već se koriste u kliničkoj evaluaciji degeneracije IVD-a, ali i u intervencijskim procedurama kod liječenja problema IVD-a. Oslikavanje magnetskom rezonancijom (MR) široko je korištena dijagnostička metoda koja omogućava otkrivanje bolesti IVD-a, ali i pouzdano stupnjevanje degeneracije koristeći brojne prednosti metode, a to su: izostanak ionizirajućeg zračenja pri pregledu, mogućnost multiplanarnog prikaza, odlična prostorna i kontrastna rezolucija u prikazu mekotkivnih struktura te precizna lokalizacija promjena u disku[38]. Upotreba T1 i T2 sekvenci snimanja u različitim ravninama tijela predstavljaju dijagnostički standard, a *Modic* promjene na temelju MR-a značajno su povezane s degeneracijom IVD-a i prisutnošću križobolje.[39]



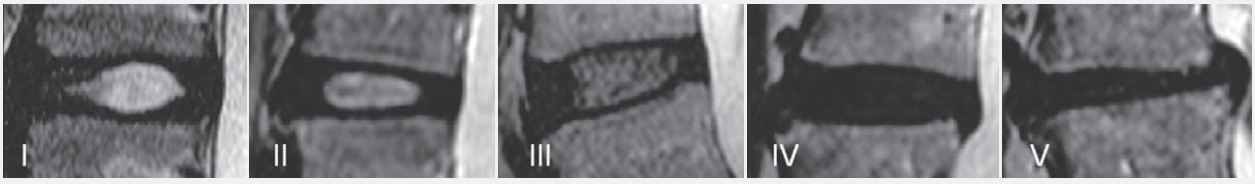
Slika 1. MR slika lumbalne kralježnice u sagitalnoj ravnini i T2 mjerenom vremenu pokazuje degeneraciju intervertebralnog diska (strjelica) u smislu inhomogenog signala diska koji je nižeg intenziteta, uz gubitak granice između nukleusa pulpozusa i anulusa fibrozusa.

Figure 1. MRI of lumbar spine in sagittal plane and T2-weighted time shows intervertebral disc degeneration (arrow) in terms of inhomogenous signal of low intensity, and loss of distinction between nucle us pulposus and annulus fibrosus.

Znak degeneracije IVD-a je gubitak signala IVD-a na slikama T2 sekvence snimanja te posljedično sužene širine pripadajućega intervertebralnog prostora (slika 1.). Najpoznatija klasifikacija stupnjevanja degeneracije IVD-a kod standardnog MR snimanja jest ona Pfirrmanna i suradnika[40]. Kod nje se koristi morfološki prikaz diska na slikama MR-a (T2 – sagitalni presjeci), na temelju strukture (homogenosti i izgleda na sivoj skali), mogućnosti razlučivanja nukleusa puplozusa i anulusa fibrozusa, intenziteta signala te širine intervertebralnog prostora (slika 2.).[40]

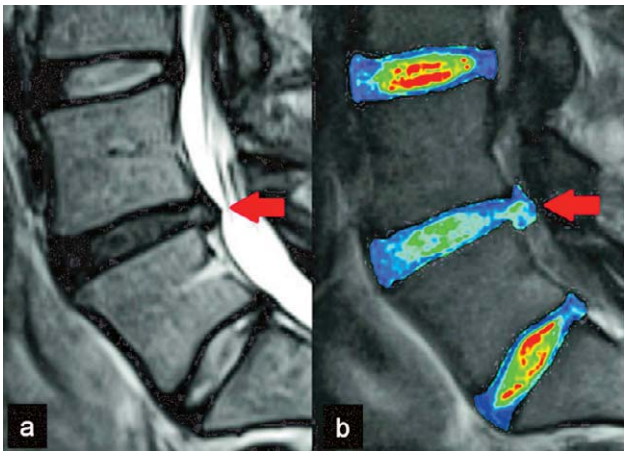
No, danas se zna da rane degenerativne promjene mogu postojati i prije takvih promjena, a one se ne mogu analizirati na standardnim MR sekvencama. Nedostatak današnjih standardnih MR protokola jest ograničenje u razlikovanju granice između NPi AF, ali i nemogućnost vizualizacije biomehanički važnih struktura diska. Naime, smatra se da je gubitak fibrilarne orijentacije unutarnjeg dijela anulusa jedan od najranijih znakova degeneracije diska.[38]

Novija metoda je biokemijsko oslikavanje diska MR tehnikom T2 mapiranja, što omogućava kvantitativno mjerenje strukturalnih promjena u disku, jer je visoko osjetljiva na promjene u sadržaju vode i kolagena. Kvantificirajući količinu vode i kolagena u IVD-u može se klasificirati degenerativna promjena IVD-a, a kvantifikacija se može izražavati brojčano ili u boji, pri čemu boja na slici korelira s vrijednostima indeksa signala na skali boja (slika 3. i slika 4.). Novi klasifikacijski sustav degenerativne bolesti diska temeljen na T2-mapiranju i njegova klinička primjena ohrabruje u identificiranju degenerativnih promjena ranije nego



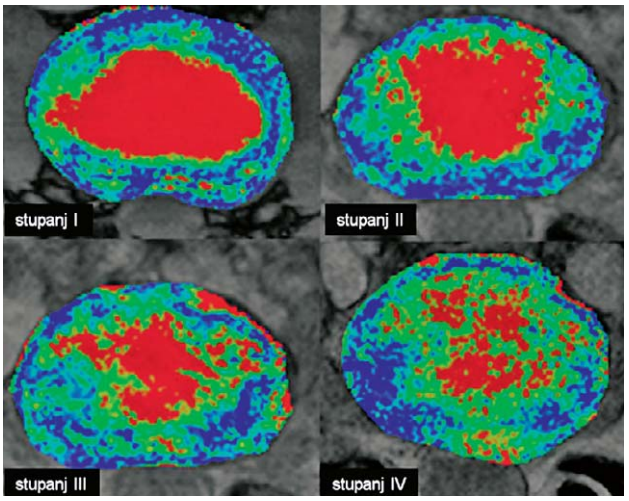
Slika 2. MR slika intervertebralnog diska pokazuje njegov izgled u različitim stupnjevima degeneracije (prema Pfirrmannu i sur.).

Figure 2. MRI of intervertebral disc showing its appearance in different grades of the degeneration (according to Pfirrmann et al.)



Slika 3. a) MR slika lumbalne kralježnice u sagitalnoj ravnini i T2 mjerenom vremenu pokazuje degenerativno promijenjeni intervertebralni disk (strjelica). b) MR slika lumbalne kralježnice u sagitalnoj ravnini i tehnici T2 mapiranja pokazuje degenerativno promijenjeni intervertebralni disk (strjelica) s promijenjenim T2 indeksima u odnosu na dva susjedna diska.

Figure 3. a) MRI of lumbar spine in sagittal plane and T2-weighted time showing degenerative changes of intervertebral disc (arrow). b) MRI of lumbar spine in sagittal plane and T2 mapping technique showing degenerative changes of intervertebral disc (arrow) with changes of T2 indices in comparison to two neighbouring discs.



Slika 4. MR slika IVD-a u transverzalnoj ravnini i tehnici T2 mapiranja pokazuje stupnjeve degeneracije IVD-a u smislu promjene sadržaja vode u nukleusu puplozusu (promjena količine crvene boje u području diska).

Figure 4. MRI in transversal plane and T2 mapping technique showing grades of degeneration in terms of changed content of water in nucleus pulposus (changes in amounts of red color in disc area).

drugim metodama. Nedostatak metode je u potrebi postizavanja dovoljno visoke rezolucije slike, a za što je neophodno nešto duže trajanje pregleda koji je ograničen na MR uređaje visoke jakosti magnetskog polja.[41,42]

Među napredne tehnike oslikavanja IVD-a spada i difuzijsko oslikavanje s mjerenjem difuzijskog koeficijenta (engl. *Apparent Diffusion Coefficient* – ADC), koje je temeljeno na mjerenju gubitka difuzije molekula vode u degenerativno promijenjenom IVD-u. MR studije s upotrebom metaboličkog *"tracera"* te T1rho tehnika snimanja koja prikazuje promjene u sadržaju molekula proteoglikana i molekula vode, osim što zahtijevaju uređaje visoke jakosti magnetskog polja, još nemaju čvrstu potvrdu za široku kliničku primjenu.[38,43,44]

Utjecaj fizičkog opterećenja i medicinskih vježbi na degenerativne promjene intervertebralnog diska

Primarna funkcija IVD-a jest stabilnost i mobilnost kralježnice. U degenerativno promijenjenom IVD-u, kad se hidrostatski tlak u NP-u smanji prilikom opterećenja dolazi do smičnog opterećenja koje kaskadom promjena remodelira NP prema fibroznom tkivu, što rezultira gubitkom sposobnosti IVD-a stabilizacije vertebralnoga dinamičkog segmenta.[45]

Iako nema pouzdanog kliničkog testa kojim bi se mogla precizno odrediti lokacija i narav oštećenja IVD-a u pojedinog pacijenta temeljem rezultata više istraživanja, postoje saznanja o povezanosti patoloških promjena IVD-a i simptoma. Ako je mjesto boli stražnja strana AF-a (radijalna fisura) simptomi se pojačavaju kod fleksije kralježnice, a bol je izražena zbog istezanja stražnjeg dijela AF-a u potpunoj fleksiji i u aksijalnoj rotaciji. U slučaju da postoje mikrofrakture plohe dotičnog trupa kralješka (*Modic* I, II, III) tada se bol pojačava na opterećenje i vježbu.[46] U individualno osmišljenim rehabilitacijskim protokolima trebalo bi uzeti u obzir navedene različite obrasce boli. Primjerice, u slučaju radijalne fisure AF-a preporučuje se kontrolirana mobilizacija u smjeru pokreta koji smanjuje bol, a kad se stvori ožiljak na AF-u, tad se prelazi na lagano istezanje u smjeru bolnog pokreta s ciljem remodeliranja fibroznog tkiva ožiljka.[46]

Zanimljive su promjene IVD-a koje se događaju kod smanjenog opterećenja, kao što je bestežinsko stanje. U astronauta tijekom boravka u bestežinskom stanju dolazi do pojačanog nakupljanja vode u IVD-u te je po povratku na Zemlju nužno izbjegavati aktivnosti koje uključuju fleksiju kralježnice, te se provode vježbe postupnoga aksijalnog opterećenja s ciljem smanjenja hiperhidracije IVD-a.[47] Osim toga, produžen boravak astronauta u mikrogravitacijskome polju dovodi do disfunkcija vertebralnog dinamičkog segmenta, često se javlja bol (43% astronauta navodi da imaju križobolju) i ukočenost te smanjena fiziološka lumbalna lordoza.[48,49] Također, u astronauta je nađeno da imaju 2,8 puta veću učestalost spondilolisteze u odnosu na kontrolnu grupu.[48,49] U animalnom modelu biomehanička svojstva mišjih IVD-ova u mikrogravitaciji se značaj-

no mijenjaju u lumbalnom, ali ne u repnom dijelu kralježnice.[50] Pri hipergravitacijama (s dodatnim G silama) u avijaciji nađeno je ubrzavanje degeneracija IVD-a vratne kralježnice u pilota.[51] U animalnom modelu produžene hipergravitacije u IVD-u *de novo* se inducira izražaj metaloproteinaza MMP-1 i MMP-3 te njihova inhibitora TIMP-1, a istodobno je povećana prevalencija apoptoze stanica.[52]

Nadalje, pojedine profesije povezane s teškim fizičkim radom ili sedentarnim načinom života imaju povišeni rizik za razvoj degenerativnih promjena IVD-a, no ako se te osobe bave bilo kojom fizičkom aktivnosti srednjeg intenziteta, takve degenerativne promjene su manje izražene.[45] Brojne studije na eksperimentalnim životinjama i na ljudima preporučuju neke tipove opterećenja koji su bolji i „zdraviji" za IVD. Fizičko vježbanje u štakorskome modelu potiče regeneraciju IVD-a, a pozitivni učinak ovisi o „anatomskoj lokalizaciji i tkivnim karakteristikama u primijenjenim pokusnim uvjetima".[53] Cochrane raščlamba 32 studije s 2628 bolesnika utvrdila je da su kontrolirane motoričke vježbe „vjerojatno učinkovitije" u odnosu na druge postupke liječenja boli u donjem dijelu leđa.[54] Metaanaliza 53 studije s 4717 bolesnika upućuje na „jaki dokaz da su stabilizacijske vježbe dugoročno učinkovitije od bilo kojeg drugog oblika vježbi".[55] U preglednom radu Belavy i sur. načelno se preporučuje dinamičko opterećenje, dok se statičko opterećenje, imobilizacija i vježbe velikih opterećenja smatraju štetnima za IVD, odnosno povisuju rizik za razvoj ili pogoršanje degenerativnih promjena IVD-a. Što se tiče smjera opterećenja, u istom se preglednom radu preporučuje opterećenje silama tlaka (aksijalnim silama) za koje je IVD prilagođen, dok su vježbe povećanog opsega pokreta, vježbe koje zahtijevaju torziju pojedinih segmenata kralježnice i fleksija s kompresijom one koje treba izbjegavati. Osim toga, preferira se opterećenje niske frekvencije i brzine, a brze vježbe, vježbe s velikim opterećenjima i nagla opterećenja su ono što treba izbjegavati.[45] Što se tiče trajanja vježbi, obrazac *vježba – odmor – vježba* više se preporučuje od vježbanja u jednom ciklusu bez odmora, jer je poznato da takav način vježbanja omogućuje bolju hidraciju i prehranu IVD-a.[45,56]

Opterećenje od 0,2–0,8 mPa generira intradiskalni tlak od 0,3–1,2 mPa i smatra se da je to optimalno opterećenje za IVD. Dakle, tijekom mirnog stajanja, hodanja i laganog trčanja razvijaju se sile unutar navedenoga fiziološkog raspona, dok na primjer pretklon prema naprijed, nošenje tereta od 20 kg i više te neke sjedeće pozicije, kao i eksplozivne vježbe i vježbe velikih opterećenja povećavaju tlak u IVD-u preko dozvoljenih granica.

Kad govorimo o sportskim aktivnostima, napose u elitnih sportaša u nekim su sportovima češće ozljede torakalnog i lumbalnog IVD-a. Glavni razlog promjena, odnosno oštećenja IVD-a kod dugotrajnog i intenzivnog vježbanja, primjerice kod veslanja, podizanja utega i gimnastike su repetitivna opterećenja, dok su u jahanju i odbojci to nepredviđene repetitivne sile jakih udaraca. Iako se ranije smatralo da u profesionalnih plivača ima manje degenerativnih promjena IVD-a, novija studija Hangai i sur. pokazala je višu stopu degeneracije IVD-a u tih sportaša ako se usporede s profesionalnim košarkašima, nogometašima i trkačima.[57] U studiji Kaneoka i sur. također je pokazana viša stopa degeneracije IVD-a u elitnih plivača u usporedbi s rekreacijskim plivačima.[58]

Postavlja se pitanje je li realno očekivati da se vježbom može "osnažiti" degenerativno promijenjen IVD. Istraživanje Gawrija i sur. provedeno na eksperimentalnom animalnom modelu ukazuje na važnost niskofrekventnoga dinamičkog opterećenja IVD-a. Glavni rezultat takve regeneracije IVD-a može biti posredovan restauracijom proteoglikana NP i sinteze kolagena tipa II, čime se obnavljaju hidracija ekstracelularnog matriksa i vlačna svojstva kolagena. Time se ostvaruje obnavljanje homeostaze tkiva IVD-a kod početnih, odnosno blagih degenerativnih promjena.[59] No, u slučajevima uznapredovalih degenerativnih promjena IVD-a, kad su strukturne i biomehaničke deterioracije ireverzibilne, ne možemo očekivati regeneraciju IVD-a vježbanjem. U tim slučajevima opterećenje treba prilagoditi težini degenerativnih promjena, implementacijom "zdravog" vježbanja u aktivnosti svakodnevnoga života.[59]

Općenito, što se tiče pojedinih metoda vježbanja, za niti jednu od njih ne može se reći da je superiornija u odnosu na ostale, već se vježbanje mora individualno prilagoditi. Vježbanje za osobe s kroničnom križoboljom uzrokovanom degenerativnim promjenama uključuju, iako nisu ograničene na to: hodanje, aerobne vježbe, vježbe istezanja, pilates, jogu, Tai Chi, Alexander tehniku, vježbe usmjerene na izbjegavanje pokreta koji pojačavaju simptome, vježbe snaženja mišića stabilizatora trupa, funkcionalnu restauraciju pokreta s postupnim povećanjem otpora, a sve inkorporirano u multidisciplinarni pristup i interdisciplinarne rehabilitacijske algoritme.[60,61,62]

Dakle, prema načelima odnosa nelinearnog zrcalnog-J odnosa anabiotičkih i katabiotičkih procesa navedeni rezultati su predvidljivi i u skladu s hormetičkim učincima dijela opterećenja tijekom vježbi (blaga odstupanja). [63] Treba imati na umu da postignuti i kvantificirani ishodi u velikoj mjeri ovise o ulaznim, teško kontroliranim uvjetima u kompleksnome modelu (homogenost opterećenja i skupina, varijabilnost provođenja ispitivanja, itd.), ali su unatoč toj varijabilnosti nađeni povoljni učinci u određenim skupinama bolesnika.

Minimalno invazivne intradiskalne intervencije

Metode anuloplastike

Glavni simptom degenerativno promijenjenog IVD-a jest bol. Koncept diskogene boli prvi put je uveden 1947. godine, a Crock je 1970. prvi proučavao njegov mehanizam te uveo termin *internal disc disruption* (IDD) za fisure ili rascjep AF-a, što rezultira kroničnom križoboljom koja se može isprovocirati i reproducirati diskografijom.[64] Otkriće sinuvertebralnih živaca u stražnjem dijelu AF-a kao izvorišta diskogene boli temelj je razvoja metoda anuloplastike, čiji je glavna svrha primjene lokalno suzbijanje boli. Anuloplastika je termalna intervencija u kojoj se toplina dovodi do stražnjeg dijela anulusa i time koaguliraju završetci sinuvertebralnih živaca i denervira IVD. Danas je dostupno nekoliko metoda anuloplastike, a u široj kliničkoj upotrebi su dvije metode, koje su stoga i najbolje istražene: intradiskalna elektrotermalna terapija (IDET) i biakuplastika.

Primjenom IDET-a perkutano se, putem igle, plasira žica na spoj nukleusa i stražnjeg anulusa IVD-a i zagrije na oko 90°C u području dorzalnog dijela AF-a, što tehnički može biti vrlo zahtjevno. Metoda je uvedena u kliničku praksu krajem devedesetih godina prošlog stoljeća i od tada je objavljen velik broj opservacijskih i prospektivnih studija s vrlo različitim rezultatima. Objavljene su samo dvije randomizirane kontrolirane studije. U prvoj studiji u kojoj je bilo evaluiran učinak metode na ukupno 64 bolesnika s diskografski potvrđenom diskogenom križoboljom nađeno je smanjenje intenziteta križobolje za više od 50% u 40% bolesnika.[65] Druga studija je pokazala negativan rezultat i nije potvrdila rezultate prve studije. Autori su ustvrdili da IDET nije bolji od placeba u liječenju diskogene križobolje.[66] Zbog navedenoga, ali i određenih komplikacija, IDET se u kliničkoj praksi vrlo rijetko koristi i ustupio je mjesto biakuplastici. Biakuplastika se temelji na radiofrekventnoj neuroablaciji stražnjeg dijela AF-a, a radi se primjenom dviju vodom hlađenih elektroda. U stražnjem dijelu AF-a postiže se nešto niža temperatura nego kod IDET-a, te iznosi 65–70°C, a nisu zabilježene komplikacije povezane sa samom procedurom. Randomizirana kontrolirana studija na 59 bolesnika s kroničnom diskogenom križoboljom biakuplastike pokazala je da je u razdoblju praćenja do 6 mjeseci metoda u odnosu na „*sham*" grupu pokazala značajan učinak u smislu smanjenja intenziteta boli (P=0.006), ali i fizičke funkcije (P=0.029) i stupnja nesposobnosti (P=0.037).[69] U praćenju do 12 mjeseci nađeno je značajno poboljšanje glede fizičke funkcije i boli, dok je u 20 bolesnika koji su bili u „*sham*" grupi provedeno liječenje biakuplastikom i praćeni su kroz 6 mjeseci, a rezultati su također bili pozitivni i nisu bili statistički različiti od onih u originalno liječenih tom metodom.[68] U recentnijem radu kod bolesnika s kroničnom diskogenom križoboljom, koji su bili praćeni do 12 mjeseci, primijenjena je biakuplastika plus 6 mjeseci konzervativnog liječenja ili samo konzervativno liječenje, a potonja grupa je mogla biti podvrgnuta liječenju biakuplastikom sa 6 mjeseci konzervativnog liječenja i praćenja.[69] Rezultati za prvu grupu pokazali su statistički značajno smanjenje u intenzitetu boli (smanjenje od 2,2 na VAS ljestvici 0–10) u složenim funkcionalnim parametrima i kvaliteti života, s tim da su slični rezultati postignuti i u „*cross-over*" grupi ispitanika.[70] Prema podatcima iz kliničkih studija biakuplastika je metoda koja može biti učinkovita u liječenju diskogene križobolje, bez zabilježenih komplikacija, ali je u tom smislu potrebno još kvalitetnih studija.

Metode nukleoplastike

Metode nukleoplastike su intradiskalne intervencije namijenjene liječenju radikularnih bolova uzrokovanih protruzijom IVD-a, a temelje se na načelu redukcije tkiva NP-a, što smanjuje intradiskalni tlak te posljedično i protruziju. Indikacije za ovu metodu liječenja su dorzalne hernijacije IVD-a unutar AF-a ili ispod stražnjega uzdužnog ligamenta (engl. *contained disc protrusion*). U ove metode spadaju: koblacija, perkutana laserska dekompresija diska (PLDD), intradiskalna injekcija geliranoga etilnog alkohola (*Discogel*), intradiskalna aplikacija ozona i druge. Biomehanički učinak različitih tehnika nukleoplastike na IVD je sličan, bez obzira na fizikalno ili kemijsko sredstvo koje se primjenjuje (električna energija, toplinska energija, etilni alkohol, ozon). PLDD je metoda u kojoj koristimo diodni laser jačine 1000 J, snage 12 W i valne duljine 980 nm. Konačni rezultat je dekompresijski učinak – centralna vaporizacija nukleusa pulpozusa te denaturacija proteina uslijed porasta temperature, što za posljedicu ima smanjenje intradiskalnog tlaka.[71]

Za liječenje križobolje s izvorištem u degenerativnim promjenama IVD-a koristi se intradiskalna injekcija nekih nebioloških tvari. Takva vrsta terapije se naziva proloterapija, a cilj je smanjenje boli i poboljšanje cijeljenja tkiva. Tvari koje se koriste u proloterapiji načelno se mogu podijeliti na osmotske agense, iritante i kemotaktične agense. U proloterapiji se najčešće koristi desktroza, jer se pokazala kao idealan proliferant, topljiv u vodi i može se sigurno aplicirati na više mjesta.[71] U studijama starijeg datuma rezultati ukazuju na pozitivan učinak primjene hipertonične desktroze u liječenju diskogene boli, ali se radi o studijama niske razine kvalitete.[72,73] Osim toga, ocjenu učinka dodatno otežava činjenica da u nekima od njih nije bila injicirana samo hipertonična desktroza, već njezina mješavina s glukozaminom/kondroitinom i dimetil-sulfoksidom.[72]

Metilensko modrilo je neurolitički agens, direktni inhibitor dušičnog oksida, a ovaj je pak važan u upal-

nom procesu koji je s patofiziološkog stanovišta prisutan kod diskogene boli. Prve studije o intradiskalnoj injekciji metilenskog modrila u liječenju diskogene križobolje objavljene su sredinom prvog desetljeća 21. stoljeća. U prospektivnoj studiji Peng i sur. su pokazali vrlo dobre rezultate primjenom te metode, što su ponovili i u kasnijoj randomiziranoj kontroliranoj studiji.[74,75] Nažalost, drugi autori nisu uspjeli replicirati tako dobre rezultate.[76] Recentna metaanaliza pet studija pokazala je učinkovitost te metode u smanjenju boli i poboljšanju funkcionalne sposobnosti na razini značajnosti $p<0,05$, ali su autori zaključili da je za ocjenu kliničke dobrobiti potrebno provesti detaljnija istraživanja na većim uzrocima ispitanika.[77] Stoga, premda obećavajuća, metoda intradiskalnih injekcija metilenskim modrilom još nije ušla u širu u kliničku praksu.

Zaključno, neke od navedenih minimalno invazivnih intradiskalnih intervencija pomažu u smanjenju diskogene boli, ali su potrebni značajniji dokazi kako bismo preporučili širu primjenu tih metoda liječenja.[78]

Uloga i mjesto regenerativne medicine u degenerativnim promjenama intervertebralnog diska

Kad govorimo o regenerativnoj medicini kod diskogene boli najčešće mislimo na ortobiologike, biološke tvari koje imaju pozitivan učinak u smislu poboljšanja procesa regeneracije i reparacije tkiva, moduliranja upalnih procesa, pojačanog lučenja čimbenika rasta i privlačenja mezenhimalnih matičnih stanica (engl. *mesenchymial stem cells* – MSC), što stvara uvjete za poboljšano cijeljenje i smanjenje boli.[79] U grupu regenerativnih metoda prvenstveno spadaju plazma bogata trombocitima (engl. *platelet-rich plasma* – PRP) i MSC.[80]

PRP je autologni koncentrat trombocita, koji se dobiva centrifugiranjem pune krvi. *In vitro* studije su pokazale da se uz PRP smanjuje koncentracija nekih citokina kao što su transformirajući čimbenik rasta – β (engl. *transforming growth factor – beta* – TGF-β), inzulinu sličan čimbenik rasta – 1 (engl. *Insulin-lige growth factor – 1* – IGF-1), čimbenik rasta i diferencijacije 5 i 6 (engl. *Growth differentiation factor* – GDF), osteogeni protein – 1 (engl. *Osteogenic protein – 1* – OP-1), kao i neki važni proupalni citokini, kao što su interleukini (IL-6 i IL-8). Navedeni čimbenici rasta trebali bi teorijski pomoći u suzbijanju upalne reakcije te potaknuti preostale stanice NP-a na umnožavanje i stvaranje staničnog matriksa.[81] Među studijama koje su istraživale učinak PRP-a na diskogenu bol nekoliko njih ima stupanj dokaza IV (u jednoj u kombinaciji sa stromalnom vaskularnom frakcijom), dok je samo jedna stupnja dokaza I.[82–86] U potonjoj dvostruko slijepoj randomiziranoj studiji (47 ispitanika, od kojih je 29 dobivalo PRP), Tuakli-Wosornu i sur. su našli da je intradiskalno primijenjena PRP u odnosu na kontrast (*Omnipapaque 180*) pokazala značajno poboljšanje glede boli i funkcije 8 tjedana nakon primjene, a rezultati za PRP su bili održani i nakon jedne godine, ali nisu predstavljeni dugoročni rezultati te studije usporedbe s kontrastom kao komparatorom.[86] Kad ne govorimo o boli i funkciji, već o regenerativnom potencijalu PRP, s obzirom na mali broj vitalnih stanica NP-a u degenerativno promijenjenom IVD-u te na kratki poluživot čimbenika rasta, učinak intradiskalne aplikacije samo PRP-a ne može imati bitnije pozitivne učinke, odnosno rezultati nisu zadovoljavajući.

MSC imaju sposobnost proliferacije i diferencijacije, što može biti od koristi s ciljem regeneracije tkiva, prvenstveno nakon ozljede, ali potencijalno i kod oštećenja uzrokovanih bolestima.[87] Rezultati *in vitro* studija pokazali su da te stanice mogu dovesti do ekspresije čimbenika rasta, kao što su TGF-β i vaskularni endotelijski čimbenici rasta (engl. *vascular endothelial growth factor* – VEGF), za koje je poznato da igraju važnu ulogu kao poticatelji regeneracije tkiva. Osim toga, smanjuju proliferaciju upalnih T-limfocita i inhibiraju sazrijevanje monocita pa djeluju imunomodulatorno i protuupalno.[87] Matične stanice karakteristično imaju markere CD73, CD90 i CD105 molekule, dok im nedostaju markeri kao što su CD45, CD34, CD14, CD19 i HLA-DR.[88] U regenerativnoj medicini MSC se najčešće dobivaju aspiratom iz koštane srži ili tehnikom prijenosa masnog tkiva, a svaka od te dvije tehnike ima neke prednosti.[89,90] U studijama na životinjama koristile su se i matične stanice iz mišićnog tkiva i sinovije, a kod potonjih se pokazalo da imaju najveći potencijal regeneracije. MSC su u pojedinim studijama implantirane u IVD s ciljem zaustavljanja procesa degeneracije te su zasad pokazale obećavajuće rezultate. Intradiskalno su tako najčešće aplicirane pluripotentne MSC, alogene ili autologne stanice nukleusa pulpozusa te stanice notokorda.[91] Pojedine studije pokazale su da i u samome IVD-u postoje najmanje tri vrste MSC-a, one koje potječu iz hrskavice pokrovnih ploha, one koje potječu iz AF-a i one koje potječu iz NP-a.[92] MSC se mogu implantirati u IVD same ili s viskoelastičnim nosačima. Karakteristike nosača matičnih stanica su neimunogeničnost, biorazgradivost, biokompatibilnost te mogućnost podnošenja visokog tlaka.[93] Kao nosači MSC-a najčešće se koriste fibrinsko ljepilo, kolagenski gel te hijaluronski gel. Rezultati istraživanja su pokazali da je preživljenje MSC-a puno duže, a proizvodnja staničnog matriksa puno bolja ako se apliciraju s hidrogelovima u odnosu na aplikaciju njih samih bez visokoelastičnih nosača. Nakon intradiskalne aplikacije pluripotentnih MSC-a one se diferenciraju u stanice NP-a te poprimaju njihova fenotipska obilježja. Te stanice onda potiču proizvodnju čimbenika rasta te protuupalnih citokina, među kojima su najvažniji IL-10, IL-13, antagonist receptora za IL-1.

Ovi citokini zaustavljaju kataboličke, a potiču anaboličke procese stvaranja staničnog matriksa. Navedenim procesima trebala bi se zaustaviti degeneracija IVD-a, povećati koloidno-osmotski tlak, čime se on mehanički stabilizira te u konačnici smanjuje križobolju.

U publiciranim radovima primjene MSC-a kod diskogene boli uzrokovane degenerativnim promjenama IVD-a najčešće su bile aplikacije na razinama L4-L5 i L5-S1 s obzirom na to da su baš ti diskovi najčešće degenerativno promijenjeni. Radi se o kliničkim studijama razine dokaza IV, s izuzetkom jedne razine dokaza I, uz napomenu da su u tri studije korišteni različiti injektati.[94–99] U jednoj studiji dobiveni rezultati pokazuju statistički značajno poboljšanje (>55%) mjereno ODI (engl. *Oswestry Disability Index*) upitnikom.[94] U studiji Kumara i sur. navodi se postizanje kliničkog uspjeha u 70% ispitanika.[96] Glede jačine boli (mjereno na VAS) tri su studije našle značajno smanjenje boli nakon aplikacije MSC-a.[94,100,101] Randomizirana kontrolirana studija Noriege i sur., razine dokaza I, na uzorku od 24 bolesnika od kojih je 12 dobilo MSC pokazala je značajno poboljšanje u intenzitetu boli, funkciji (mjereno ODI) i stupnju degeneracije IVD-a (primjenom Pfirrmanovog stupnjevanja) u odnosu na kontrolnu skupinu koja je dobivala intramuskularno lokalni anestetik (1% mepivakain).[99] Zasad još uvijek nedostaje dovoljno visokokvalitetnih randomiziranih studija na većem broju ispitanika.

Iako su dosadašnji rezultati intradiskalne aplikacije MSC-a obećavajući za kliničku primjenu, ostao je otvoren niz pitanja na koja još nemamo odgovore. Tako za sada nije poznat optimalan broj MSC-a potrebnih za implantaciju u IVD kako bi se ostvario njihov maksimalni učinak, kao ni je li dovoljna jedna aplikacija ili se MSC u isti IVD treba aplicirati više puta. Otvoreno je i pitanje proizvode li same MSC anaboličke čimbenike rasta ili one potiču autologne stanice NP-a na njihovu proizvodnju. Potrebna su stoga dodatna istraživanja koja će potvrditi ulogu MSC-a u regeneracijskoj terapiji bolesnika s klinički manifestnom degeneracijom IVD-a.

Minimalno invazivna kirurgija hernije intervertebralnog diska

Kirurško liječenje bolesnika s degenerativnim promjenama IVD-a i pridruženom hernijom IVD-a može se učiniti primjenom različitih tehnika kao što su laminektomija, hemilaminektomija, interlaminektomija te mikroendoskopska discektomija, perkutana endoskopska discektomija i druge minimalno invazivne operacije. U cilju što manjeg traumatiziranja tkiva i stvaranja postoperativnih ožiljaka te bržeg oporavka sve više se koriste potonje metode te je u tom području zadnjih godina zabilježen značajan napredak.[102]

Mikroendoskopska discektomija (MED) je metoda koja uključuje pristup kroz mišiće tubularnom tehnikom, a indicirana je za operacijsko liječenje hernije IVD-a i stenoze spinalnog kanala.[103] Sustav za MED sastoji se od serije dilatatora i tubularnih retraktora završnog promjera 16 ili 18 mm, rigidnog endoskopa, fleksibilnog dijela i sustava video monitoringa. Najčešće indikacije za ovu metodu su dorzolateralne, intraforaminalne i ekstraforaminalne ekstruzije IVD-a, a njome se mogu učiniti discektomija, flavektomija, laminotomija i adhezioliza živčanog korijena. MED može biti posebno korisna kod ekstraforaminalnih hernija IVD-a, pri čemu se smanjuje oštećenje paravertebralnih mišića i direktno se pristupa mjestu lezije, a bez odstranjenja fasetnog zgloba.[103] Dakle, glavno obilježje MED-a je kombinacija pouzdanosti konvencionalnih metoda mikrokirurgije s prednostima minimalno invazivne kirurgije.

Perkutana endoskopska discektomija (PED) minimalno je invazivna kirurška metoda koja se izvodi transforaminalnim, translaminalnim i interlaminalnim putem, u lokalnoj anesteziji. Kod transforaminalnog pristupa, koji se najčešće koristi, radni se kanal preko mišićnog dilatatora pod kontrolom fluoroskopa postavlja s vrhom u foramen, čime se omogućava direktan pristup patologiji u prednjem epiduralnom prostoru. Kroz radni kanal se potom uvodi endoskop. Ovisno o načinu uklanjanja diska postoje dvije tehnike: „*in side out*“ i „*out side in*“ tehnika. Interlaminarni se pristup najčešće koristi za hernije IVD-a na razini L5-S1 jer je ovdje flavum najširi pa je manevarski prostor najveći. Kod ovog pristupa optimalno je mjesto radnog kanala na medijalnom rubu pedikla u anteriorno-posteriornoj projekciji s usmjeravanjem kanule prema gornjem rubu pokrovne ploče kralješka SI na lateralnom prikazu.[104] Translaminalni pristup koristi se na svim ostalim razinama gdje anatomski odnosi ne dozvoljavaju interlaminarni pristup ili gdje je položaj hernije takav da se mora ukloniti dio kosti.[105] PED tehnikom mogu se ukloniti sve hernije IVD-a bez obzira na njihov položaj ili veličinu. Kod sekvestrektomije odstrani se samo odlomljeni dio diska koji više nije u svom ležištu, a preostali dio diska ostavlja se u ležištu odnosno intervertebralnom prostoru, čime se umanjuje mogućnost kolapsa intervertebralnog prostora te posljedični razvoj instabiliteta.

Kad govorimo o ishodima liječenja metodama minimalno invazivne kirurgije, zadnjih godina su publicirani brojni radovi, kao i metaanalize. Sustavni pregled literature rezultata MED-a i otvorene discektomije iz 2013. godine nije pokazao razliku u postoperacijskim ishodima, kao niti metaanaliza usporedbe minimalne invazivne kirurgije i otvorene discektomije iz 2016. godine u ishodima intenziteta boli i ODI.[106,107] Međutim, u odnosu na klasični otvoreni pristup, minimalno invazivni zahvati su pokazali manji gubitak krvi, smanjeno uzimanje analgetika u ranom postope-

rativnom periodu, kraću hospitalizaciju i brži povratak na posao.[106] Glede PED-a dobiveni su slični rezultati pa u nekoliko metaanaliza nije nađena bitna razlika između te metode i otvorenog kirurškog zahvata u ishodima liječenja uzevši u obzir intenzitet bola (VAS) i ODI vrijednosti.[108,109] Međutim, PED je bila povezana s manje dana hospitalizacije i s bržim povratkom na posao.[108–110]

Sveukupno, minimalno invazivna kirurgija u liječenju hernije IVD-a rezultira istim ili boljim rezultatima kao i otvoreni kirurški zahvati, ali uz određene navedene prednosti, te je ušla i u smjernice liječenja bolesnika s hernijom IVD-a.[111] Kako se ove tehnike rade u relativno skučenom radnom prostoru, uz ograničeni broj instrumenata u operacijskom polju, važno je napomenuti da je krivulja učenja ovih tehnika duža.

Kirurgija totalne zamjene intervertebralnog diska i zamjene nukleusa pulpozusa

Degenerativne promjene IVD-a na jednoj ili dvije razine, bez značajnog smanjenja križobolje i poboljšanja funkcijskog statusa kralježnice na neoperacijsko liječenje kroz 1–2 godine (uz isključenje psihogene boli), indikacija su za operacijsko liječenje: 1. totalnu zamjenu IVD-a (engl. *total disc replacement* – TDR) ili 2. spondilodezu vertebralnog dinamičkog segmenta (potonja se postiže fiksacijom s koštanim premoštenjem u razinama oštećenih IVD-ova).[112] Glavna prednost TDR-a pred spondilodezom je smanjeni rizik za degenerativnu bolest susjednog vertebralnog segmenta (engl. *adjacent segment disease* – ASD), što daje prednost ovoj kirurškoj metodi.[113] Ipak, glavni kriterij za izbor jedne od ovih dviju kirurških metoda ovisi o fazi degenerativnih promjena IVD-a i broju zahvaćenih vertebralnih dinamičkih segmenata. TDR se preporučuje samo kod degenerativne bolesti jednog ili dvaju susjednih IVD-ova, kad je očuvana gibljivost. Procjena se provodi na funkcijskim nativnim radiografskim snimkama slabinske kralježnice (skr. FSSK), a zahvatu se pristupa ako nema značajnih osteoartritičkih promjena fasetnih zglobova.[114] Usporedne studije praćenja kroz 8 godina pokazale su da TDR pokazuje veći stupanj kliničkog poboljšanja u usporedbi s multidisciplinarnim konzervativnom liječenjem.[115] Kod degenerativne bolesti IVD-a na tri i više razina ili s potpunim gubitkom pokretljivosti na FSSK indicirano je operacijsko liječenje spondilodezom. Negativna strana ovih kirurških liječenja su moguće komplikacije. Kod operacije TDR i spondilodeze prednjim pristupom javljaju se u 10% bolesnika (ozljede velikih krvnih žila, ozljede crijeva, retrogradna ejakulacija, duboka infekcija, loša pozicija implantata, pseudoartroza ili klimavost implantata), a kod stražnje spondilodeze također u oko 10% bolesnika (duboka infekcija, lezija duralne vreće, klimavost implantata).[115]

Suvremena istraživanja novih operacijskih metoda kod degenerativne bolesti IVD-a usmjerena su na popravke NP-a i AF-a primjenom bioloških ili sličnih materijala kako bi se izbjegla TDR ili spondilodeza i invazivnost tih operacija. Dosadašnja istraživanja pokazuju da najveću pogodnost i najsličnija biološka obilježja imaju materijali na osnovi fibrinom ojačanih hidrogela i na osnovi svile.[116] Većina istraživanja su fokusirana na zamjenu NP-a, a tek nekoliko pretkliničkih studija na popravak AF-a.

Moguća klinička primjena zamjene NP-a ispituje se u dva klinička scenarija. Prvi je zamjena NP IVD-a nakon operacijskog liječenja hernije IVD-a (discektomija). Kliničke studije s primjenom gotovog nadomjestka za NP (engl. *prostetic disc nucleus* – PDN) pokazuju tek neznatno bolje kliničke rezultate nakon discektomije s nadomjestkom u usporedbi s discektomijom bez nadomjestka.[117] Novijim pretkliničkim istraživanjima nađeni su pogodniji materijali za potpuni nadomjestak NP-a nakon discektomije, no zasad bez dovršenih pretkliničkih istraživanja o sigurnosti primjene.[118] Drugi klinički scenarij jest operacijska zamjena NP-a kod degenerativne bolesti IVD-a bez hernije IVD-a. Zadnje učinjene studije s PDN-om pokazuju značajno kliničko poboljšanje uz 12% reoperacija.[119] Nakon poboljšanja implantata novije kliničke studije nisu provedene. Prospektivne nerandomizirane studije s DASCOR (engl. *Disc Arthroplasty Device*) implantatom pokazale su značajno kliničko poboljšanje u liječenju kronične križobolje uz 9% reoperacija, dok su nove kliničke studije u tijeku.[120] Proces izrade idealnog zamjenskog NP-a još nije dovršen te su u tijeku kliničke studije sigurnosti.

Zaključno, TDR i spondilodeza su etablirani kirurški zahvati s jasnim indikacijama, provjerenim postotkom uspješnosti i poznatim komplikacijama. Zamjena NP-a kod degenerativne bolesti IVD-a još je u fazi razvoja idealnog implantata, a za popravak AF-a još nema primjenjivoga kirurškog rješenja.

Zaključak

Degenerativna bolest IVD-a ima kompleksnu etiopatogenezu. Novije metode istraživanja, a napose one na proteinskoj razini, pružaju bolji uvid u molekularne mehanizme povezane uz tzv. upalno starenje. Slikovne metode u ranoj detekciji degenerativnih promjena IVD-a značajno su napredovale te očekujemo njihovu primjenu u kliničkoj praksi, a svjedoci smo i napredaka glede spoznaja o učincima fizičkog vježbanja i opterećenja na degenerativne promjene IVD-a. Konačno, intervencijske i operacijske metode su unaprijeđene pa su sad dostupni noviji rezultati u smislu ocjene ishoda (uključivo za neke metode i pregledi literature i meta-

analize), dok se dosta nade polaže u regenerativne tehnike s MSC-om. Sve ove novosti pomažu nam i daju svijetlu perspektivu u prevenciji, ranoj detekciji i pravodobnom i odgovarajućem liječenju i rehabilitaciji bolesnika s degenerativnim promjenama IVD-a.

LITERATURA

1. *Rubin DI.* Epidemiology and risk factors for spine pain. Neurol Clin 2007;25(2):353–371.
2. *Hoy D, March L, Brooks P i sur.* The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. Ann Rheum Dis 2014;73(6):968–74.
3. *St. Sauver JL, Warner DO, Yawn BP i sur.* Why Patients Visit Their Doctors: Assessing the Most Prevalent Conditions in a Defined American Population. Mayo Clin Proc 2013;88(1): 56–67.
4. *Dieleman JL, Baral R, Birger M i sur.* US Spending on Personal Health Care and Public Health, 1996–2013. JAMA 2016;316(24):2627–46.
5. *Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H i sur.* The association of combination of disc degeneration, end plate signal change, and Schmorl node with low back pain in a large population study: the Wakayama spine study. Spine J 2015;15: 622–8.
6. *Anderson DG, Tannoury C.* Molecular pathogenic factors in symptomatic disc degeneration. Spine J 2005;5(6, Suppl): 260S–266S.
7. *Hastreiter D, Ozuna RM, Spector M.* Regional variations in certain cellular characteristics in human lumbar intervertebral discs, including the presence of α-smooth muscle actin. J Orthop Res 2001;19(4):597–604.
8. *Gamulin S, Jelavić N, Kovač Z.* Bolest. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, ur. Patofiziologija. 8. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
9. *Gamulin S, Kovač Z.* Odnos zdravlja i bolesti. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, ur. Patofiziologija. 8. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
10. *Sedlic F, Kovac Z.* Non-linear actions of physiological agents: Finite disarrangements elicit fitness benefits. Redox Biology 2017;13:235–43.
11. *Hwang PY, Chen J, Jing L, Hoffman BD, Setton LA.* The role of extracellular matrix elasticity and composition in regulating the nucleus pulposus cell phenotype in the intervertebral disc: a narrative review. J Biomech Eng 2014;136(2):021010.
12. *Rodier F, Coppe JP, Patil CK i sur.* Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. Nat Cell Biol 2009;11:973–9.
13. *Xie P, Liu B, Chen R, Yang B, Dong J, Rong L.* Comparative analysis of serum proteomes: Identification of proteins associated with sciatica due to lumbar intervertebral disc herniation. Biomed Rep 2014;2(5):693–8.
14. *Stürmer T, Raum E, Buchner M i sur.* Pain and high sensitivity C reactive protein in patients with chronic low back pain and acute sciatic pain. Ann Rheum Dis 2005;64(6):921–5.
15. *Krock E, Millecamps M, Anderson KM i sur.* Interleukin-8 as a therapeutic target for chronic low back pain: Upregulation in human cerebrospinal fluid and pre-clinical validation with chronic reparixin in the SPARC-null mouse model. EBioMedicine 2019;43:487–500.
16. *Richardson SM, Kalamegam G, Pushparaj PN i sur.* Mesenchymal stem cells in regenerative medicine: Focus on articular cartilage and intervertebral disc regeneration. Methods 2016; 99:69–80.
17. *Chan WC, Sze KL, Samartzis D, Leung VY, Chan D.* Structure and biology of the intervertebral disk in health and disease. Orthop Clin North Am 2011;42(4):447–64, vii.
18. *Hall RA, Cassinelli EH, Kang JD.* Degeneration, repair, and regeneration of the intervertebral disc. Curr Opin Orthop 2000;11(5):413–20.
19. *Rade M, Määttä JH, Freidin MB, Airaksinen O, Karppinen J, Williams FMK.* Vertebral endplate defect as initiating factor in intervertebral disc degeneration: Strong association between endplate defect and disc degeneration in the general population. Spine (Phila Pa 1976) 2018;43:412–9.
20. *Vadalà G, Russo F, Ambrosio L, Loppini M, Denaro V.* Stem cells sources for intervertebral disc regeneration. World J Stem Cells 2016;8(5):185–201.
21. *Seguin CA, Chan D, Dahia CL, Gazit Z.* Latest advances in intervertebral disc development and progenitor cells. JOR Spine 2018;1:e1030.
22. *Livshits G, Popham M, Malkin I i sur.* Lumbar disc degeneration and genetic factors are the main risk factors for low back pain in women: the UK twin spine study. Ann Rheum Dis 2011;70:1740–5.
23. *Paassilta P, Lohiniva J, Göring HHH i sur.* Identification of a novel common genetic risk factor for lumbar disk disease. JAMA 2001;285(14):1843–9.
24. *Kawaguchi Y.* Genetic background of degenerative disc disease in the lumbar spine. Spine Surg Relat Res 2018;2:98–112.
25. *Li Z, Li X, Chen C i sur.* Long non-coding RNAs in nucleus pulposus cell function and intervertebral disc degeneration. Cell Prolif 2018;51(5):e12483.
26. *Ye D, Liang W, Dai L i sur.* Comparative and quantitative proteomic analysis of normal and degenerated human annulus fibrosus cells. Clin Exp Pharmacol Physiol 2015;42(5):530–6.
27. *Chen WK, Yu XH, Yang W i sur.* lncRNAs: novel players in intervertebral disc degeneration and osteoarthritis. Cell Prolif 2017;50(1). doi: 10.1111/cpr.12313. Epub 2016 Nov 9.
28. *Zhao K, Zhang Y, Kang L i sur.* Epigenetic silencing of miRNA-143 regulates apoptosis by targeting BCL2 in human intervertebral disc degeneration. Gene 2017;628:259–66.
29. *Cheng X, Zhang G, Zhang L i sur.* Mesenchymal stem cells deliver exogenous miR-21 via exosomes to inhibit nucleus pulposus cell apoptosis and reduce intervertebral disc degeneration. J Cell Mol Med 2018;22(1):261–76.
30. *Domon B, Aebersold R.* Mass Spectrometry and Protein Analysis. Science 2006;312(5771):212–7.
31. *Li S, Plouffe BD, Belov AM i sur.* An Integrated Platform for Isolation, Processing, and Mass Spectrometry-based Proteomic Profiling of Rare Cells in Whole Blood. Mol Cell Proteomics 2015;14(6):1672–83.
32. *Sarath Babu N, Krishnan S, Brahmendra Swamy CV, Venkata Subbaiah GP, Gurava Reddy AV, Idris MM.* Quantitative proteomic analysis of normal and degenerated human intervertebral disc. Spine J 2016;16(8):989–1000.
33. *Rajasekaran S, Tangavel C, K S SVA i sur.* Inflammaging determines health and disease in lumbar discs-evidence from differing proteomic signatures of healthy, aging, and degenerating discs. Spine J 2020;20(1):48–59.

34. *Lim TKY, Anderson KM, Hari P i sur.* Evidence for a Role of Nerve Injury in Painful Intervertebral Disc Degeneration: A Cross-Sectional Proteomic Analysis of Human Cerebrospinal Fluid. J Pain 2017;18(10):1253–69.
35. *Ferguson TW, Komenda P, Tangri N.* Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. Curr Opin Nephrol Hypertens 2015;24(3):295–300.
36. *Gebhardt K, Brenner H, Sturmer T i sur.* The course of high-sensitive C-reactive protein in correlation with pain and clinical function in patients with acute lumbosciatic pain and chronic low back pain – a 6 months prospective longitudinal study. Eur J Pain 2006;10(8):711–9.
37. *Xie P, Liu B, Chen R, Yang B, Dong J, Rong L.* Comparative analysis of serum proteomes: Identification of proteins associated with sciatica due to lumbar intervertebral disc herniation. Biomed Rep 2014;2(5):693–8.
38. *Suthar P, Patel R, Mehta C, Patel N.* MRI evaluation of lumbar disc degenerative disease. J Clin Diagn Res 2015;9(4):TC04-9. doi: 10.7860/JCDR/2015/11927.5761. Epub 2015 Apr 1.
39. *Mok FP, Samartzis D, Karppinen J, Fong DY, Luk KD, Cheung KM.* Modic changes of the lumbar spine: prevalence, risk factors, and association with disc degeneration and low back pain in a large-scale population-based cohort. Spine J 2016; 16:32–41.
40. *Pfirrmann CW, Metzdorf A, Zanetti M, Hodler J, Boos N.* Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. Spine (Phila Pa 1976) 2001 Sep 1;26(17): 1873–8.
41. *Müller-Lutz A, Schleich C, Schmitt B i sur.* Gender, BMI and T2 dependencies of glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer in intervertebral discs. Magn Reson Imaging 2016;34:271–5. doi: 10.1016/j.mri.2015.10.024.
42. *Hoppe S, Quirbach S, Mamisch TC, Krause FG, Werlen S, Benneker LM.* Axial T2 mapping in intervertebral discs: a new technique for assessment of intervertebral disc degeneration. Eur Radiol 2012;22:2013–9. doi: 10.1007/s00330-012-2448-8.
43. *Massner A, Stelzeneder D, Trattnig S i sur.* Does T2 mapping of the posterior annulus fibrosus indicate the presence of lumbar intervertebral disc herniation? A 3.0 Tesla magnetic resonance study. Eur Spine J 2017;26(3):877–83.
44. *Paul CPL, Smit TH, de Graaf M i sur.* Quantitative MRI in early intervertebral disc degeneration: T1rho correlates better than T2 and ADC with biomechanics, histology and matrix content. PLoS One 2018;13(1):e0191442. doi: 10.1371/journal.pone.0191442.
45. *Belavy DL, Albracht K, Bruggemann GP.* Can exercise positively infuence the Intervertebral Disc? Sports Med 2015;46 (4):437–85.
46. *Adams MA, Stefanakis M, Dolan P.* Healing of a painful intervertebral disc should not be confused with reversing disc regeneration: Implications for physical therapies for discogenic back pain. Clin Biomech 2010;25:961–71.
47. *Belavy DI, Adams M, Brisby H i sur.* Disk herniation in astronauts: What Causes them and what does it tell us about herniation on earth? Eur Spine J 2016;25:144–54.
48. *Bailey JF, Miller SL, Khieu K i sur.* From the international space station to the clinic: how prolonged unloading may disrupt lumbar spine stability. Spine J 2018;18 (1):7–14.
49. *Steele J, Bruce-Low S, Smith D, Osborne N, Thorkeldsen A.* Can specific loading through exercise impart healing or regeneration of the intervertebral disc? Spine J 2015;15:2117–21.
50. *Bailey JF, Hargens AR, Cheng KK, Lotz JC.* Effect of microgravity on the biomechanical properties of lumbar and caudal intervertebral discs in mice. J Biomech 2014;47(12):2983–8.
51. *Hämäläinen O, Vanharanta H, Kuusela T.* Degeneration of cervical intervertebral disks in fighter pilots frequently exposed to high +Gz forces. Aviat Space Environ Med 1993;64 (8):692–6.
52. *Wu D, Zheng C, Wu J i sur.* Molecular Biological Effects of Weightlessness and Hypergravity on Intervertebral Disc Degeneration. Aerosp Med Hum Perform 2017;88 (12):1123–8.
53. *Sasaki N, Henriksson HB, Runesson E i sur.* Physical exercise affects cell proliferation in lumbar intervertebral disc regions in rats. Spine 2012;37(17):1440–7.
54. *Saragiotto BT, Maher CG, Yamato TP i sur.* Motor Control Exercise for Nonspecific Low Back Pain: A Cochrane Review. Spine 2016;41 (16):1284–95.
55. *Smith BE, Littlewood C, May S.* An update of stabilisation exercises for low back pain: a systematic review with meta-analysis. BMC Musculoskelet Disord 2014;15:416.
56. *Chan SCW, Ferguson SJ, Ganteinbein-Ritter B.* The effects of dinamic loading on the intervertebral disc. Eur Spine J 2011;20:1796–812.
57. *Hangai M, Kaneoka K, Hinotsu S i sur.* Lumbar intervertebral disk degeneration in athletes. Am J Sports Med 2009;37(1): 149–55.
58. *Kaneoka K, Shimizu K, Hangai M i sur.* Lumbar intervertebral disk degeneration in elite competitive swimmers: a case control study. Am J Sports Med 2007;35(8):1341–5.
59. *Gawri R, Moir J, Ouellet J i sur.* Physiological Loading Can Restore the Proteoglycan Content in a Model of Early IVD Degeneration. PLoS One 2014;3;9(7):e101233.
60. *Jeng CM, Cheng TC, Kung CH, Hsu HC.* Yoga and disc degenerative disease in cervical and lumbar spine: an MR imaging-based case control study. Eur Spine J 2011;20(3):408–13.
61. *Deng C, Xia W.* Effect of Tai Chi Chuan on degeneration of lumbar vertebrae and lumbar discs in middle-aged and aged people: a cross-sectional study based on magnetic resonance images. J Int Med Res 2018;46(2):578–85.
62. *Grazio S, Grgurević L, Vlak T i sur.* Medicinske vježbe za bolesnike s kroničnom križoboljom. Liječ Vjesn 2014;136: 278–90.
63. *Sedlić F, Kovač Z.* Non-linear actions of physiological agents: Finite disarrangements elicit fitness benefits. Redox Biol 2017;13:235–43.
64. *Schwarzer AC, Aprill CN, Derby R, Fortin J, Kine G, Bogduk N.* The prevalence and clinical features of internal disc disruption in patients with chronic back pain. Spine 1995;20(17): 1878–83.
65. *Pauza KJ, Howell S, Dreyfuss P, Peloza JH, Dawson K, Bogduk N.* A randomized, placebo-controlled trial of intradiscal electrothermal therapy for the treatment of discogenic low back pain. Spine J 2004;4:27–35.
66. *Freeman BJ, Fraser RD, Cain CM, Hall DJ, Chapple DC.* A randomized, double blind, controlled trial: intradiscal electrothermal therapy versus placebo for the treatment of chronic discogenic low back pain. Spine 2005;30(21):2369–77.
67. *Kapural L, Vrooman B, Sarwar S i sur.* A randomized, placebo-controlled trial of transdiscal radiofrequency, biacuplasty for tretment of discogenic lower back pain. Pain Med 2013; 14(3):362–73.

68. *Kapural L, Vrooman B, Sarwar S i sur.* Radiofrequency intradiscal biacuplasty for treatment of discogenic lower back pain: A 12-month follow-up. Pain Med 2015;16:425–31.
69. *Choy DSJ, Hellinger J, Hellinger S, Tassi GP, Lee S-H.* 23rd Anniversary of Percutaneous Laser Disc Decompression (PLDD). Photomed Laser Surg 2009;27(4):535–8. doi: 10.1089/pho.2009.2512.
70. *Desai MJ, Kapural L, Peterson JD i sur.* Twelve-month follow-up of a randomized clinica trial comparing intradiscal biacuplasty to conventional medical management for discogenic lumbar back pain. Pain Med 2017;18(4):751–63.
71. *Hauser RA, Lackner JB, Steilen-Matias D, Harris DK.* A systematic review of dextrose prolotherapy for chronic musculoskeletal pain. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord 2016;9:139–59.
72. *Derby R, Eek B, Lee SH, Seo KS, Kim BJ.* Comparison of intradiscal restorative injections and intradiscal electrothermal treatment (IDET) in the treatment of low back pain. Pain Phys 2004;7:63–6.
73. *Miller Mr, Mathews RS, Reeves KD.* Treatment of painful advanced internal lumbar disc derangement with intradiscal injection of hypertonic dextrose. Pain Phys 2006;9:115–21.
74. *Peng B, Zhang Y, Hou S, Wu W, Fu X.* Intradiscal methylene blue injection for the treatment of chronic discogenic low back pain. Eur Spine J 2005;16(1):33–8.
75. *Peng B, Pang X, Wu Y, Zhao C, Song X.* A randomized placebo controlled trial of intradiscal methylene blue injection for the treatment of discogenic low back pain. Pain 2010;149(1): 124–9.
76. *Kallewaard JW, Wintraecken VN, Geurts JW i sur.* A multicenter randomized controlled trial on efficacy of intradiscal methylene blue injection for chronic discogenic low back pain: the IMBI study. Pain 2019;160(4):945–53.
77. *Guo X, Ding W, Liu L, Yang S.* Intradiscal methylene blue injection for discogenic low back pain: a meta-analysis. Pain Pract 2019;19(1):118–29.
78. *Ong D, Chua NHC, Vissers K.* Discogenic Low Back Pain: A Topical Review. Ortho&Rheum Open Access 2018;10(4): 555795. DOI:10.19080/OROAJ.2018.10.555795
79. *Pourcho AM, Smith J, Wisniewski SJ, Sellon JL.* Intraarticular platelet-rich plasma injection in the treatment of knee osteoarthritis: review and recommendations. Am J Phys Med Rehabil 2014;93(11 suppl 3):S108–21.
80. *DeChellis DM, Cortazzo MH.* Regenerative medicine in the field of pain medicine: prolotherapy, platelet-rich plasma therapy, and stem cell therapy—theory and evidence. Tech Reg Anesth Pain Manag 2011;15:74–80.
81. *Andia I, Rubio-Azpeitia E, Maffulli N.* Platelet-rich plasma modulates the secretion of inflammatory/angiogenic proteins by inflamed tenocytes. Clin Orthop Relat Res 2015;473: 1624–34.
82. *Akeda K, Ohishi K, Masuda K i sur.* Intradiscal injection of autologous platelet-rich plasma releasate to treat discogenic low back pain: a preliminary clinical trial. Asian Spine J 2017; 11:380–9.
83. *Comella K, Silbert R, Parlo M.* Effects of the intradiscal implantation of stromal vascular fraction plus platelet rich plasma in patients with degenerative disc disease. J Transl Med 2017;15:12.
84. *Levi D, Horn S, Tyszko S, Levin J, Hecht-Leavitt C, Walko E.* Intradiscal platelet-rich plasma injection for chronic discogenic low back pain: preliminary results from a prospective trial. Pain Med 2016;17:1010–22.
85. *Navani R, Wei J.* Biologics for lumbar discogenic pain: 18 month follow-up for safety and efficacy. Int Pain Manag Rep 2018;2:111–8.
86. *Tuakli-Wosornu YA, Terry A, Boachie-Adjei K i sur.* Lumbar intradiskal platelet-rich plasma (PRP) injections: a prospective, double-blind, randomized controlled study. J Am Acad Phys Med Rehab 2016;8:1–10; quiz 10.
87. *Freitag J, Bates D, Boyd R i sur.* Mesenchymal stem cell therapy in the treatment of osteoarthritis: reparative pathways, safety and efficacy—a review. BMC Musculoskelet Disord 2016;17:230.
88. *Wei A, Shen B, Williams L, Diwan A.* Mesenchymal stem cells: potential application in intervertebral disc regeneration. Transl Pediatr 2014;3(2):71–90.
89. *Holton J, Imam M, Ward J, Snow M.* The basic science of bone marrow aspirate concentrate in chondral injuries. Orthop Rev (Pavia) 2016;8:6659.
90. *Pagani S, Borsari V, Veronesi F i sur.* Increased chondrogenic potential of mesenchymal cells from adipose tissue versus bone marrow-derived cells in osteoarthritic in vitro models. J Cell Physiol 2017;232:1478–88.
91. *Lv F, Leung VYL, Huang S, Huang Y, Cheung KMC.* In search of nucleus pulposus-specific molecular markers. Rheumatology 2014;53:600–10.
92. *Vadala G, Russo F, Ambrosio L, Loppini M, Denaro V.* Stem cells sources for intervertebral disc regeneration. World J Stem Cells 2016;8(5):185–201.
93. *Buckley CT, Hoyland AJ, Fuji K, Pandit A, Iatridis JC, Grad S.* Critical aspects and challenges for intervertebral disc repair and regeneration—Harnessing advances in tissue engineering. JOR Spine 2018 Sep;1(3):e1029.
94. *Pettine KA, Suzuki RK, Sand TT i sur.* Autologous bone marrow concentrate intradiscal injection for the treatment of degenerative disc disease with three-year follow-up. Int Orthop 2017;41:2097–103.
95. *Centeno C, Markle J, Dodson E i sur.* Treatment of lumbar degenerative disc disease-associated radicular pain with culture-expanded autologous mesenchymal stem cells: a pilot study on safety and efficacy. J Transl Med 2017;15:197.
96. *Kumar H, Ha D-H, Lee E-J i sur.* Safety and tolerability of intradiscal implantation of combined autologous adipose-derived mesenchymal stem cells and hyaluronic acid in patients with chronic discogenic low back pain: 1-year follow-up of a phase I study. Stem Cell Res Ther 2017;8:262.
97. *Orozco L, Soler R, Morera C, Alberca M, Sanchez A, Garcia-Sancho J.* Intervertebral disc repair by autologous mesenchymal bone marrow cells: a pilot study. Transplantation 2011; 92:822–8.
98. *Mochida J, Sakai D, Nakamura Y, Watanabe T, Yamamoto Y, Kato S.* Intervertebral disc repair with activated nucleus pulposus cell transplantation: a three-year, prospective clinical study of its safety. Eur Cell Mater 2015;29:202–12.
99. *Noriega DC, Ardura F, Hernandez-Ramajo R i sur.* Intervertebral disc repair by allogeneic mesenchymal bone marrow cells: a randomized controlled trial. Transplantation 2017; 101:1945–51.

100. *Pettine K, Suzuki R, Sand T, Murphy M.* Treatment of discogenic back pain with autologous bone marrow concentrate injection with minimum two year follow-up. Int Orthop 2016;40:135–40.
101. *Pettine KA, Murphy MB, Suzuki RK, Sand TT.* Percutaneous injection of autologous bone marrow concentrate cells significantly reduces lumbar discogenic pain through 12 months. Stem Cells 2015;33:146–56.
102. *Roger H, Andeas K.* Minimally Invasive Spine Surgery – Techniques, Evidence and Controversies. Stuttgart: Thieme Verlag; 2012.
103. *Yamada H, Yoshida M, Hashizume H i sur.* Efficacy of novel minimally invasive surgery using spinal microendoscope for treating extraforaminal stenosis at the lumbosacral junction. J Spin Disord Tech 2012;25(5):268–76.
104. *Choi G, Pophale CS, Patel B, Uniyal P.* Endoscopic spine surgery. J Korean Neurosurg Soc 2017;60(5):485–97.
105. *Chen J, Jing X, LiC, Jiang Y, Cheng S, Ma J.* Percutaneous endoscopic lumbar discectomy for L5S1 lumbar disc herniation using a transforaminal approach versus an interlaminar approach: a systemic review and meta-analysis. World Neurosurg 2018;116:412-20.e2
106. *Smith N, Masters J, Jensen C, Khan A, Sprowson A.* Systematic review of microendoscopic discectomy for lumbar disc herniation. Eur Spine J 2013;22(11):2458–65.
107. *He J, Xiao S, Wu Z, Yuan Z.* Microendoscopic discectomy versus open discectomy for lumbar disc herniation: ametaanalysis. Eur Spine J 2016;25(5):1373–81.
108. *Qin R, Liu B, Hao J i sur.* Percutaneous endoscopic lumbar discectomy versus posterior open lumbar microdiscectomy for the treatment of symptomatic lumbar disc herniation: a systemic review and meta-analysis. World Neurosurg 2018; 120:352–62.
109. *Ruan W, Feng F, Liu Z, Xie J, Cai L, Ping A.* Comparison of percutaneous endoscopic lumbar discectomy versus open lumbar microdiscectomy for lumbar disc herniation: a meta-analysis. Int J Surg 2016;31:86–92.
110. *Chang X, Chen B, Li HY, Han XB, Zhou Y, Li CQ.* The safety and efficacy of minimally invasive discectomy: a meta-analysis of prospective randomised controlled trials. Int Orthop 2014;38(6):1225–34.
111. *Kreiner DS, Hwang SW, Easa JE i sur.* An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of lumbar disc herniation with radiculopathy. Spine J 2014;14(1): 180–91.
112. *Shultz BN, Wilson AT, Ondeck NT i sur.* Total Disc Arthroplasty Versus Anterior Interbody Fusion in the Lumbar Spine Have Relatively a Few Differences in Readmission and Short-term Adverse Events. Spine (Phila Pa 1976) 2018;43: E52-9.
113. *Zigler JE, Delamarter RB.* Five-year results of the prospective, randomized, multicenter, Food and Drug Administration investigational device exemption study of the ProDisc-L total disc replacement versus circumferential arthrodesis for the treatment of single-level degenerative disc disease. J Neurosurg Spine 2012;17:493–501.
114. *Siepe CJ, Heider F, Wiechert K, Hitzl W, Ishak B, Mayer MH.* Mid- to long-term results of total lumbar disc replacement: a prospective analysis with 5- to 10-year follow-up. Spine J 2014;14:1417–31.
115. *Furunes H, Storheim K, Brox JI i sur.* Total disc replacement versus multidisciplinary rehabilitation in patients with chronic low back pain and degenerative discs: 8-year follow-up of a randomized controlled multicenter trial. Spine J 2017; 17:1480–8.
116. *Frauchiger DA, Tekari A, Wöltje M, Fortunato G, Benneker LM, Gantenbein B.* A review of the application of reinforced hydrogels and silk as biomaterials for intervertebral disc repair. Eur Cell Mater 2017;34:271–90.
117. *Selviaridis P, Foroglou N, Tsitlakidis A, Hatzisotiriou A, Magras I, Patsalas I.* Long-term outcome after implantation of prosthetic disc nucleus device (PDN) in lumbar disc disease. Hippokratia 2010;3:176–84.
118. *Varma DM, Lin HA, Long RG i sur.* Thermoresponsive, redox-polymerized cellulosic hydrogels undergo in situ gelation and restore intervertebral disc biomechanics post discectomy. Eur Cell Mater 2018;35:300–17.
119. *R.* Bertagnoli, R. Schönmayr. Surgical and clinical results with the PDN® prosthetic disc-nucleus device. Eur Spine J 2002;11:S143–8.
120. *Ahrens M, Tsantrizos A, Donkersloot P i sur.* Nucleus replacement with the DASCOR disc arthroplasty device: interim two-year efficacy and safety results from two prospective, non-randomized multicenter European studies. Spine (Phila Pa 1976) 2009;34:1376–8.

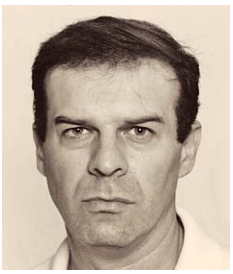
In memoriam | Obituaries



Doc. dr. sc. Ivan Kraljić, dr. med.
[Omišalj, 31. ožujka 1933. – Zagreb, 20. studenoga 2020.]

Ivan Kraljić rođen je u Omišlju 1933. godine kao prvo dijete u obitelji. Maturirao je u srednjoj medicinskoj školi u Rijeci 1952. godine i potom radio četiri godine u riječkom Domu zdravlja. Zatim odlazi u Zagreb na studij. Na Medicinskom fakultetu u Zagrebu diplomirao je 1965. godine. Po završenom studiju volontirao je na Kirurškom odjelu Opće bolnice „Dr. Ozren Novosel", a izobrazbu specijalizanta urologije proveo je u razdoblju 1968. – 1972. godine na tadašnjem Odjelu za urologiju Opće bolnice „Dr. Mladen Stojanović" (danas KBC Sestre milosrdnice) gdje je u ožujku 1972. stekao naziv specijalista urologije. Već krajem specijalizacije, zahvaljujući suradnji s prim. Oberiterom i Odsjekom za citologiju (dr. Ž. Znidarčićem) uvodi u praksu citološku aspiraciju kao konfirmativnu metodu karcinoma prostate. Od tada počinje razdoblje u kojem se, slijedeći okvire ranijih postignuća prof. Blaškovića i prim. Oberitera, dominantno usmjerava prema daljnjem razvoju urološke endoskopske kirurgije donjega mokraćnog sustava. Tako je dr. Kraljić od 1979. godine voditelj Odsjeka endoskopske urologije, a šest godina kasnije postaje voditelj Odjela za endourologiju na Klinici za urologiju KB „Dr. Mladen Stojanović" Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. U ranim osamdesetim godinama i stručno i znanstveno napreduje. Tako mu je 1983. godine priznat stručni naslov primarijusa. U tom statusu prim. Kraljić bio je i glavni tajnik Uroloških udruženja Alpe-Jadran. Surađivao je na znanstvenom projektu *Istraživanje hormonske ovisnosti tumora prostate* od 1978. godine. Doktorsku disertaciju naslova *Rana dijagnostika i evaluacija hormonske terapije karcinoma prostate mjerenjem hormona i enzima u cirkulaciji i tkivu* obranio je 1985. godine. Upravo obrana doktorske teze konfigurira daljnji stručni i znanstveni interes dr. Kraljića u smjeru rane dijagnostike i hormonske terapije raka prostate. Na tom će tragu, dobrim dijelom zahvaljujući upravo njegovoj suradnji s Klinikom za nuklearnu medicinu i tamošnjim laboratorijem za fundamentalno istraživanje prostate, proisteći moderna načela i praksa rane dijagnostike raka prostate kakvu poznajemo i prakticiramo danas. Upravo u to vrijeme počelo se opsoletne markere raka prostate (alkalnu, prostatičnu i kiselu fosfatazu), stidljivo, ali uporno i sustavno, zamjenjivati upotrebom PSA testa. Još 1984. godine učinjena je velika građevinska rekonstrukcija, sada već ponovno, Klinike za urologiju. Zasluge za tu rekonstrukciju u najvećoj mjeri pripadaju inicijativi i upornosti dr. Kraljića i to motivacijom donatora, arhitektonskom organizacijom, pa i nadzorom same građevinske provedbe ideja. Tako je Klinika za urologiju dobila novi, suvremeno sagrađeni trakt s tri operacijske dvorane, i to u kontinuitetu s velikom jedinicom intenzivne skrbi te sedam dvokrevetnih apartmana. Takva rekonstrukcija predstavljala je značajan boljitak primarno za bolesnike, a onda svakako i za liječnike, sestre te osoblje Klinike. Ona je ujedno bila i preduvjet daljnjeg praćenja modernoga kirurškog smjera urološke struke i u značajnoj mjeri omogućila razvoj endourologije na Klinici u Vinogradskoj. Poglavito se to odnosi na razvoj endoskopske kirurgije gornjega mokraćnog sustava koju i danas prakticiraju, unaprjeđuju i moderniziraju novi naraštaji urologa. Od 1985. godine dr. Kraljić je bio član Svjetskoga endourološkog društva, a 1987. postaje članom Upravnog odbora *Mediterranean Association of Urology*. Primarijus dr. sc. Ivan Kraljić imenovan je 1990. godine predstojnikom Klinike za urologiju. Godine 1993. stekao je zvanje znanstvenog suradnika, a sljedeće, 1994. godine, organizira svečano obilježavanje stote obljetnice hrvatske urologije čije je izvorište upravo ovdje, na današnjoj Klinici za urologiju KBC-a Sestre milosrdnice, a u okviru tadašnjeg trećeg odjela koji je vodio dr. Dragutin Mašek. Zvanje naslovnog docenta na Katedri za urologiju na Medicinskom fakultetu u Zagrebu stekao je iste, 1994. godine i nastavio raniju aktivnost predavača, a sada i voditelja kolegija na poslijediplomskom studiju iz urologije. Osobito je vrijedno spomenuti kako je doc. dr. sc. Ivan Kraljić 1998. godine utemeljio Referentni centar za tumore prostate Ministarstva zdravstva RH pri Klinici za urologiju KBC-a Sestre milosrdnice i bio njegov voditelj do samog kraja 1999. godine, kada odlazi u mirovinu. I nakon umirovljenja, doc. dr. sc. I. Kraljić još godinama aktivno nastavlja liječnički poziv, sada u okvirima privatne poliklinčke urološke djelatnosti. Publicistička aktivnost dr. Kraljića očitovala se objavljivanjem mnogih znanstvenih i stručnih radova u eminentnim domaćim i stranim medicinskim časopisima. Objavio je, samostalno ili kao suautor, i nekoliko poglavlja u medicinskim stručnim udžbenicima i knjigama te skripta naslova *Ultrazvuk u urološkoj dijagnostici* u sklopu tečaja trajnog usavršavanja liječnika pri Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Osim navedenih funkcija i članstava, bio je član Hrvatskoga urološkog društva (HUD) od osnutka te član Hrvatskoga katoličkog liječničkog društva (HKLD) i *Lyons Cluba*. Neophodno je osvrnuti se i na interes docenta Kraljića u smislu očuvanja povijesne faktografije razvoja urološke struke u Hrvatskoj, čemu je dao velik doprinos malom knjižicom *Izvorište hrvatske urologije u Bolnici Milosrdnih sestara u Zagrebu* objavljenom 1999. godine. U tom djelu doc. Kraljić osvjetljava mjesto i ulogu Bolnice Milosrdnih sestara u Zagrebu kao izvorišta hrvatske urologije u smislu utemeljenja prve urološke klinike i Katedre za urologiju u Hrvatskoj, još 1943. godine pod vodstvom prof. Blaškovića. Čuvat ćemo u pamćenju lik i djelo docenta Kraljića, jednog od predstojnika naše Klinike, kao čovjeka koji je svojim aktivnostima na mnogim poljima, a ne samo kao liječnik i urolog praktičar, autohtonim potpisom obilježio svoje vrijeme. Pritom nije izostavio ljudskost i kolegijalnost sa suvremenicima, otvarajući mnoga vrata mlađim naraštajima, ali istodobno ne zaboravljajući generacije urologa koje su prethodile njegovom vremenu. Neka mu je mir i duši spokoj vječni.

U ime Klinike za urologiju KBC-a Sestre milosrdnice
Ante Reljić



Izv. prof. dr. sc. Aldo Ivančić, dr. med.
[1961. – 2020.]

Kišna nedjelja, Sveti Nikola je podijelio šibe i darove za 2020. godinu. U kući mir, „korona“ nas je zatvorila u izolaciju, i onda telefon... Nevjerica, tuga, strah, pitanja i odgovori koji slute užas... Naš Aldo! Zašto baš ti?

Toga dana svi mi koji smo te voljeli željeli smo vjerovati u čudo. Tražili smo onu nadu koju si ti, dragi prijatelju, davao svojim pacijentima kada su čekali ulazak u nestvaran svijet operacijske sale. Ona i ja čekali smo neku dobru vijest, znak, otkucaje na monitoru, nešto, barem nešto dobro da ispuni naš prazan pogled, ali naše želje nisu pomogle. Otišao si nekamo s istog onoga operacijskog stola uz koji si nebrojeno puta stajao kao liječnik i čovjek. Spretno rukujući skalpelom i svojim racionalnim razmišljanjem svakodnevno si donosio životne odluke, ljudima poklanjao nove dane, uveseljavao obitelji bolesnih, s empatijom hrabrio one manje sretne i poticao svoje suradnike da sutrašnji dan bude uspješniji.

Poznavali smo se još od danā kada je na osnovnoškolskim prvenstvima u košarci izazivao strahopoštovanje svojom figurom i stasom. Kasnije se srednjoškolsko rivalstvo preselilo na košarkaško igralište na Gornjoj Vežici gdje je visoki Dražanin bio čvrst protivnik. Nakon završene srednje Medicinske škole „Mirko Lenac“ upisao je Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, gdje je diplomirao 1989. godine.

Od 1992. Aldo je učio od velikana riječke kirurgije, educirao se u europskim kirurškim centrima, završio tri kirurške specijalizacije, opću (1997.), torakalnu (2001.) i vaskularnu kirurgiju (2011.), odradio edukaciju iz kardijalne i transplantacijske kirurgije, edukaciju iz ultrazvuka i dopplerske dijagnostike, sudjelovao u timovima koji su pionirskim zahvatima promicali granice riječke medicine i stvarali nove standarde, poučavao mlade, minuciozno studirao svoje pacijente, skupljao iskustva i pažljivo analizirao svoje postupke. Sâm je sa svojim znanjem i trudom, bez političkog mecene, izabran na vodeće funkcije na Klinici za kirurgiju KBC-a Rijeka, od pročelnika Zavoda za torakalnu i vaskularnu kirugiju (2013.) do predstojnika Klinike za kirurgiju (2014. – 2018.) i šefa Odjela za torakalnu kirurgiju. Trebalo ga je poticati da svoje znanje, talent i unutrašnju snagu usmjeri na akademsku karijeru kroz koju je, nakon magisterija (2005.) i doktorata (2009.), napredovao do titule izvanrednog profesora (2015.) na Katedri za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci i poučavao generacije studenata opće i dentalne medicine, odgajao desetke specijalizanata kirurških struka koji danas čine jezgru napretka riječke i hrvatske kirurgije. Svoju akademsku karijeru obogatio je s više desetaka stručnih i znanstvenih radova, brojnim prezentacijama na domaćim i međunarodnim kongresima i stručnim skupovima, mentoriranjem doktoranada, kao i aktivnim sudjelovanjem u poslijediplomskim specijalističkim studijima i edukacijskim programima. U svom stručnom radu na riječkoj Klinici za kirurgiju isticao se usavršavanjem kirurških tehnika u operacijskom liječenju torakalne i torakoabdominalne aorte s upotrebom izvantjelesne cirkulacije i bez nje, uvođenjem videoasistirane torakoskopije u rutinski klinički rad, kao i u najtežim početcima razvoja endovaskularne kirurgije. Usavršavanjem tehnike osteosinteze prijeloma rebara i prsne kosti bio je jedan od europskih, a slobodno možemo reći i svjetskih pionira koji su modernim aktivnim kirurškim pristupom politraumatiziranim bolesnicima s nestabilnim prsnim košem osiguravali brz i povoljan ishod liječenja. Za svoj rad dobio je 2005. zahvalnicu Hrvatskoga liječničkog zbora za unaprjeđenje medicinske struke, a 2007. pohvalu Ministarstva zdravstva RH za uvođenje novih metoda u liječenju bolesnika. Aldo je svoja znanja prenosio i ostalim medicinskim djelatnicima, medicinskim sestrama i tehničarima, kroz različite programe na Fakultetu zdravstvenih studija. Gdje god je boravio, Aldo je stvarao prijateljstva koja su ga pratila kroz cijeli njegov život, a koliko su ga kolege cijenili mogli ste vidjeti kad biste se pozivali na njegovo ime koje je otvaralo sva vrata i razbijalo nesigurnost prvog susreta.

Zanimljivo je kako smo ga svi mi, koji smo ga voljeli, svojatali: „naš Aldo“. Tako smo valjda osjećali zajedničku pripadnost, dijelili brigu, vjerovali u sebe i trudili se u ovom teškom poslu ostati ljudi, čuvati dostojanstvo i pružiti pacijentu razumijevanje, odgovor na strah i nebrojena pitanja. Aldo je to znao! Njegova vrata bila su uvijek otvorena, nije postojala knjiga ili kalendar narudžbi, vremena za razgovor imao je uvijek, a jednostavnost s kojom je pristupao svakom pacijentu omogućavala je prijelaz iz strahopoštovanja prema liječniku kojemu se predajete u ruke u iskrenu ljudsku prisnost i prijateljstvo. Nije imao radno vrijeme. Njegovi učitelji, prof. Vukas i doc. Dreščik, naučili su ga da za pacijenta uvijek bude dostupan, pa je Aldu bilo sasvim normalno za vrijeme godišnjeg odmora doći u bolnicu, operirati ili pratiti oporavak bolesnika. Tek kada je sve u bolnici bilo mirno, kad je bio siguran da su svi bolesnici dobro, odvajao je vrijeme za sebe i svoju obitelj. Nemjerljivo je vrijeme koje je oduzeo svojim najdražima kako bi odgovorio na izazove svog posla. Odgojen u skromnoj obitelji koja ga je učila radu i poštenju, uživao je u miru svoje garaže zabavljajući se mehanikom, servisom svog *Jaguara* ili tepajući svojoj „motorki“ dok je pilio drva u dvorištu obiteljske kuće koju je sâm gradio. Nije prošlo niti jedno druženje, a da me nije pozvao da „jedan vikend“ dođem u njegovu garažu pa da mi pokaže kako je on to sve lijepo „zrihtao“. Nisam stigao! Uvijek je nedostajalo tih vikenda, uvijek smo mislili da ima vremena, uvijek je nešto bilo baš u ovu subotu. A sada je garaža prazna, a tebi je, dragi moj Aldo, ostala vječnost da se posvetiš sebi.

Aldo je bio hrvatski dragovoljac Domovinskog rata i kao liječnik 128. brigade zarobljen je u prosincu 1991. tijekom tragedije u Čanku. Samozatajno je čuvao svoju priču iz četničkih logora. Nisam ju čuo. Kroz nepunih trideset godina zajedničkog rada na

Kirurgiji, od neprospavanih noći na specijalizaciji do administrativnih glavobolja šefa Klinike, Aldo je više volio prepričavati dogodovštine naših starijih kolega Drageca, Cezara i Firota i uz smijeh uveseljavati svoje sugovornike, nego mariti za ratne užase i politiku. Ponekad se svakome od nas činio čudnim kada je izravno govorio sve što je mislio, bez primisli da kalkulira i trguje sa svojim razmišljanjima ili stavovima. Valjda smo ga zato i voljeli, jer nije znao lagati i skromno je nosio teret svoje časti. Nije se znao boriti s političkim pervertitima i bio je duboko pogođen političkom smjenom koju je doživio. Nije mi zamjerio. „Zbog tebe sam došao, zbog tebe i odlazim", zaključio je svoje razmišljanje i ostao vjeran svome cilju i timu za koji je igrao.

I kao uvijek, Aldo je sve svoje uspjehe i tuge dijelio sa svojim vjernim Nikolom, njegovom sjenom pratiljom, s kojim je bio nerazdvojan u poslu i obiteljskom druženju. Razmišljao je i o odlasku iz KBC-a, ali je prevagnula ljubav prema obitelji, dragoj mu Željki koja je uvijek bila tu da preuzme teret roditeljskih obveza za Stellu i Saru. A na kraju, koja bi metropola bez dragih mu ljudi mogla zamijeniti sigurnost i ljepotu Draškog Briga?

Danas, dok u nevjerici prebirem sjećanja na Alda, navršava se i tužna 29. obljetnica tragedije u Čanku. Koliko su bolna bila njegova sjećanja na taj datum? Koliku je ljudsku žrtvu Aldo podnio za sve nas, ali i za one koji danas odlučuju o našim životima? Tko nam je dopustio da se Alda i sličnih heroja sjećamo samo prigodno, a ne štujemo ih dok se tu kraj nas nesebično bore protiv ljudske patnje, bolesti i nepravde?

Naš Aldo je otišao tiho, brzo, čvrsto vezan uz svoje ideale koje je brižno čuvao od surove svakodnevnice. Dok njegov duh bude živio u ovim hodnicima i dok njegovi nasljednici budu promicali vrijednosti kojima ih je učio, ovo će biti bolnica. Ako ga zaboravimo, ostat će samo hodnici u kojima će bolesnici lutati tražeći nadu.

Počivao u miru, dragi naš Aldo.

Tedi Cicvarić