UDK 61(061.231)=862=20

CODEN LIVJA5
ISSN 0024-3477 (TISAK)
ISSN 1849-2177 (ONLINE)

LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

SMJERNICE

Vegetarijanska i veganska prehrana u dječjoj dobi – smjernice Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora
Iva Hojsak, Tena Niseteo, Sanja Kolaček, Ranka Despot, Oleg Jadrešin, Nevenka Jelic, Vlatka Konjik, Ana Močić-Pavić, Goran Palčevski, Irena Senečić-Čala, Duška Tješić-Drinkovic, Jurica Vukovic, Orjena Žaja, Zrinjka Mišak
279

Kliničke preporuke za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka želuca
Vesna Bišof, Antonio Juretić, Tomislav Omrčen, Stjepko Pleština, Mario Boban, Željko Krznarić, Zdravko Perko, Josipa Flam, Ingrid Belac Lovasić, Ante Bolanča, Marko Zelić, Jasna Radić, Davor Štimac, Meliha Solak Mekić, Slavko Gašparov, Nadan Rustemović, Ivica Sjekavica, Eduard Vrdoljak
285

IZVORNI RADOVI

Epidemiološki i klinički aspekti mikobakterioze pluća u Sisačko-moslavačkoj županiji
Boris Vrga
293

Bendamustin umjesto karmustina pri kondicioniranju kod autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica – usporedba toksičnosti i infektivnih komplikacija
Ivan Zekanović, Nadira Duraković, Martina Morić Perić, Sandra Bašić-Kinda, Dubravka Sertić, Ranka Serventi Seiwerth, Silva Zupančić-Šalek, Pavle Rončević, Ivo Radman, Marijo Vodanović, Alen Ostojić, Goran Rinčić, Ines Bojanić, Vlatka Periša, Dominik Lozić, Vedrana Gačić, Ivana Budisavljević, Igor Aurer
303

Dvostruka (pregrađena) desna klijetka – prikriveni pratitelj ventrikularnoga septalnog defekta
Ivan Malčić, Višnja Tokić Pivac, Darko Anić, Stanko Težak, Dorotea Bartoniček, Dalibor Šarić, Dražen Belina
307

KLINIČKA ZAPAŽANJA

Mezenhimni tumor ili sindrom amnijske brazde u novorođenčeta – dijagnostička dilema
Ivana Ježić, Sarah Bjedov, Anko Antabak, Krešimir Bulić
314

Epiduralna anestezija za carski rez u bolesnice s arteriovenskom malformacijom mozga – prikaz bolesnice
Katarina Kličan-Jaić, Iva Pažur, Jasna Martinčević, Vladimir Kalousek, Vesnica Košec
317

PREGLEDI

Gripa – mikrobiologija, imunologija i epidemiologija za liječnika koji razmišlja o cijepljenju
Darko Richter
321

IN MEMORIAM

Prof. dr. sc. Boris Hranilović; primarijus Ermar Junker; prof. dr. sc. Ivo Jurić
328

VIJESTI

292, 320

BROJ
11–12

LIJEČ VJESN 140:279–332 **ZAGREB, STUDENI–PROSINAC 2018.**

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
-1874-

LIJEČNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

GUIDELINES

Vegetarian and vegan diet in children – guidelines of the Croatian Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition of the Croatian Medical Association
Iva Hojsak, Tena Niseteo, Sanja Kolaček, Ranka Despot, Oleg Jadrešin, Nevenka Jelic, Vlatka Konjik, Ana Močić-Pavić, Goran Palčevski, Irena Senečić-Čala, Duška Tješić-Drinkovic, Jurica Vukovic, Orjena Žaja, Zrinjka Mišak
279

Clinical recommendations for diagnosis, treatment and monitoring of patients with gastric cancer
Vesna Bišof, Antonio Juretić, Tomislav Omrčen, Stjepko Pleština, Mario Boban, Željko Krznarić, Zdravko Perko, Josipa Flam, Ingrid Belac Lovasić, Ante Bolanča, Marko Zelić, Jasna Radić, Davor Štimac, Meliha Solak Mekić, Slavko Gašparov, Nadan Rustemović, Ivica Sjekavica, Eduard Vrdoljak
285

ORIGINAL ARTICLES

Epidemiological and clinical aspects of pulmonary mycobacteriosis in Sisak-Moslavina County
Boris Vrga
293

Use of bendamustin instead of carmustin in autologous stem cell transplantation conditioning – toxicity and infectious complications comparison
Ivan Zekanović, Nadira Duraković, Martina Morić Perić, Sandra Bašić-Kinda, Dubravka Sertić, Ranka Serventi Seiwerth, Silva Zupančić-Šalek, Pavle Rončević, Ivo Radman, Marijo Vodanović, Alen Ostojić, Goran Rinčić, Ines Bojanić, Vlatka Periša, Dominik Lozić, Vedrana Gačić, Ivana Budisavljević, Igor Aurer
303

Double chambered right ventricle – concealed companion of ventricular septal defect
Ivan Malčić, Višnja Tokić Pivac, Darko Anić, Stanko Težak, Dorotea Bartoniček, Dalibor Šarić, Dražen Belina
307

CLINICAL OBSERVATIONS

Mesenchymal tumour or amniotic band syndrome in a newborn – a diagnostic dilemma
Ivana Ježić, Sarah Bjedov, Anko Antabak, Krešimir Bulić
314

Epidural anesthesia for cesarean section in a patient with brain arteriovenous malformation – a case report
Katarina Kličan-Jaić, Iva Pažur, Jasna Martinčević, Vladimir Kalousek, Vesnica Košec
317

REVIEWS

Influenza – microbiology, immunology and epidemiology for the physician contemplating immunization
Darko Richter
321

OBITUARIES

Prof. dr. sc. Boris Hranilović; primarijus Ermar Junker; prof. dr. sc. Ivo Jurić
328

NEWS

292, 320

LIJEČNIČKI VJESNIK

Utemeljen 1877. Founded 1877

SAVJET / ADVISORY BOARD

PREDSJEDNIK / PRESIDENT

Mladen Belicza

TAJNIK / SECRETARY

Miroslav Hromadko

ČLANOVI / MEMBERS

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

UREDNIČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD

Branimir Anić (Zagreb) – Darko Antičević (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Želimir Bradamante (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Nada Čikeš (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Rudolf Gregurek (Zagreb) – Smilja Kalenić (Zagreb) – Nikola Mandić (Osijek) – August Mijić (Zagreb) – Davor Miličić (Zagreb) – Mislav Planinc (Zagreb) – Stojan Polić (Split) – Željko Reiner (Zagreb) – Darko Richter (Zagreb) – Zvonko Rumboldt (Split) – Juraj Sepčić (Rijeka) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka)

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK / EDITOR-IN-CHIEF

Branimir Anić

TAJNIK UREDNIČKOG ODBORA / SECRETARY OF THE EDITORIAL BOARD

Željko Ferenčić

Osnivač i izdavač / Founder and Publisher
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

Za izdavača / For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ

Glavni i odgovorni urednik / Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ

Tajnica redakcije / Secretary of the Editorial Office
DRAŽENKA KONTEK

Lektor za hrvatski jezik / Croatian Language Revision
BRANKO ERDELJAC

Lektorica za engleski jezik / English Language Revision
MIRJANA MAREČIĆ

Deskriptori / Descriptors
ANAMARIJA LABOŠ

Rješenje naslovne stranice / Front Page Design
BRANKO VUJANOVIĆ

Tehnički urednik / Technical Editor
JOSIP VLAHOVIĆ

Slog / Typesetting
»GREDICE« – Zagreb, Horvaćanska 67

Tisak / Printed by
PRINTERA – Sveta Nedelja

Web stranica / Web page
ALEN BABACANLI

Zagreb 2018.

Naklada 8.200 primjeraka

Rukopis i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika,* Zagreb, Šubićeva ul. 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr. Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, odnosno na žiro račun br. 2360000-1101214818 ili devizni račun br. 2100060384, Zagrebačka banka d.d., Savska c. 60, Zagreb, Swift: Zaba HR 2X, IBAN HR7423600001101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 200 kuna; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 100 kuna; članarina za inozemne članove iznosi 54 eura. 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.

Liječnički vjesnik citiraju: SCOPUS, EMBASE/Excerpta Medica i HRČAK.

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.

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.

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

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 Urednički 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

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.

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

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 pogreške 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 pogreške 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.

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 multiword 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.

U slučaju sumnje na plagijat Uredнički 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. Preporuča se oblikovati tablice što je jednostavnije moguće

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.

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 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

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 Hrvatskog 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.*

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).



Poštovane članice i članovi Hrvatskoga liječničkog zbora,
drage kolegice i kolege!

Godinama svjedočimo brojnim izazovima naše časne i ugledne liječničke profesije. Zdravstveni sustav izložen je brojnim traženjima, i stručnim, napretkom dijagnostičkih postupaka te sve bržim razvojem terapijskih modaliteta, ali, nažalost, i oskudicom financijskih sredstava, kao i odlaskom kolega iz sustava javnog zdravstva, pa i iz Domovine sve do trajnoga naglašenog, ali opravdanog interesa medija za svaku moguću negativnost u našem djelovanju. Osjetljivo je naše poslanje, bremenito brojnim izazovima koji nerijetko pobuđuju i znatnu pozornost šire javnosti. Uza svu složenost našeg poslanja, potaknuti katkad ne samo stručnim interesima, među kolegama se javljaju nesporazumi i nesuglasice. S neugodom smo tijekom godine pratili zbivanja u našoj stožernoj staleškoj instituciji Hrvatskoj liječničkoj komori. Siguran sam da će HLK pronaći snage i mudrosti te nastaviti s aktivnostima na boljitak svekolikog liječništva. Nemojmo nikad zaboraviti da su ciljevi našega liječničkog poziva – zaštita zdravlja naroda, stručni i znanstveni rad, njegovanje liječničke etike i zaštita svekolikih staleških interesa.

Hrvatski liječnički zbor kao javna, dobrovoljna i neovisna udruga doktora medicine i doktora dentalne medicine osnovan je daleke 1874. godine. Neprekidno već 144 godine nastoji štititi interese svojih članova i zauzima se za njihovu dobrobit i u hrvatskom zdravstvu i u onom svjetskome.

Registar članova Hrvatskoga liječničkog zbora kontinuirano bilježi povećan interes kolega za pridruživanje našoj udruzi. Zanimanje kolega za stjecanje novih znanja iz godine je u godinu sve veće. Stručno-znanstvena aktivnost Hrvatskoga liječničkog zbora bilježi se brojnim kongresima, simpozijima, tečajevima i raznim edukacijama koje naše podružnice, stručna društva i sekcije organiziraju. Na tome vam, drage kolegice i kolege, hvala, jer bez vas i vašeg rada i zalaganja Hrvatski liječnički zbor ne bi bio toliko vidljiv i prepoznatljiv te uključen u svekolike aktivnosti u našem društvu. Ove smo godine dobili i iznimno važnu potvrdu i priznanje za svoje zalaganje i djelovanje. Naš rad cijene i vrhovne institucije u Republici Hrvatskoj. Hrvatski liječnički zbor prepoznat je kao mjerodavan partner pri ocjenjivanju specijalističkog statusa kolega s osnove Pravilnika o stjecanju statusa specijalista iz uže specijalizacije od Ministarstva zdravstva. Prvi put od stjecanja nezavisnosti Republike Hrvatske Hrvatski liječnički zbor i formalno nalazi svoje mjesto među relevantnim čimbenicima zdravstvenog sustava i u člancima 8., 22., 23. i 143. Zakona o zdravstvenoj zaštiti.

Da je rad članova Hrvatskoga liječničkog zbora stvaran i opipljiv, dokazuje i činjenica da smo od 2004. godine do danas izradili više od 100 dijagnostičko-terapijskih smjernica. Većina smjernica otisnuta je u Zborniku smjernica Hrvatskoga liječničkog zbora od 2004. do 2014., a trenutačno je u izradi i drugo, prošireno izdanje. U aktivnom istraživanju i radu sudjelovala je

polovica stručnih društava HLZ-a. Časopis Liječnički vjesnik upravo je simbol rada marljivih kolega. Vrijedni prilozi i nacionalni postupnici za dijagnostiku i liječenje brojnih bolesti objavljeni su prvi put upravo ovdje, u stručno-znanstvenome časopisu Hrvatskoga liječničkog zbora.

U tijeku je postupak pripreme dokumentacije vezane za zajednički projekt izrade kliničkih smjernica u suradnji s Ministarstvom zdravstva i Hrvatskim zavodom za zdravstveno osiguranje. Priča je svoj epilog dobila ove godine u lipnju kada je zajednički projektni tim sudjelovao na dvotjednoj intenzivnoj edukaciji u *National Guideline Alliance* (NGA), podružnicom NICE-a (*National Institute for Health and Care Excellence*) u Londonu. Aktivno radimo na rješenjima za kreiranje kratkih, jednoznačnih, u praksi primjenjivih smjernica i algoritama za dijagnostiku i liječenje najčešćih bolesti u Republici Hrvatskoj. Vjerujem da ćemo to zajedničkim snagama u idućem razdoblju i ostvariti.

Aktivnosti i promidžbi Hrvatskoga liječničkog zbora osobito pridonose njegove podružnice. Iako suočene s brojnim nedaćama u lokalnim sredinama, manjkom liječnika zbog iseljavanja, ali i drugim teškoćama, naše vrijedne podružnice trude se zadržati članstvo te aktivirati mlade kolege da se priključe stručno-znanstvenom radu Hrvatskoga liječničkog zbora. Bez podružnica vidljivost Zbora diljem Lijepe naše bila bi mnogo manja. Osobno kao predsjednik HLZ-a, ali i uime njegova Izvršnog odbora zahvaljujem svim predsjednicima podružnica Zbora, svim članovima upravnih struktura i svekolikom članstvu.

Ponovno smo na kraju još jedne kalendarske godine, godine naših osobnih i poslovnih djelovanja. Vrijeme neumoljivo prolazi, dani, mjeseci i godine nižu se jedni za drugima. Dinamičan način života na neki nas je način odvojio jedne od drugih, nažalost, čak i od onih najbližih. Svakodnevne obveze i aktivnosti vladaju našim životima. U većini slučajeva svjesni smo i činjenice da ćemo vjerojatno prije ili poslije zažaliti za propuštenim vremenima, preskočenim druženjima, sitnim radostima. U ovome adventskom razdoblju nastojimo se iskupiti za cijelu godinu te nadoknaditi ono što smo propustili s najmilijima. Poneseni božićnim duhom, postajemo upravo onakvi kakvi bismo trebali biti cijelu godinu – tolerantniji, opušteniji i posvećeni onima koje volimo. Nažalost, ovo vrijeme brzo prođe i kad se ugase lampice i nestane sjaj, vraćamo se u svakodnevnu kolotečinu.

Pokušajmo, cijenjene kolegice i kolege, prijatelji i suradnici, zaboraviti sve nesuglasice. Ostavimo u ovoj godini sve teškoće i brige. Obećajmo jedni drugima da ćemo si dati priliku, da ćemo se međusobno poštovati i posvetiti se jedni drugima.

Na kraju ovog pisma iskoristit ću priliku i poželjeti vam prije svega obilje zdravlja, a zatim sreću, mir i blagostanje u godini koja slijedi, a dakako i u sljedećim godinama koje nas očekuju.

Sretan vam Božić i uspješna nova 2019. godina!

Vaš predsjednik Hrvatskoga liječničkog zbora
prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.

https://doi.org/10.26800/LV-140-11-12-37

VEGETARIJANSKA I VEGANSKA PREHRANA U DJEČJOJ DOBI – smjernice Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora

VEGETARIAN AND VEGAN DIET IN CHILDREN – guidelines of the Croatian Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition of the Croatian Medical Association

IVA HOJSAK[1], TENA NISETEO[2], SANJA KOLAČEK[3], RANKA DESPOT[4], OLEG JADREŠIN[2], NEVENKA JELIĆ[5], VLATKA KONJIK[6], ANA MOČIĆ-PAVIĆ[2], GORAN PALČEVSKI[7], IRENA SENEČIĆ-ČALA[8], DUŠKA TJEŠIĆ-DRINKOVIĆ[8], JURICA VUKOVIĆ[8], ORJENA ŽAJA[9], ZRINJKA MIŠAK[2]

Deskriptori: Vegetarijanska prehrana – neželjeni učinci; Veganska prehrana – neželjeni učinci; Poremećaji dječje prehrane – etiologija; Prehrambene potrebe; Energetski unos; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Utjecaj vegetarijanske i veganske prehrane na zdravlje djece sve češće razmatraju ne samo pedijatri nego i drugi stručnjaci koji se bave zbrinjavanjem djece. Zato je cilj ovih smjernica, na temelju predočenih i sažetih znanstvenih dokaza o učinku vegetarijanske i veganske prehrane na zdravlje djece i adolescenata, iznijeti upute Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora. Vegetarijanska, a posebice veganska prehrana, ne znači samo dokidanje mesa ili namirnica životinjskog podrijetla, već mora biti uravnotežena prehrana prilagođena djetetu. Ovakvo dijete iziskuje kontinuirani nadzor i ovlaštenog liječnika primarne zdravstvene zaštite i pedijatrijskog nutricionista, pri čemu obojica u tom pogledu moraju biti posebno educirani. Budući da ograničavanje broja namirnica koje dijete konzumira znatno povisuje rizik od nutritivnog deficita, roditelji koji se odluče na ovakvu prehranu i svi profesionalci koji zbrinjavaju ovu djecu moraju biti svjesni mogućih nutritivnih rizika koji su u dječjoj dobi puno viši nego u odraslih.

Descriptors: Diet, vegetarian – adverse effects; Diet, vegan – adverse effects; Child nutrition disorders – etiology; Nutritional requirements; Energy intake; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. The influence of vegetarian and vegan diet on children's health has been discussed not only by pediatricians but also by other professionals who take care of children. Therefore, the aim of this recommendations, based on presented and summarized scientific evidences on the effect of vegetarian and vegan diet on children's and adolescents' health, was to state the instructions of the Croatian Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition of the Croatian Medical Association. Vegetarian, and especially vegan diet, is not only the omission of meat and other food of animal origin, but has to represent balanced nutrition adjusted for children. Such a child requires continuous supervision not only by primary health physician but also by pediatric nutritionist, who both have to be specially educated in the field. As restrictions in diet significantly increase the risk for nutritional deficiencies, parents who decide to follow such a diet, and all professionals who take care of such children, have to be aware of possible nutritional risks that are much bigger than in adulthood.

Liječ Vjesn 2018;140:279–284

Vegetarijanstvo je termin što opisuje niz prehrambenih obrazaca kojima je načelno obilježje uklanjanje pojedinih ili svih namirnica životinjskog (animalnog) podrijetla. Naime, upravo s obzirom na razinu restrikcije u prehrani, odnosno raspon eliminacije namirnica životinjskog podrijetla, vegetarijanstvo se može podijeliti na 1. semi-vegetarijanstvo, 2. pesce-vegetarijanstvo, 3. lakto-ovo-vegetarijanstvo, 4. lakto-vegetarijanstvo, 5. veganstvo (detaljnije

[1]**Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (dr. sc. Iva Hojsak, dr. med.), [2]**Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb** (dr. sc. Tena Niseteo, dipl. ing. preh. teh.; mr. sc. Oleg Jadrešin, dr. med.; Ana Močić-Pavić, dr. med.; dr. sc. Zrinjka Mišak, dr. med.), [3]**Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Sanja Kolaček, dr. med.), [4]**Zavod za nefrologiju i gastroenterologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (Ranka Despot, dr. med.), [5]**OB „Dr. Josip Benčević"** (mr. sc. Nevenka Jelić, dr. med.), [6]**Odjel za dječju gastroenterologiju, hepatologiju, pulmologiju, alergologiju i imunologiju, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek** (Vlatka Konjik, dr. med.), [7]**Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Goran Palčevski, dr. med.), [8]**Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Irena Senečić-Čala, dr. med.; prof. dr. sc. Duška Tješić-Drinković, dr. med.; prof. dr. sc. Jurica Vuković, dr. med.), [9]**Klinika za pedijatriju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu** (doc. dr. sc. Orjena Žaja, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Z. Mišak, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb; e-mail: zrinjka.misak@gmail.com

Primljeno 20. ožujka 2018., prihvaćeno 5. studenoga 2018.

Tablica 1. *Definicije vegetarijanstva, adaptirano prema ref. 4*
Table 1. *Definitions of vegetarianism, adapted according to ref. 4*

Vrsta vegetarijanstva /Type of vegetarianism	Opis/Description
Semi-vegetarijanstvo /Semi-vegetarianism	• iz prehrane se isključuju crveno meso i proizvodi od crvenog mesa/diet excludes red meat and by-products • u prehranu su uključeni riba, morski plodovi, jaja, mlijeko i mliječni proizvodi, sve namirnice biljnog podrijetla te povremeno meso peradi/diet includes fish, seafood, eggs, dairy, all foods of plant origin and sometimes poultry
Pesce-vegetarijanstvo /Pesce-vegetarianism	• iz prehrane se isključuju proizvodi od crvenog mesa i mesa peradi/diet excludes red meat and poultry • u prehranu su uključeni riba, morski plodovi, jaja, mlijeko i mliječni proizvodi te namirnice biljnog podrijetla /diet includes fish, seafood, eggs, dairy, all food of plant origin
Lakto-ovo-vegetarijanstvo /Lacto-ovovegetarianism	• iz prehrane su isključeni proizvodi od crvenog mesa, mesa peradi i ribe/diet excludes red meat, poultry and fish • u prehranu su uključeni jaja, mlijeko i mliječni proizvodi te sve namirnice biljnog podrijetla /diet includes eggs, dairy and all food of plant origin
Lakto-vegetarijanstvo /Lacto-vegetarianism	• iz prehrane se isključuje crveno meso, meso peradi, riba i jaja te njihovi proizvodi /diet excludes red meat, poultry, fish, eggs and by-products • u prehranu su uključeni mlijeko i mliječni proizvodi te sve namirnice biljnog podrijetla /diet includes dairy and all food of plant origin
Veganstvo/Veganism	• iz prehrane su eliminirane sve namirnice animalnog podrijetla/diet excludes all food of animal origin • prehrana se temelji na konzumaciji namirnica biljnog podrijetla/diet is based on food of plant origin

na tablici 1.).[1] Veganstvo, kao grana vegetarijanstva, razumijeva potpunu eliminaciju svih namirnica životinjskog podrijetla te se prehrana zasniva samo na namirnicama biljnog podrijetla.

Učestalost vegetarijanstva procjenjuje se na oko 3%, a veganstva oko 1%, dok se u Republici Hrvatskoj vegetarijancima ili veganima izjašnjava 3,7% stanovništva.[2,3] Uloga vegetarijanske prehrane u zdravlju djece sve je češće predmet brojnih pitanja upućenih stručnjacima različitih profila, poglavito onima koji sudjeluju u zbrinjavanju djece. Stoga je cilj ovog teksta, na temelju sažetih znanstvenih dokaza o učinku vegetarijanske i veganske prehrane na zdravlje djece i adolescenata, iznijeti smjernice Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (HDPGHP) Hrvatskoga liječničkog zbora o njezinoj primjeni u djece. Ove smjernice namijenjene su pedijatrima, liječnicima školske i adolescentske medicine, liječnicima obiteljske medicine te specijalistima ostalih struka koje se bave prehranom djece. Smjernice su izrađene bez financijske potpore bilo koje institucije, tvrtke ili udruge.

Prehrambeni rizici od vegetarijanske i veganske prehrane u dječjoj dobi

Brojna su ispitivanja pokazala da nutritivni rizik raste s povećanjem ograničenja u prehrani pa su tako djeca na veganskoj prehrani izložena višem prehrambenom riziku od djece koja se hrane vegetarijanskom prehranom.[1] Ovi načini prehrane ne samo da ograničavaju ili dokidaju unos namirnica životinjskog podrijetla nego i obiluju cjelovitim žitaricama, voćem, povrćem, mahunarkama, sjemenkama i orašidima zbog čega se povećava udio limitirajućih i inhibirajućih tvari te ometaju pravilna mobilizacija i apsorpcija hranjivih tvari poput kalcija, željeza i nekih aminokiselina.[4]

Zbog svega navedenoga, vegetarijanska prehrana u dječjoj dobi predmetom je mnogih rasprava, a osnovni je problem pravilno procijeniti njezinu kvalitetu, odnosno utvrditi postoji li rizik od razvoja nutritivnog deficita. Obitelj valja pravodobno savjetovati o odgovarajućem unosu energije i svih hranjivih tvari potrebnih za optimalni rast i razvoj djeteta. Riječ je o novom konceptu prehrane koji, osim eliminacije namirnica životinjskog podrijetla, uključuje i pomno biranje ostalih namirnica te njihovo kombiniranje kako bi se zadovoljile sve potrebe organizma u rastu i razvoju. Upravo su stoga sva stručna društva suglasna da djeca na eliminacijskim dijetama, posebice ona na veganskoj prehrani, moraju biti pod strogim nadzorom stručne i u tom pogledu posebno educirane osobe.[1,2,5] Nažalost, u Republici Hrvatskoj takvih je stručnjaka vrlo malo.

Američka i kanadska pedijatrijska i dijetetička društva suglasna su da je pravilno planirana i dosljedno provođena vegetarijanska prehrana, uključujući i vegansku prehranu, prikladna za sve osobe tijekom cijeloga životnog ciklusa, što uključuje i trudnoću, vrijeme laktacije, dojenačku, dječju i adolescentsku dob i sportaše, pod uvjetom sustavnoga stručnog nadzora. To ne uključuje frutarijansku, frigansku i rastafarijansku te makrobiotičku prehranu koje se ne preporučuju primjenjivati u djece.[1–4] Europske su smjernice ipak nešto opreznije; iako smatraju da vegetarijanska prehrana koja uključuje namirnice animalnog podrijetla, uz pravilno planiranje i provođenje, može biti prikladan način prehrane u svim fazama djetetova života, za vegansku prehranu naglašavaju potrebu za striktnim nutricionističkim nadzorom i uporabom nutritivnih dodataka prilagođenih dobi te ističu važnost informiranosti roditelja o mogućim teškim (čak i smrtonosnim) posljedicama neadekvatne veganske prehrane.[5]

U daljnjem se tekstu, na temelju znanstvenih dokaza, opisuju najčešći mogući prehrambeni nedostatci vegetarijanske i veganske prehrane, zdravstvene komplikacije koje ih mogu slijediti te preporuke kako ih prevenirati ili ublažiti (tablica 2.).

Energijski unos

Istraživanja su pokazala da je energijski unos u djece na vegetarijanskoj prehrani sličan unosu u djece koja konzumiraju sve skupine namirnica.[6] Iako su prijašnje studije upozoravale na rizik od usporenog rasta, većina novijih longitudinalnih studija pokazala je da su djeca na vegetarijanskoj (lakto-ovo) prehrani normalno rasla i razvijala se.[6–9] Ipak, ispitivanje provedeno u Nizozemskoj potvrdilo je da ozbiljnija ograničenja u prehrani poput, npr., makrobiotičke prehrane, znatno ometaju rast, ali da se to može poboljšati uvođenjem mlijeka i mliječnih proizvoda u prehranu.[10] Što se tiče veganske prehrane, nema velikih prospektivnih studija i stoga se ne može zaključivati o rastu i razvoju djece na toj prehrani.

Tablica 2. *Preporuke za prevenciju i ublažavanje najčešćih mogućih prehrambenih nedostataka vegetarijanske i veganske prehrane*
Table 2. *Recommendations for prevention and reduction of most common possible nutrient deficiencies of vegetarian and vegan diets*

Energijski unos /Energy intake	• osigurati dovoljan unos energijom bogatih namirnica: mahunarka i njihovih proizvoda (sojina mlijeka, tofua, vrhnja), orašida i njihovih maslaca/insure adequate intake of energy rich food: legumes and by-products (soy milk, tofu, cream), nuts and their butters
Masti i masne kiseline /Fat and fatty acids	• djeci veganima osigurati dovoljno prekursora α-linolenske kiseline (laneno ulje, mljevene lanene sjemenke, kanolino ulje, orasi i soja)/to vegan children ensure sufficient precursors of α-linoleic acid (linseed oil, milled flax seeds, canola oil, nuts and soy)
Bjelančevine i esencijalne aminokiseline /Proteins and essential amino acids	• povećati unos da bi se zadovoljile dnevne potrebe:/increase intake to fulfil daily requirements: – za 30 – 35% dojenčadi i djeci do 2. godine života/by 30–35% for infants and children younger than 2 years – za 20 – 30% djeci od 2 do 6 godina/by 20–30% for children from 2 to 6 years old – za 15 – 20% djeci starijoj od 6 godina/by 15–20% for children older than 6 years • izvori bjelančevina biljnog podrijetla: mahunarke, posebno soja, žitarice, orašasti plodovi, sjemenke /sources of proteins of plant origin: legumes, especially soy, grains, nuts, seeds
Vitamin B12 (kobalamin) /Vitamin B12 (cobalamin)	• veganima se preporučuje 3 puta na dan unositi namirnice obogaćene vitaminom B12 ili provoditi suplementaciju /vegans are recommended to take 3 servings of food enriched with vitamin B12 daily or to take supplements • djeci koju doje majke na veganskoj prehrani savjetuje se davati suplementaciju 0,4 – 0,5 μg/dan /children breastfed by mothers on vegan diet are recommended to take supplements of 0.4 – 0.5 μg/day
Kalcij/Calcium	• osigurati dovoljan unos hrane obogaćene kalcijem, soje i zelenih biljaka siromašnih oksalatima /ensure adequate intake of calcium fortified foods, soy, and low oxalate greens • u starije djece i adolescenata razmotriti suplementaciju/consider supplementation in older children and adolescents
Željezo/Iron	• i vegani i vegetarijanci trebaju unositi 1,8 × više željeza od nevegetarijanaca /both vegans and vegetarians have to intake 1.8 times more iron than nonvegetarians • u fazama ubrzana rasta može biti potrebna suplementacija/in periods of rapid growth supplementation may be needed
Cink/Zinc	• suplementacija rijetko potrebna/supplementation rarely needed
Vitamin D/Vitamin D	• suplementaciju provoditi jednako kao i kod omnivora/supplementation equal as in omnivores
Vitamin A/Vitamin A	• u veganskoj prehrani osigurati 3 serviranja žutog i narančastog voća i povrća na dan /in vegan diet ensure 3 servings of yellow and orange fruit and vegetables per day
Prehrambena vlakna /Fibre	• u veganskoj prehrani dnevni unos često veći od preporučenog (0,5 g/kg tjelesne mase ili dob plus 5) /in vegan diet daily intake is often higher than recommended (0.5 g/kg of body weight or age plus 5)

Iako bogata ugljikohidratima, prehrana vegetarijanaca zbog visokog je unosa vlakana voluminoznija, time i zasitnija, pa može biti i energijski siromašnija.[4] Stoga je važno osigurati dovoljan unos energijom bogatih namirnica kao što su mahunarke (leguminoze) i njihovi proizvodi poput sojina mlijeka, tofua i vrhnja te orašidi i njihovi maslaci.[11]

Masti i masne kiseline

Djeca na veganskoj prehrani, za razliku od djece koja konzumiraju sve skupine namirnica ili su na lakto-ovo-vegetarijanskoj prehrani, unose 30 do 31,5% manje masnoća.[1] Posebno zabrinjava kada su u pitanju dojenčad i mala djeca na veganskoj prehrani jer su masti ne samo vrlo važan izvor energije već i izvor esencijalnih masnih kiselina nužnih za kognitivni razvoj i razvoj vida.[11,12] Veganska je prehrana siromašna omega-3 masnim kiselinama, budući da se dokozaheksaenska (DHA) i eikozapentaenska kiselina (EPA) najviše nalaze u ribi, morskim plodovima i jajima. Potvrđeno je da su koncentracije upravo ovih omega-3 masnih kiselina niske u serumu odraslih osoba na veganskoj prehrani.[13] Dodatno, veganska prehrana obiluje omega-6 masnim kiselinama koje inhibiraju pretvorbu α-linolenske masne kiseline u DHA i EPA. Preporučuje se, stoga, da veganska prehrana, osobito u djece, bude bogata prekursorima α-linolenske kiseline kojima obiluju laneno ulje, mljevene lanene sjemenke, kanolino ulje (rafinirano ulje uljane repice iz kojeg je uklonjena toksična eruka masna kiselina), orasi i soja.[1,2,4]

Bjelančevine i esencijalne aminokiseline

Bjelančevine biljnog podrijetla imaju nižu probavljivost – ona iznosi oko 85% probavljivosti animalnih bjelančevina.[4] Stoga se preporučuje povećati ukupni unos bjelančevina da bi se zadovoljile dnevne potrebe. Povećanje iznosi 30 – 35% za dojenčad i malu djecu (do 2. godine života), 20 – 30% za djecu od 2 do 6 godina te 15 – 20% za djecu stariju od 6 godina.[11] Osim niže probavljivosti, biljne bjelančevine imaju drugačiji sastav aminokiselina pa se kombiniranjem različitih biljnih namirnica mora omogućiti adekvatni unos esencijalnih aminokiselina.

Najbolji izvor proteina biljnog podrijetla jesu mahunarke (leguminoze), posebno soja, a dodatnim izvorom mogu se smatrati i žitarice, orašasti plodovi i sjemenke.[14]

Vitamin B12 (kobalamin)

Vitamin B12 nalazi se samo u namirnicama životinjskog podrijetla i zato lakto-ovo-vegetarijanci mogu zadovoljiti dnevne potrebe, a osobama na veganskoj prehrani savjetuje se konzumacija prehrambenih proizvoda obogaćenih vitaminom B12 ili redovita suplementacija.

Ovaj vitamin važan je za neurološki i kognitivni razvoj djeteta. Njegov nedostatak uzrokuje megaloblastičnu anemiju, usporeni neurološki razvoj, sve do ireverzibilnog oštećenja mozga.[15] Mlijeko majka na veganskoj prehrani loš je izvor vitamina B12, a u jednom od ispitivanja u 45% dojenčadi veganskih majka utvrđen je deficit tog vitamina.[17] Slijedom navedenoga, dojenoj djeci majka veganka savjetuje se suplementacija vitamina B12 u količini od 0,4 do 0,5 μg/dan.[2,4,12,16,17] Osim toga, deficit vitamina B12 zabilježen je i u do 33% djece i adolescenata vegana.[17] Stoga je neupitna važnost nadzora i kvalitativne procjene unosa prehrambenih proizvoda obogaćenih vitaminom B12 (najčešće napitci na bazi soje i orašastih plodova, žitne pahuljice itd). Preporučuje se 3 puta na dan unositi obogaćene namirnice da se osigura 5 do 10 μg vitamina B12 na dan ili je nužno provoditi suplementaciju.[1]

Veganska je prehrana bogata folnom kiselinom, odnosno folatima, što može dodatno prikriti anemiju izazvanu deficitom vitamina B12. Također treba napomenuti da samo mjerenje vrijednosti vitamina B12 u serumu nije dostatno, već treba odrediti homocistein i/ili metilmalonsku

kiselinu u serumu koji su već pri graničnom nedostatku vitamina B12 povišeni.

Kalcij

Unos kalcija u djece lakto-ovo-vegetarijanaca uglavnom zadovoljava, što nije točno za djecu na veganskoj prehrani.[18,19] Naime, apsorpcija kalcija u prisutnosti bjelančevina veća je za oko 30 do 50%, zbog čega je veća u vegetarijanaca koji konzumiraju namirnice životinjskog podrijetla.[4,11] Djeca na veganskoj prehrani ne samo da unose manje kalcija od preporučenoga nego se kalcij iz biljne hrane otežano apsorbira, budući da s tvarima poput oksalatne i fitinske kiseline, koje se nalaze u mnogim mahunarkama, sjemenkama, orašastim plodovima i zelenom lisnatom povrću, formira netopljive soli (fitate i oksalate).[4] I velik udio prehrambenih vlakana u pojedinim namirnicama dodatno smanjuje iskoristivost kalcija.

Unos kalcija povećava se uzimanjem hrane obogaćene kalcijem, soje te zelenih biljaka siromašnih oksalatima.[4] U starije djece i adolescenata katkad je nužna i suplementacija kalcijem.[1]

Željezo

Vegetarijanska i veganska prehrana rizični su čimbenici za niske vrijednosti hemoglobina i feritina.[20] Poput kalcija, i željeza u namirnicama biljnog podrijetla ne samo da ima manje nego se i otežano apsorbira jer je riječ o ne-hem formi koja u organizam prolazi otežanije u usporedbi s hem željezom iz namirnica životinjskog podrijetla. Štoviše, mnoge namirnice biljnog podrijetla sadržavaju fitinsku kiselinu koja veže željezo i time smanjuje njegovu biodostupnost.[15] Slijedom navedenoga, i vegani i vegetarijanci trebaju unositi 1,8 × više željeza od osoba na raznovrsnoj prehrani.[21] Poboljšanoj apsorpciji znatno pridonosi istodobno uzimanje namirnica bogatih vitaminom C.[1] U fazama ubrzanog rasta djeteta savjetuje se tragati za anemijom i, ovisno o nalazima krvne slike, suplementirati željezo ako je potrebno.

Cink

Osnovni prehrambeni izvori cinka namirnice su animalnog podrijetla, no nalazi se i u namirnicama poput soje, graha, sjemenka i žitarica.[4] Ponovo, biodostupnost i apsorpciju cinka smanjuje fitinska kiselina čija je koncentracija u prehrani vegetarijanaca znatno viša.[1] Cink ima važnu ulogu u rastu i razvoju djeteta; nuždan je za osjet okusa i mirisa, zbog čega njegov nedostatak rezultira i smanjenim apetitom, ali i lošijim imunosnim odgovorom i povećanom podložnošću infekcijama. Tijekom dječje dobi potrebe za cinkom rastu od 3 mg/dan u dojenačkoj dobi i ranom djetinjstvu do 11 mg/dan u adolescentskoj dobi.[6] Međutim, manifestni nedostatak cinka rijedak je i u veganske djece pa je suplementacija rijetko potrebna.[1]

Vitamin D

Vitamin D u najvećoj mjeri nastaje pod utjecajem sunčeva svjetla na kožu. Od prehrambenih namirnica vitaminom D bogati su jedino jetra, masna morska riba te žutanjak. Osim toga, u većini zemalja vitaminom D suplementiraju se mlijeko i neki voćni sokovi. Budući da je najvažniji izvor vitamina D pretvorba u našoj koži pod utjecajem UV zraka, suplementaciju treba provoditi u jednakoj mjeri kao i kod omnivora, što vrijedi i za djecu na veganskoj prehrani u koje je unos namirnica bogatih/obogaćenih vitaminom D posebno malen.[1]

Vitamin A

Vitamin A nalazi se samo u namirnicama životinjskog podrijetla. Međutim, karotenoidi iz žutog i narančastog voća i povrća mogu se konvertirati u vitamin A. Stoga je u veganskoj prehrani nužno naglasiti potrebu za uzimanjem triju serviranja ovog voća i povrća na dan.[1]

Prehrambena vlakna

Unos prehrambenih vlakana u djece na veganskoj prehrani znatno je veći od onog u djece koja jedu sve ili su na lakto-ovo-vegetarijanskoj prehrani te često višestruko prekorače preporučeni dnevni unos (0,5 g/kg tjelesne mase ili dob plus 5).[4,18] Povećani unos prehrambenih vlakana u male djece može stvoriti osjećaj sitosti i tako ograničiti adekvatan energijski unos, ali i interferirati s apsorpcijom minerala o čemu je već bilo riječi u prethodnom tekstu.[1,4]

Veganska i vegetarijanska prehrana po dobnim skupinama

Dojenčad

Provođenje vegetarijanske prehrane, a posebice veganske, u dojenačkoj dobi iziskuje posebnu pozornost. To je posebno važno kod prelaska sa samo mliječne prehrane (dojenja ili dojenačkoga mliječnog pripravka) na vegansku prehranu i zato u tim okolnostima treba osigurati trajni nadzor stručnog osoblja (liječnik primarne zdravstvene zaštite i/ili nutricionist) koje je u tom pogledu dodatno educirano. Roditelji moraju biti svjesni teških posljedica koje u djeteta može uzrokovati nedostatni unos određenih nutrijenata. Te posljedice uključuju zastoj rasta, kognitivne deficite te čak i smrtni ishod.[5] Slijedom navedenoga, prehrana treba omogućiti dostatan i uravnotežen unos energije i svih spornih nutrijenata, poglavito vitamina B12, omega-3 masnih kiselina, željeza i cinka, ali i proteina (esencijalnih aminokiselina) i kalcija. U dojenačkoj dobi to se često može postići samo dodatnim suplementima ili obogaćivanjem namirnica.[1,4]

Majke vegetarijanke/veganke često doje i tu praksu treba poticati. Mlijeko majke vegetarijanke sastavom je slično mlijeku nevegetarijanke i primjerene je nutritivne vrijednosti, no u slučaju veganske prehrane savjetuje se suplementacija vitaminom B12 ili majke ili djeteta.[1,4] Ako dijete nije dojeno, jedina prikladna zamjena za majčino mlijeko jest dojenački mliječni pripravak. Pri veganstvu treba birati dojenački mliječni pripravak na bazi soje ili riže.[4] Bilo koji drugi, dojenačkim potrebama neprilagođeni biljni napitci („biljna mlijeka“) poput sojina, rižina, zobenog i drugih te pripravci iz kućne radinosti (engl. *homemade*) nisu prikladna zamjena za majčino mlijeko i ne smiju se rabiti kao zamjena za majčino mlijeko i/ili osnovno dojenačko mlijeko. U pogledu dohrane započinjanje i brzina uvođenja namirnica trebaju biti jednaki kao u nevegetarijanske dojenčadi, pri čemu se meso zamjenjuje namirnicama poput sojinih proizvoda (tofu, jogurt), jaja i sira.[4] Punomasno kravlje mlijeko ili punomasni i obogaćeni sojin napitak mogu se dati kao osnovni mliječni napitak nakon navršene prve godine života djeteta.[2] Unos ma-

sti u dojenčadi na vegetarijanskoj prehrani ne smije se ograničavati, a djetetu se moraju dati izvori omega-3 masnih kiselina. Potrebna je procjena unosa cinka i željeza, a ako je taj unos nedostatan, provodi se nadoknada ili daje hrana obogaćena ovim mineralima.[1,2,4]

Mala djeca, djeca predškolske i školske dobi

Vegetarijansku prehranu djece starije od godinu dana potrebno je kvalitativno i kvantitativno nadzirati te eventualno korigirati. Najviše se to odnosi na unos kalcija, željeza, cinka i vitamina B12.[4] U ponekim slučajevima potrebna je suplementacija nekim od navedenih nutrijenata. Budući da su mala djeca i djeca predškolske dobi često izbirljiva i odbijaju nove vrste namirnica, važno je preporučiti namirnice visoke kalorijske gustoće kako bi se osigurao dostatni unos energije.[1,4] Obroci koji sadržavaju obogaćene rafinirane žitarice i slične proizvode te namirnice bogate nezasićenim masnim kiselinama mogu pozitivno utjecati na ukupni energijski i nutritivni unos. U male djece, zbog opasnosti od zagrcavanja i gušenja namirnicama poput orašastih plodova, komadića sirova voća i povrća, njihovu pripremu treba prilagoditi mogućnostima i vještinama jedenja pojedinačnog djeteta.[4]

Već je naglašeno da je rast djece na lakto-ovo-vegetarijanskoj prehrani sličan onomu njihovih vršnjaka nevegetarijanaca[6–9] te da je slabije somatsko napredovanje uočeno uglavnom u djece koja su bila na strogoj restriktivnoj prehrani.[10]

Adolescenti

Rast i razvoj adolescenata lakto-ovo-vegetarijanaca i nevegetarijanaca slični su. Iako su prva istraživanja pokazala da djevojke vegetarijanke imaju kasniju pojavu menarhe, novija istraživanja to ne potvrđuju.[22] Adolescentskoj dobi svojstvene su promjene u stilu hranjenja, odnosno prijelaz na vegetarijansku ili vegansku prehranu. Uravnoteženi unos kvalitetnih namirnica adolescentima vrlo je težak zadatak, posebice ako rastu u obitelji koja konzumira meso. Njihova prehrana tada je najčešće jednolična i neadekvatna te nalaže nutricionistički nadzor.

Važno je napomenuti da se u ovoj dobi iza vegetarijanstva može skrivati poremećaj jedenja (anoreksija, bulimija) zbog čega se savjetuje provesti pojedine probirne alate koji služe za detekciju tih poremećaja.[1]

Dugoročne prednosti i nedostatci vegetarijanske i veganske prehrane

O pozitivnom učinku vegetarijanske prehrane u odrasloj dobi puno se govori i postoji velik broj studija koje su istraživale njezin učinak na različite kronične bolesti. Posljednje metaanalize pokazale su da vegetarijanska prehrana snižava kolesterol u krvi, pozitivno utječe na redukciju tjelesne mase te ima blagi pozitivan učinak na smanjenje kardiovaskularnih bolesti, ali ne i na smrtnost.[23,24] Međutim, ove studije najčešće su uspoređivale vegetarijansku prehranu s običnom prehranom koja nije jasno definirana, zbog čega njihove rezultate treba interpretirati s oprezom. Naime, poznato je da ljudi koji provode različite oblike prehrane više paze na svoje zdravlje, češće provode više vremena u prirodi i bave se tjelesnom aktivnošću, što sve zajedno može imati pozitivan učinak.

Nedavno je objavljena metaanaliza koja je općenito sagledavala utjecaj različitih dijeta na okoliš i zdravstvene ishode. Pokazala je da različite vrste prehrane (vegetarijanska, prehrana prema nutricionističkom savjetu, mediteranska prehrana i dijeta DASH (engl. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*)) pozitivno utječu na zdravlje i okoliš.[25] Do sada nema objavljenih studija koje su usporedile dobro balansiranu omnivornu dijetu (npr., mediteransku dijetu) s vegetarijanskom ili veganskom dijetom. Jedina je takva studija u tijeku i rezultati još nisu poznati.[26]

Međutim, važno je naglasiti da do sada nema nikakvih znanstvenih dokaza da je u dječjoj dobi vegetarijanska ili veganska prehrana zdravija od one uobičajene. Postoje samo već spomenute studije koje su procjenjivale utjecaj vegetarijanske dijete na rast i stanje uhranjenosti.

Glavni je cilj promicati zdravu prehranu dojenčadi i djece koja će poticati razvoj zdravih prehrambenih navika, ali i svesti moguće štetne posljedice na minimum. U medicinskoj i općoj literaturi postoje brojni slučajevi u kojima su djeca na veganskoj i loše vođenoj vegetarijanskoj prehrani imala trajne posljedice na zdravlje, a postoji i više opisanih smrtnih ishoda.[27] Osim toga, važno je spomenuti rezultate studije koja je procijenila kognitivno funkcioniranje adolescenata (10 – 16 godina) koji su bili hranjeni veganskom prehranom u prvih 6 godina života,[28] nakon čega su prešli na vegetarijansku ili običnu prehranu. Ispitanici kontrolne skupine koji su omnivornu prehranu primali od rođenja pokazali su bolji uspjeh u svim psihološkim testovima od djece što su hranjena veganskom prehranom u prvih 6 godina života.[28]

Zaključno, zasad nema ispitivanja koja pokazuju da veganska ili vegetarijanska prehrana u dječjoj dobi ima bilo kakav pozitivan učinak na zdravlje djece. Međutim, smanjenjem broja namirnica koje dijete uzima povisuje se rizik od nutritivnog deficita. Vegetarijanska, a posebice veganska prehrana zbog dokidanja mesa ili svih namirnica životinjskog podrijetla mora biti dobro planirana da bi se postigao uravnotežen i dostatni unos energije i svih hranjivih tvari, a dijete treba poseban nadzor stručnih osoba koje su u tom pogledu dodatno educirane. Roditelji moraju biti svjesni svih mogućih nutritivnih rizika koji su u dječjoj dobi puno viši. Osim toga, moraju biti svjesni činjenice da se veganska prehrana odraslih ne može jednostavno preslikati na dijete.

Zaključci i preporuke HDPGHP-a

- Preporučuje se hranjenje djece raznovrsnom prehranom koja obuhvaća sve namirnice uključujući i namirnice životinjskog podrijetla.
- Hranjenje djece vegetarijanskom prehranom što uključuje jaja i mlijeko niskoga je nutritivnog rizika koji se u prvom redu odnosi na unos željeza.
- Provođenje veganske prehrane u dječjoj dobi iznimno je zahtjevno, povezano je s visokim nutritivnim rizikom i stoga se smije provoditi samo ako je dijete pod stalnim nadzorom stručnih osoba (liječnici primarne zdravstvene zaštite / nutricionisti / dijetetičari) kojih je u RH u ovom trenutku vrlo malo. Spomenuti nutritivni rizik odnosi se na nizak energijski unos, malen unos omega-3 masnih kiselina, opasnost od neadekvatnog unosa bjelančevina, a posebice esencijalnih aminokiselina, te na neodgovarajući unos vitamina B12, kalcija, željeza i cinka.

LITERATURA

1. *Amit M.* Vegetarian diets in children and adolescents. Paediatr Child Health 2010;15(5):303–14.
2. *Craig WJ, Mangels AR; American Dietetic Association.* Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. J Am Diet Assoc 2009;109(7):1266–82.
3. *Prijatelji životinja.* Dostupno na: http://www.prijatelji-zivotinja.hr/index.hr.php?id=1208. Pristupljeno: 1. 5. 2016.
4. *Niseteo T.* Alternativna prehrana u djece: vegetarijanska, makrobiotička, veganska. U: Kolaček S, Hojsak I, Niseteo T (ur.). Prehrana u općoj i kliničkoj pedijatriji. Zagreb: Medicinska naklada; 2017, str. 175–86.
5. *Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C i sur.* Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64(1):119–32.
6. *Hebbelinck M, Clarys P, De Malsche A.* Growth, development, and physical fitness of Flemish vegetarian children, adolescents, and young adults. Am J Clin Nutr 1999;70(Suppl 3):579S–85S.
7. *Nathan I, Hackett AF, Kirby S.* A longitudinal study of the growth of matched pairs of vegetarian and omnivorous children, aged 7–11 years, in the North-West of England. Eur J Clin Nutr 1997;51(1):20–5.
8. *Sabaté J, Lindsted KD, Harris RD, Sanchez A.* Attained height of lacto-ovo vegetarian children and adolescents. Eur J Clin Nutr 1991;45(1):51–8.
9. *O'Connell JM, Dibley MJ, Sierra J i sur.* Growth of vegetarian children: The Farm Study. Pediatrics 1989;84(3):475–81.
10. *Van Dusseldorp M, Arts IC, Bergsma JS i sur.* Catch-up growth in children fed a macrobiotic diet in early childhood. J Nutr 1996;126(12):2977–83.
11. *Messina V, Mangels AR.* Considerations in planning vegan diets: children. J Am Diet Assoc 2001;101(6):661–9.
12. *Mangels AR, Messina V.* Considerations in planning vegan diets: infants. J Am Diet Assoc 2001;101(6):670–7.
13. *Rosell MS, Lloyd-Wright Z, Appleby PN i sur.* Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in plasma in British meat-eating, vegetarian, and vegan men. Am J Clin Nutr 2005;82(2):327–34.
14. *Young VR, Pellett PL.* Plant proteins in relation to human protein and amino acid nutrition. Am J Clin Nutr 1994;59(Suppl 5):1203S–12S.
15. *Kirby M, Danner E.* Nutritional deficiencies in children on restricted diets. Pediatr Clin North Am 2009;56(5):1085–103.
16. *Van Winckel M, Vande Velde S, De Bruyne R, Van Biervliet S.* Clinical practice: vegetarian infant and child nutrition. Eur J Pediatr 2011;170(12):1489–94.
17. *Pawlak R, Lester SE, Babatunde T.* The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. Eur J Clin Nutr 2014;68(5):541–8.
18. *Sanders TAB, Manning J.* The growth and development of vegan children. J Human Nutr Diet 1992;5:11–21.
19. *Sanders TA.* Vegetarian diets and children. Pediatr Clin North Am 1995;42(4):955–65.
20. *Thane CW, Bates CJ, Prentice A.* Risk factors for low iron intake and poor iron status in a national sample of British young people aged 4–18 years. Public Health Nutr 2003;6(5):485–96.
21. *Hunt JR.* Bioavailability of iron, zinc, and other trace minerals from vegetarian diets. Am J Clin Nutr 2003;78(3 Suppl):633S–9S.
22. *Rosell M, Appleby P, Key T.* Height, age at menarche, body weight and body mass index in life-long vegetarians. Public Health Nutr 2005;8(7):870–5.
23. *Wang F, Zheng J, Yang B i sur.* Effects of Vegetarian Diets on Blood Lipids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Am Heart Assoc 2015;4(10):e002408.
24. *Kwok CS, Umar S, Myint PK i sur.* Vegetarian diet, Seventh Day Adventists and risk of cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol 2014;176(3):680–6.
25. *Nelson ME, Hamm MW, Hu FB i sur.* Alignment of Healthy Dietary Patterns and Environmental Sustainability: A Systematic Review. Adv Nutr 2016;7(6):1005–25.
26. *Sofi F, Dinu M, Pagliai G i sur.* Mediterranean versus vegetarian diet for cardiovascular disease prevention (the CARDIVEG study): study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2016;17(1):233.
27. *Di Genova T, Guyda H.* Infants and children consuming atypical diets: Vegetarianism and macrobiotics. Paediatr Child Health 2007;12(3):185–8.
28. *Louwman MW, van Dusseldorp M, van de Vijver FJ i sur.* Signs of impaired cognitive function in adolescents with marginal cobalamin status. Am J Clin Nutr 2000;72(3):762–9.

https://doi.org/10.26800/LV-140-11-12-38

KLINIČKE PREPORUKE ZA DIJAGNOZU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA OBOLJELIH OD RAKA ŽELUCA

CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND MONITORING OF PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

VESNA BIŠOF[1,2], ANTONIO JURETIĆ[1], TOMISLAV OMRČEN[3], STJEPKO PLEŠTINA[1], MARIO BOBAN[3], ŽELJKO KRZNARIĆ[4], ZDRAVKO PERKO[5], JOSIPA FLAM[6], INGRID BELAC LOVASIĆ[7], ANTE BOLANČA[8], MARKO ZELIĆ[9], JASNA RADIĆ[8], DAVOR ŠTIMAC[10], MELIHA SOLAK MEKIĆ[11], SLAVKO GAŠPAROV[12], NADAN RUSTEMOVIĆ[4], IVICA SJEKAVICA[13], EDUARD VRDOLJAK[3]

Deskriptori: Adenokarcinom – dijagnoza, farmakoterapija, kirurgija, patologija; Želučani tumori – dijagnoza, farmakoterapija, kirurgija, patologija; Tumorki stadij; Gastrektomija – metode; Disekcija limfnih čvorova; Kombinirani protutumorski kemoterapijski protokoli – terapijska primjena; Adjuvantna kemoterapija; Adjuvantna kemoradioterapija; Tumorske metastaze; Palijativna skrb – metode; Ishod liječenja; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Iako se učestalost najčešćega malignog tumora želuca, adenokarcinoma, posljednjih desetljeća smanjuje, raste učestalost proksimalnih lokalizacija raka želuca i ezofagogastričnog prijelaza. Zbog uglavnom kasnog otkrivanja već uznapredovale bolesti rezultati liječenja oboljelih ne zadovoljavaju. Dijagnoza se najčešće postavlja biopsijom učinjenom tijekom ezofagogastroskopije. Liječenje lokoregionalne bolesti temelji se na kirurškom zahvatu u kombinaciji s perioperativnom kemoterapijom. Alternativno, ako nije primijenjena preoperativna kemoterapija, potrebno je provesti adjuvantnu kemoradioterapiju ili kemoterapiju. Metastatska bolest liječi se palijativnom kemoterapijom i suportivnom terapijom. Odluku o liječenju donosi multidisciplinarni tim individualiziranim pristupom svakom bolesniku. U tekstu koji slijedi sadržane su kliničke upute radi standardizacije dijagnostičkih postupaka, liječenja i praćenja bolesnika s rakom želuca u Republici Hrvatskoj.

Descriptors: Adenocarcinoma – diagnosis, drug therapy, pathology, surgery; Stomach neoplasms – diagnosis, drug therapy, pathology, surgery; Neoplasm staging; Gastrectomy – methods; Lymph node excision; Antineoplastic combined chemotherapy protocols – therapeutic use; Chemotherapy, adjuvant; Chemoradiotherapy, adjuvant; Neoplasm metastasis; Palliative care – methods; Treatment outcome; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Although the incidence of the most frequent malignant gastric tumour, adenocarcinoma, has been decreasing, during the last decades the incidence of proximal localizations of gastric cancer as well as esophagogastric cancer has been increasing. Due to the late detection of initially advanced disease the outcomes of treatment for the patients are unsatisfactory. Diagnosis is set by tumour biopsy during endoscopy. The basis of treatment of locoregional disease is surgery in combination with perioperative chemotherapy. Alternatively, if no preoperative chemotherapy is administered, adjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy should be performed. Metastatic disease is treated with palliative chemotherapy and best supportive care. Treatment decisions should be individualized according to patients' characteristics and made after multidisciplinary team discussion. The following text presents the clinical guidelines in order to standardize the diagnostic procedures, treatment and monitoring of patients with gastric cancers in the Republic of Croatia.

Liječ Vjesn 2018;140:285–292

[1]**Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Vesna Bišof, dr. med., prof. dr. sc. Antonio Juretić, dr. med.; prof. dr. sc. Stjepko Pleština, dr. med.), [2]**Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku** (doc. dr. sc. Vesna Bišof, dr. med.), [3]**Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (doc. dr. sc. Tomislav Omrčen, dr. med.; doc. dr. sc. Marijo Boban, dr. med.; prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.), [4]**Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med.; prof. dr. sc. Nadan Rustemović, dr. med.), [5]**Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (prof. dr. sc. Zdravko Perko, dr. med.), [6]**Zavod za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek** (dr. sc. Josipa Flam, dr. med.), [7]**Klinika za radioterapiju i onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (doc. dr. sc. Ingrid Belac Lovasić, dr. med.), [8]**Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice** (prof. dr. sc. Ante Bolanča, dr. med.; prim. dr. sc. Jasna Radić, dr. med.), [9]**Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (doc. dr. sc. Marko Zelić, dr. med.), [10]**Klinika za internu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Davor Štimac, dr. med.), [11]**Klinika za tumore, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice** (Meliha Solak Mekić, dr. med.), [12]**Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Merkur** (prof. dr. sc. Slavko Gašparov, dr. med.), [13]**Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ivica Sjekavica, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split; e-mail: edo.vrdoljak@gmail.com

Primljeno 23. srpnja 2018., prihvaćeno 5. studenoga 2018.

Na adenokarcinom želuca otpada 95% svih malignih tumora želuca. Nažalost, posljednjih godina nije postignut znatniji napredak u dijagnostici i liječenju raka želuca pa zasad u najvećem dijelu svijeta petogodišnje preživljenje iznosi samo 25 – 30%.[1] Iako od sredine prošlog stoljeća u zapadnim zemljama padaju incidencija i mortalitet od raka želuca, raste učestalost proksimalnih lokalizacija adenokarcinoma želuca i ezofagogastričnog prijelaza (engl. *esophagogastric junction* – EGJ).[2] Prema 8. izdanju klasifikacije Američkoga zajedničkog odbora za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer* – AJCC), tumori EGJ-a s epicentrom 2 – 5 cm od anatomskog spoja (Siewertova tipa III) tretiraju se kao karcinomi želuca.[3]

Hrvatsko onkološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora ovim tekstom želi dati kliničke upute radi standardizacije dijagnostičkih postupaka, liječenja i praćenja bolesnika s rakom želuca u Republici Hrvatskoj. Sve su preporuke razine 2A ako nije izričito drugačije navedeno uz pojedinu preporuku. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta.

Inicijalni plan liječenja ovih bolesnika treba donijeti multidisciplinarni tim (MDT) koji bi se trebao sastojati od gastroenterologa, patologa, radiologa, abdominalnog kirurga i onkologa. Prema potrebi, timu se pridružuju nutricionist, psihijatar, a u budućnosti i specijalist palijativne skrbi. MDT bi trebao raditi samo u ustanovama koje imaju potrebnu infrastrukturu, educirano i iskusno osoblje u liječenju raka želuca (što se odražava u broju liječenih bolesnika s rakom želuca na godinu), kao i potrebnu opremu. Iznimno, u hitnim situacijama liječenje može početi i bez sastanka multidisciplinarnog tima.

Incidencija

U Republici Hrvatskoj dijagnosticirano je 2014. godine 828 novooboljelih, dok je 771 bolesnik umro od raka želuca.[4]

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju patohistološke potvrde bolesti iz bioptičkog materijala uzetog tijekom ezofagogastroskopije ili kirurškog zahvata. Preporučuje se učiniti multiple biopsije, najčešće 6 – 8.[5] Prema patohistološkoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 2010. godine, razlikuju se ovi tipovi adenokarcinoma: tubularni, papilarni, mucinozni, miješani i slabo kohezivni karcinomi.[6] Laurénova klasifikacija razlikuje intestinalni, difuzni i miješani tip.[7] Prisutnost tzv. stanica prstena pečatnjaka i/ili difuznog ili slabo diferenciranog tipa često je povezana sa slabim odgovorom na liječenje i lošijom prognozom.[8] Nedavno prepoznata četiri različita genotipa karcinoma želuca zasad ne utječu na terapijski izbor (tip povezan s Epstein-Barrinim virusom (EBV), mikrosatelitska nestabilnost (engl. *microsatellite instability* – MSI), genomska stabilnost, kromosomska nestabilnost).[9]

Patologija

Osim podataka o tipu uzorka (bioptički materijal, materijal dobiven endoskopskom resekcijom (ER), gastrektomijom bez neoadjuvantnog liječenja ili gastrektomijom nakon neoadjuvantnog liječenja), patohistološki nalaz treba sadržavati i ove podatke:

- histološki tip
- stupanj diferenciranosti (1 – dobro diferenciran, 2 – umjereno diferenciran, 3 – slabo diferenciran)
- opis invazivnosti.

Osim toga, patohistološki nalaz materijala dobivenog nakon ER-a i gastrektomije mora sadržavati podatak o dubini invazije, o limfovaskularnoj invazivnosti te podatak o statusu resekcijskih rubova. Usto, patohistološki nalaz nakon gastrektomije treba sadržavati i jasni opis položaja tumora, njegov odnos prema EGJ-u, ukupni broj pregledanih limfnih čvorova i broj limfnih čvorova zahvaćenih tumorom. Histološki se analiziraju svi nađeni limfni čvorovi okolnoga masnog tkiva, a preporučuje se, ovisno o reseciranom uzorku, izolacija najmanje 15 limfnih čvorova. Također je pri gastrektomiji nakon prethodnoga neoadjuvantnog liječenja potrebno navesti procjenu tumorskog odgovora na provedeno liječenje. Budući da zasad nema razvijenog sustava stupnjevanja tumorskog odgovora specifičnog za rak želuca, prema preporuci američkih patologa (*College of American Pathologists*), primjenjuje se sustav razvijen za rak rektuma koji obuhvaća ove kategorije: 0 – kompletan odgovor (nema tumorskih stanica), 1 – umjereni odgovor (pojedinačne tumorske stanice ili grupe stanica), 2 – minimalni odgovor (ostatni karcinom prerastao fibrozom) i 3 – slabi odgovor (minimalni ili nikakav učinak na karcinom, opsežni ostatni karcinom).[10]

Pri lokalno uznapredovalom inoperabilnom karcinomu, metastatskoj ili recidivirajućoj bolesti preporučuje se imunohistokemijsko (IHK) određivanje ekspresije HER2.[11,12] Učestalost pozitiviteta HER2 kod karcinoma želuca iznosi od 9 do 23%, a znatno je veća kod intestinalnog tipa nego kod difuznoga.[13] Za interpretaciju rezultata imunohistokemijskog testiranja HER2, koje se razlikuje od interpretacije rezultata karcinoma dojke, savjetuje se primjena Rüschoffovih kriterija, 4-stupanjske ljestvice (0, 1+, 2+ i 3+).[12] Interpretacija rezultata: 0 – bez reaktivnosti ili slaba membranska reakcija u < 10% tumorskih stanica; 1+ – slaba/jedva zamjetna membranska reakcija u ≥ 10% tumorskih stanica; 2+ – slaba do srednje intenzivna kompletna, bazolateralna ili laterolateralna membranska reakcija u ≥ 10% tumorskih stanica; 3+ – jaka membranska kompletna, bazolateralna ili laterolateralna reakcija u ≥ 10% tumorskih stanica.[12] Prema smjernicama NCCN-a (verzija 1.2018), preporučuje se za slučajeve s IHK nalazom 2+ učiniti dodatna obrada jednom od metoda hibridizacije *in situ* (ISH).[14] Pozitivnim se nalazom smatra HER2 3+ određen IHK metodom ili omjer HER2/CEP17 ≥ 2 dobiven s pomoću metode ISH.

S obzirom na učinkovitost imunoterapije inhibitorima kontrolnih točaka pri liječenju mikrosatelitno nestabilnog lokalno uznapredovalog ili metastatskog raka želuca, usprkos njihovoj relativno niskoj učestalosti (oko 5%), a zbog jednostavnosti IHK određivanja, savjetuje se odrediti ju u svih bolesnika s uznapredovalom bolešću.[15]

Dijagnostička obrada i određivanje stadija bolesti

Dijagnostička obrada mora sadržavati: anamnezu i klinički pregled, kompletnu krvnu sliku i biokemijske pretrage krvi, ezofagogastroskopiju s biopsijom tumora, endoskopski ultrazvuk radi točnijeg određivanja proksimalnog i distalnog ruba tumora te stadija T i N, CT toraksa,

Tablica 1. *TNM-klasifikacija i klinički stadiji, patološki te stadiji raka želuca nakon neoadjuvantnog liječenja prema AJCC-u (American Joint Committee on Cancer, 8. izdanje, 2017.)*

Table 1. *TNM categories and clinical, pathological and post-neoadjuvant therapy prognostic groups for gastric cancer, American Joint Committee on Cancer (AJCC, 8th edition, 2017)*

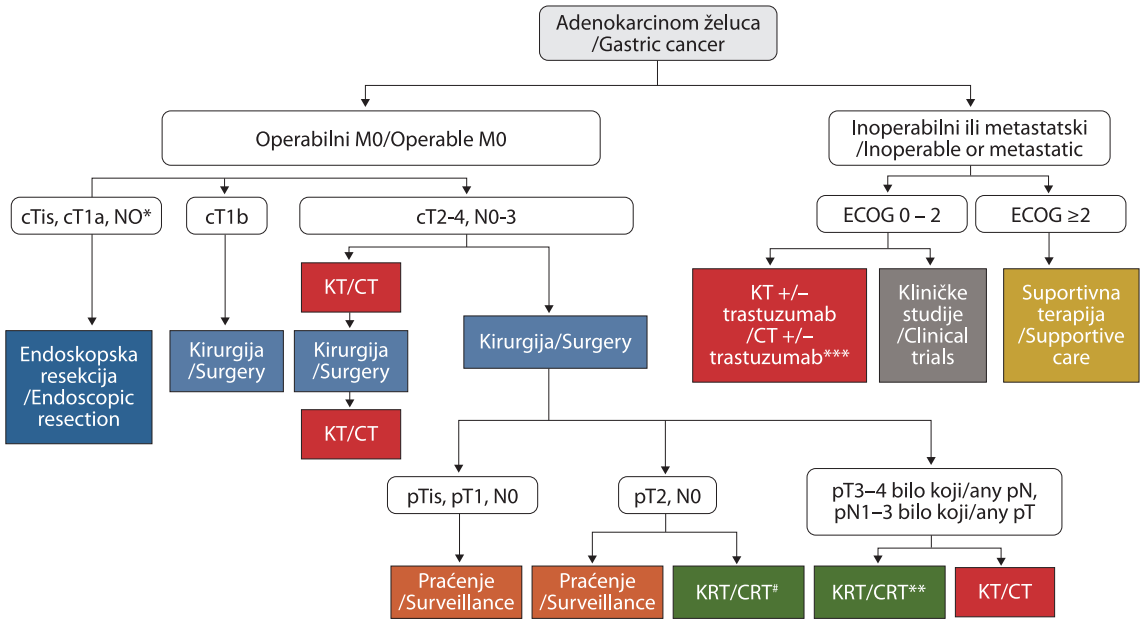
Primarni tumor (T) /Primary tumor (T)	
TX	primarni se tumor ne može odrediti /primary tumor cannot be assessed
T0	nema tumora /no evidence of primary tumor
Tis	karcinom *in situ*: intraepitelni tumor bez invazije lamine proprije, displazija visokog stupnja /carcinoma *in situ*: intraepithelial tumor without invasion of the lamina propria, high-grade dysplasia
T1	tumor zahvaća laminu propriju, muskularis mukoze ili submukozu /tumor invades lamina propria, muscularis mucosae or submucosa
T1a	tumor zahvaća laminu propriju ili muskularis mukoze /tumor invades lamina propria or muscularis mucosae
T1b	tumor zahvaća submukozu /tumor invades submucosa
T2	tumor zahvaća muskularis propriju /tumor invades muscularis propria
T3	tumor zahvaća supserozno vezivno tkivo bez invazije visceralnog peritoneuma ili susjednih struktura /tumor penetrates the subserosal connective tissue without invasion of the visceral peritoneum or adjacent structures
T4	tumor zahvaća serozu (visceralni peritoneum) ili susjedne strukture /tumor invades serosa (visceral peritoneum) or adjacent structures*
T4a	tumor zahvaća serozu (visceralni peritoneum) /tumor invades serosa (visceral peritoneum)
T4b	tumor zahvaća susjedne strukture /tumor invades adjacent structures
Regionalni limfni čvorovi (N) /Regional lymph nodes (N)	
NX	ne može se procijeniti prisutnost rasadnica u regionalnim limfnim čvorovima /regional lymph nodes cannot be assessed
N0	nema rasadnica u regionalnim limfnim čvorovima /no regional lymph node metastases
N1	rasadnice u 1 ili 2 regionalna limfna čvora /metastases in 1 or 2 regional lymph nodes
N2	rasadnice u 3 – 6 regionalnih limfnih čvorova /metastases in 3–6 regional lymph nodes
N3	rasadnice u ≥ 7 regionalnih limfnih čvorova /metastases in seven or more regional lymph nodes
N3a	rasadnice u 7 – 15 regionalnih limfnih čvorova /metastases in 7-15 regional lymph nodes
N3b	rasadnice u ≥ 16 regionalnih limfnih čvorova /metastases in 16 or more regional lymph nodes
Udaljene rasadnice (M) /Distant metastases (M)	
M0	nema udaljenih rasadnica /no distant metastases
M1	prisutne su udaljene rasadnice /distant metastases

Klinički stadij bolesti /Clinical stage	T	N	M
Stadij 0/Stage 0	Tis	N0	M0
Stadij I/Stage I	T1-2	N0	M0
Stadij IIA/Stage IIA	T1-2	N1-N3	M0
Stadij IIB/Stage IIB	T3-T4a	N0	M0
Stadij III/Stage III	T3-T4a	N1-N3	M0
Stadij IVA/Stage IVA	T4b	bilo koji/any	M0
Stadij IVB/Stage IVB	bilo koji/any	bilo koji/any	M1

Patološki stadij bolesti /Pathological stage	T	N	M
Stadij I/Stage I	Tis	N0	M0
Stadij IA/Stage IA	T1	N0	M0
Stadij IB/Stage IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadij IIA/Stage IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadij IIB/Stage IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
Stadij IIIA/Stage IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1-2	M0
	T4b	N0	M0
Stadij IIIB/Stage IIIB	T1-2	N3b	M0
	T3-T4a	N3a	M0
	T4b	N1-N2	M0
Stadij IIIC/Stage IIIC	T3-T4a	N3b	M0
	T4b	N3a-N3b	M0
Stadij IV/Stage IV	bilo koji/any	bilo koji/any	M1

Stadij nakon neoadjuvantne terapije /Post-neoadjuvant therapy stage	T	N	M
Stadij I/Stage I	T1	N0-1	M0
	T2	N0	M0
Stadij II/Stage II	T1	N2-3	M0
	T2	N1-2	M0
	T3	N0-1	M0
	T4a	N0	M0
Stadij III/Stage III	T2	N3	M0
	T3	N2-3	M0
	T4a	N1-3	M0
	T4b	N0-3	M0
Stadij IV/Stage IV	bilo koji/any	bilo koji/any	M1

*susjedne strukture: slezena, transverzalni kolon, jetra, ošit, gušterača, abdominalna stijenka, nadbubrežna žlijezda, bubreg, tanko crijevo, retroperitoneum/adjacent structures: spleen, transverse colon, liver, diaphragm, pancreas, abdominal wall, adrenal gland, kidney, small intestine, retroperitoneum



KT/CT – kemoterapija/chemotherapy; KRT/CRT – kemoradioterapija/chemoradiotherapy; *dobro diferencirani, ≤ 2 cm, bez ulceracije i limfovaskularne invazije/well differentiated, ≤ 2 cm, without ulceration and lymphovascular invasion; #pri povišenom riziku: nije operacija D2, slabo diferencirani, limfovaskularna invazija, < 50 godina/in high-risk features: absence of D2 operation, poorly differentiated, lymphovascular invasion, < 50 years of age; **preferabilno ako nije operacija D2 ili pri R+/preferably if it is not a D2 operation or in case of R +; ***kod HER2-pozitivnih tumora/in case of HER2 positive tumours

Slika – Figure 1. *Algoritam liječenja raka želuca / Gastric cancer treatment algorithm*

abdomena i zdjelice. U slučaju inkonkluzivnih drugih nalaza obrade kada postoji sumnja na postojanje bolesti M1, osobito kada se planira radikalni kirurški zahvat, prema odluci MDT-a može se učiniti PET/CT uz napomenu da pri mucinoznim i difuznim karcinomima može biti nedovoljno informativan.[16]

Stadij bolesti određuje se prema klasifikaciji AJCC-a iz 2017. godine, 8. izdanje (tablica 1.).[3] Klasifikacija razlikuje klinički stadij (c), patološki (p) i stadij nakon neoadjuvantnog liječenja (yp). Regionalni limfni čvorovi jesu: perigastrični uz veliku i malu krivinu želuca, desni i lijevi parakardijalni, infrapilorični, suprapilorični, limfni čvorovi uz lijevu gastričnu arteriju, celijakalnu arteriju, zajedničku hepatalnu arteriju, hepatoduodenalni čvorovi te čvorovi uz lijenalnu ili spleničku arteriju i uz hilus slezene.

Liječenje lokalne i lokoregionalne bolesti

Algoritam liječenja raka želuca prikazan je na slici 1.

Postupci kod pTis i pT1a

Kod Tis i dobro diferenciranih tumora T1a koji su ≤ 2 cm, bez prisutnosti ulceracije, limfovaskularne invazije i pozitivnih limfnih čvorova u obzir dolazi endoskopska resekcija.[1,14,17] Ona može biti endoskopska mukozna resekcija (EMR) ili endoskopska submukozna disekcija (ESD). Važno je dobiti čiste rubove. U svim ostalim slučajevima terapijska je opcija kirurška resekcija.

Postupci kod T1b-4, N0-3

Za T2-4, N0-3 standardna je terapija kirurški zahvat u kombinaciji s perioperativnom kemoterapijom,[1,14,17] a za T1b samo kirurško liječenje. Zasad nema nedvojbenog dokaza o poboljšanju ishoda liječenja primjenom preoperativne kemoradioterapije te se stoga ne preporučuje pri resektabilnom raku želuca. Ova se opcija intenzivno istražuje u kliničkim studijama koje su u tijeku.

Suptotalna gastrektomija moguća je pri tumorima distalnih lokalizacija kod kojih se može postići makroskopski proksimalni rub od 5 cm između tumora i anatomskog ezofagogastričnog spoja. U ostalim situacijama radi se totalna gastrektomija. Prema postojećem konsenzusu, u zapadnim se zemljama kod bolesnika dobrog općeg stanja preporučuje disekcija D2 limfnih čvorova u visokospecijaliziranim centrima s iskustvom pri liječenju oboljelih od raka želuca.[14,17,18] Disekcija D2 obuhvaća disekciju perigastričnih limfnih čvorova, limfnih čvorova uz lijevu gastričnu, zajedničku hepatalnu i spleničku arteriju te uz celijakalni trunkus, dok resekcija D1 obuhvaća resekciju samo perigastričnih limfnih čvorova. Iako kliničke studije nisu uspjele pokazati prednost u preživljenju resekcijom D2, dilema o ekstenzivnosti resekcije limfnih čvorova i nadalje stoji zbog brojnih ograničenja postojećih studija uz naznake poboljšanja ishoda liječenja ovim pristupom kod lokoregionalno uznapredovale bolesti.[1,14,17,19]

Laparoskopska kirurgija za sada nije u rutinskoj primjeni i njezina se uloga u liječenju bolesnika s klinički pozitivnim limfnim čvorovima ispituje.

Perioperativna kemoterapija

Temeljem rezultata objavljenih kliničkih studija u liječenju T2 i viših stadija tumora preporučuje se perioperativna kemoterapija koja se zasniva na derivatima platine uz fluoropirimidin budući da se ovim pristupom postiže poboljšanje relativnog preživljenja za 25 – 35%.[20,21] Cisplatina može biti zamijenjena oksaliplatinom, a 5-fluorouracil (5-FU) kapecitabinom.[22] Kapecitabin ima pred-

nost primjene *per os*, dok se oksaliplatina i cisplatina razlikuju ponajprije u profilu toksičnosti. Najvišu razinu dokaza za perioperativnu primjenu ima kombinacija cisplatine i 5-FU s epirubicinom (ECF) ili bez njega.[20] Nedavno objavljeni rezultati studije FLOT4 pokazali su veći postotak patološkog odgovora i znatno bolje preživljenje bez progresije bolesti, kao i ukupno preživljenje pri perioperativnoj primjeni oksaliplatine, docetaksela, 5-FU i leukovorina u odnosu prema ECF-u.[23,24] U skladu s tim rezultatima te činjenicom da je relativna dobit od 30 do 40% ostvarena kod gotovo svih promatranih podgrupa bolesnika, protokol FLOT4 smatra se potencijalno protokolom izbora pri modernome perioperativnom liječenju raka želuca.[23]

Preoperativna kemoterapija temeljena na platini i 5FU praćena kemoradioterapijom može se rabiti kod odabrane grupe bolesnika s lokalno uznapredovalim tumorima, a radi povećanja vjerojatnosti odgovora tumora na liječenje i resekcije R0.[25]

Adjuvantno liječenje

U bolesnika kojima nije provedena preoperativna kemoterapija preporučuje se adjuvantna kemoradioterapija ili adjuvantna kemoterapija.[1,14,17,26,27] Od svoje objave protokol Intergroup 0116 s postoperativnom primjenom bolusa 5-FU, leukovorina i konkomitantne radioterapije postao je standard diljem svijeta pa tako i kod nas.[26] Danas, nakon pažljive analize rezultata drugih studija i znanja o mogućnosti zamjene bolusne primjene 5-FU kontinuiranom infuzijom ili kapecitabinom, dopušta se i preporučuje zamijeniti primjenu bolusa 5-FU njegovom kontinuiranom infuzijom ili peroralnom primjenom.

Korist od adjuvantne kemoradioterapije nakon resekcije D2 još je predmet diskusije zbog kontradiktornih rezultata dosadašnjih studija te se stoga ovo pitanje i nadalje istražuje u kliničkim studijama koje su u tijeku.[27–30]

Rezultati dviju kliničkih studija pokazali su poboljšanje preživljenja bolesnika liječenih adjuvantnom kemoterapijom na bazi 5-FU nakon resekcije D2.[31,32] Perioperativna kemoterapija preferira se pred adjuvantnom kemoterapijom zbog bolje podnošljivosti.

U bolesnika liječenih resekcijama D1 i D0 (bez disekcije limfnih čvorova), a osobito u onih s resekcijom R1 prednost treba dati kemoradioterapiji budući da taj pristup poboljšava preživljenje i smanjuje učestalost lokalnog recidiva.[14,17,28] Preporučuje se aplicirati 45 Gy u 25 frakcija uz kemoterapiju temeljenu na fluoropirimidinu s minimalnim standardom 3D konformalne tehnike, ali uz težnju za što bržim razvojem primjene intenzitetno modulirane radioterapije, čime bi se omogućile bolja zaštita okolnih organa i primjena viših ukupnih doza (50,4 Gy).[14,17] Ciljni volumen treba obuhvatiti ležište želuca, područje anastomoze i regionalne limfne čvorove.[14,33] Planiranje zračenja radi se dok bolesnik leži na leđima, uz termoplastičnu masku kao imobilizacijsko sredstvo i primjenu barem peroralnoga kontrastnog sredstva, a savjetuje se dati i intravensko kontrastno sredstvo. Bolesnika treba uputiti da izbjegava unos hrane tri sata prije simulacije zračenja. Pri izradi plana zračenja potrebno je pridržavati se doza tolerancije susjednih rizičnih organa (pluća: $V_{20Gy} \leq 30\%$, srednja doza ≤ 20 Gy; kralježnična moždina: maksimalna doza ≤ 45 Gy; tanko crijevo: $V_{45Gy} < 195$ cc; srce: $V_{30Gy} \leq 30\%$, srednja doza < 30 Gy, svaki bubreg pojedinačno: $V_{20Gy} \leq 33\%$, srednja doza < 18 Gy; jetra: $V_{30Gy} \leq 33\%$, srednja doza < 25 Gy). Tijekom zračenja bolesnika treba kontrolirati jedanput na tjedan uz praćenje tjelesne težine i laboratorijskih nalaza.

U bolesnika liječenih perioperativnom kemoterapijom nije pokazana korist od adjuvantne kemoradioterapije.[34]

Nijedan oblik biološke, ciljane terapije nije do sada pokazao učinkovitost u adjuvantnom i neoadjuvantnom liječenju.[1,14,17]

Liječenje lokalno uznapredovaloga neresektabilnog i metastatskog raka želuca

Liječenje uvelike ovisi i o općem stanju i komorbiditetima bolesnika. U bolesnika statusa ECOG 0 – 2 i zadovoljavajućih laboratorijskih nalaza preporučuje se sistemska terapija budući da poboljšava preživljenje i olakšava simptome. U ovih je bolesnika potrebno učiniti testiranje HER2. Kod svih HER2-pozitivnih bolesnika preporučuje se primijeniti trastuzumab uz standardnu kemoterapiju budući da se time postiže poboljšanje preživljenja.[35] Dodatak pertuzumaba navedenoj kombinaciji nije pridonio poboljšanju ishoda liječenja.[36]

Pri liječenju prvom linijom primjenjuju se protokoli s kombinacijom dvaju ili triju lijekova te rjeđe kombinacija četiriju lijekova (FLOT).[1,14,17] U načelu, kombinacija većeg broja lijekova rezultira nešto većim postotkom odgovora bez znatnijih razlika u preživljenju, uz često veću toksičnost. Stoga se kao standard preporučuje primjena protokola koji se sastoji od derivata platine u kombinaciji s fluoropirimidinom, a samo se u mlađih bolesnika statusa ECOG 0 – 1 može razmotriti primjena kombinacije triju lijekova.[1,14,17] Pokazano je da se u kemoterapijskim protokolima cisplatina može zamijeniti oksaliplatinom, a 5-FU kapecitabinom.[22] Primjenom protokola EOX (epirubicin, oksaliplatina i kapecitabin) postignuto je, u odnosu prema ECF-u, poboljšanje medijana preživljenja s 9,9 na 11,2 mjeseca sa sniženim rizikom od nastanka tromboembolijskih incidenata.[37] Također je združenom analizom pokazano poboljšanje preživljenja primjenom kapecitabina u odnosu prema 5-FU u terapijskim protokolima s dva ili tri lijeka.[38] Zbog visoke toksičnosti (69% toksičnosti gradusa 3, 82% neutropenija) ne preporučuje se primjena originalnog protokola DCF (docetaksel, cisplatina, 5-FU), već modificiranih shema.[39,40] Primjena docetaksela, oksaliplatine i 5-FU pokazala je u studiji faze 2 bolji odgovor i preživljenje nego docetaksel, oksaliplatina i kapecitabin ili docetaksel s oksaliplatinom.[41] Učinkovitost uz prihvatljivu toksičnost u prvoj liniji pokazao je i protokol FOLFIRI.[42,43]

U bolesnika održanog općeg stanja (ECOG 0 – 2) može se primijeniti druga linija liječenja. Preporučuje se primjena paklitaksela ili docetaksela ili irinotekana.[44–46] Primjena ramucirumaba poboljšala je u kliničkoj studiji medijan preživljenja za 1,4 mjeseca u odnosu prema suportivnoj terapiji, dok je kombinacija ramucirumaba i paklitaksela poboljšala medijan preživljenja za 2,2 mjeseca u odnosu prema monoterapiji paklitakselom uz veću učestalost neutropenije i hipertenzije.[47,48]

Ako su od primjene prve linije kemoterapije prošla više od 3 mjeseca, može se razmotriti ponovna primjena istoga kemoterapijskog protokola uz poštovanje maksimalnih kumulativnih doza pojedinih lijekova.[49]

Kod bolesnika statusa ECOG 0 – 2 i nakon 2 linije kemoterapije može se primijeniti i treća linija koju obično čini jedan od prethodno navedenih lijekova za drugu liniju što do tada nije primijenjen.

Za sada nema dokaza da gastrektomija i/ili metastazektomija u ograničenoj metastatskoj bolesti pridonose poboljšanju ishoda liječenja.[1,14,17] Također se temeljem postojećih dokaza u našoj populaciji ne može preporučiti primjena hipertermijske intraperitonealne kemoterapije (HIPEC) pri liječenju karcinoze peritoneuma osim u sklopu kliničkih studija ili, iznimno, u pojedinih bolesnika na temelju odluke multidisciplinarnog tima.[1,14,17]

Palijativna radioterapija dvjema trećinama bolesnika olakšava tegobe poput krvarenja, opstrukcije i boli. Najčešće su u primjeni sheme: TD 30 Gy u 10 frakcija, TD 40 Gy u 16 frakcija te katkad TD 8 Gy jednokratno.[50,51] Ponovljena krvarenja iz tumora mogu se tretirati i endoskopski, dok se opstruktivne tegobe mogu olakšati primjenom samoširećega metalnog stenta i gastrojejunostomijom u bolesnika dužeg očekivanog trajanja života.[14,17]

Osim toga, bolesnike s lokalno uznapredovalim inoperabilnim, rekurentnim i/ili metastatskim rakom želuca treba uključivati u kliničke studije radi poboljšanja ishoda liječenja budući da se dosadašnjim mogućnostima liječenja u ovom stadiju bolesti postiže medijan preživljenja tek nešto duži od godine dana, i to samo u onih s HER2-pozitivnim tumorima koji prime kombinaciju kemoterapije i trastuzumaba, dok je medijan preživljenja za HER2-negativne kraći od jedne godine. Temeljem dosadašnjih rezultata kliničkih studija perspektivna je imunoterapija inhibitorima imunosnih kontrolnih točaka, a osobito u bolesnika s visokom mikrosatelitskom nestabilnosti (MSI).[15] Pembrolizumab je u bolesnika s visokim MSI-jem pokazao učinkovitost u drugoj liniji, a u bolesnika s ekspresijom PD-L1 $\geq$ 1 (engl. *programmed death-ligand 1* – ligand programirane stanične smrti 1) u trećoj ili višoj liniji liječenja.[15,52] Time visoki MSI, koji je odraz neaktivnosti gena za popravak oštećenog DNK (engl. *deficient mismatch repair* – dMMR) i PD-L1 postaju potencijalni novi prediktivni biomarkeri. S obzirom na odličnu učinkovitost imunoterapije kod populacije bolesnika s MSI-jem i metastatskom bolešću te niske incidencije MSI-ja, tumore svih ovih bolesnika trebalo bi testirati na mikrosatelitsku nestabilnost.

Suportivno simptomatska terapija

Održavanje tjelesne težine vrlo je važno kod bolesnika s rakom želuca budući da je u njih unos hrane često povezan s osjećajem mučnine, brzim osjećajem sitosti i težinom u trbuhu.[53] Nakon gastrektomije 38 – 76% bolesnika ima simptome tzv. „dumping sindroma".[54] Kako bi se smanjile tegobe bolesnika, preporučuju se unos većeg broja malih obroka, polagano žvakanje hrane, unos tekućine 30 – 60 minuta prije ili nakon jela, a ne uz obrok, te izbjegavanje horizontalnog položaja nakon jela. Kao izvor proteina preporučuje se konzumacija peradi, ribe, mahunarka, mliječnih proizvoda s manje masnoća i orašastog voća, dok se kao izvor masnoća preporučuju biljne masti. Voće i povrće, grahorice i žitarice kvalitetan su izvor ugljikohidrata.

U bolesnika s rakom želuca, a osobito onih liječenih totalnom gastrektomijom, često se nalazi manjak vitamina B12, folne kiseline i željeza.[53] Nakon totalne gastrektomije preporučuje se primjena vitamina B12 1000 µg im. jedanput na mjesec. U ostalih bolesnika preporučuje se primjena multivitaminskog preparata. Pri kliničkoj indikaciji preporučuju se nadoknada željeza, ponajprije peroralnim pripravcima, uz primjenu vitamina C, kao i unos hrane bogate željezom (nemasna govedina, svinjetina, tuna, sardina, grah, leća, špinat, grašak, sušene marelice, orašasti plodovi) i vitaminom C (naranča, limun, grejp, ananas, jagode, maline, rajčica, brokula, kelj, krumpir).

Pri osteopeniji i osteoporozi, koje su česte u bolesnika liječenih gastrektomijom, preporučuje se nadoknada vitamina D i kalcija uz praćenje denzitometrijom i određivanjem razine kalcija i vitamina D u serumu.

Preporuke za kontrolu i praćenje liječenih bolesnika

Šezdeset do sedamdeset posto povrata bolesti zabilježi se u prve 2 godine, a 90% u 5 godina od završenoga radikalnog liječenja. Iako rano otkrivanje povrata bolesti ne rezultira boljim preživljenjem, redovito praćenje često pruža psihološku potporu bolesnicima i omogućava korekciju nutritivnih deficita poput deficita vitamina B12 i željeza.[14,17,55]

U svih se liječenih bolesnika preporučuju: anamneza i klinički pregled svaka 3 – 6 mjeseci prve 2 godine, zatim svakih 6 mjeseci od 3 do 5 godina te nakon toga jedanput na godinu.[14]

Kod bolesnika s Tis i T1a liječenih endoskopskom resekcijom preporučuje se ezofagogastroskopija svakih 6 mjeseci prve godine te zatim jedanput na godinu tijekom 3 godine kod Tis i tijekom 5 godina kod T1a.[14]

U bolesnika s tumorima T1a i b, N0-1 liječenima kirurški, uz anamnezu i klinički pregled kako je gore navedeno, preporučuje se periodična laboratorijska i radiološka obrada (CT toraksa, abdomena i zdjelice) ovisno o kliničkoj indikaciji, dok se kod svih ostalih bolesnika liječenih kirurški, uz neoadjuvantnu ili adjuvantnu terapiju i sve već navedeno, preporučuje razmotriti CT toraksa, abdomena i zdjelice svakih 6 mjeseci prve dvije godine te zatim jedanput na godinu do 5 godina.[14]

LITERATURA

1. *Ajani JA, Lee J, Sano T, Janjigian YY, Fan D, Song S.* Gastric adenocarcinoma. Nat Rev Dis Prim 2017;3:17036.
2. *Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A.* Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends–An Update. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2016;25:16–27.
3. *Ajani JA, Haejin I, Takeshi S i sur.* Stomach. U: Amin MB, Edge S, Greene F i sur. (ur.). AJCC Cancer Staging Manual. 8. izd. Chicago: Springer; 2017, str. 203–20.
4. *Registar za rak.* Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Bilten br. 39; 2016.
5. *Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F.* Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. Gastroenterology 1982;82:228–31.
6. *Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (ur.).* WHO classification of tumours of the digestive system. Geneva: WHO Press; 2010.
7. *Laurén P.* The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand 1965;64:31–49.
8. *Charalampakis N, Nogueras González GM, Elimova E i sur.* The Proportion of Signet Ring Cell Component in Patients with Localized Gastric Adenocarcinoma Correlates with the Degree of Response to Pre-Operative Chemoradiation. Oncology 2016;90: 239–47.

9. *Cancer Genome Atlas Research Network.* Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature 2014;513: 202–9.
10. *Tang LH, Berlin J, Branton P i sur.* Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the stomach. U: Washington K (ur.). Reporting on cancer specimens: Case summaries and background documentation. Northfield, IL: College of American Pathologists; 2012. Dostupno na: http://www.cap.org. Pristupljeno: 3. 1. 2018.
11. *Hofmann M, Stoss O, Shi D i sur.* Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. Histopathology 2008;52:797–805.
12. *Rüschoff J, Hanna W, Bilous M i sur.* HER2 testing in gastric cancer: a practial approach. Modern Pathol 2012;25:637–50.
13. *Janjigian YY, Werner D, Pauligk C i sur.* Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis. Ann Oncol 2012;23:2656–62.
14. *National Comprehensive Cancer Network Guidelines.* Version 1.2018. Gastric cancer. Dostupno na: http://www.nccn.org. Pristupljeno: 3. 4. 2018.
15. *Le DT, Durham JN, Smith KN i sur.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 2017; 357:409–13.
16. *Ott K, Lordick F, Herrmann K, Krause BJ, Schuhmacher C, Siewert JR.* The new credo: induction chemotherapy in locally advanced gastric cancer: consequences for surgical strategies. Gastric Cancer 2008;11:1–9.
17. *Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee.* Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016;27(Suppl 5):v38–v49.
18. *Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ.* Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. Lancet Oncol 2010;11: 439–49.
19. *Cuschieri A, Weeden S, Fielding J i sur.* Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. Br J Cancer 1999;79(9–10):1522–30.
20. *Cunningham D, Allum WH, Stenning SP i sur.* Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006;355:11–20.
21. *Ychou M, Boige V, Pignon JP i sur.* Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol 2011;29:1715–21.
22. *Cunningham D, Starling N, Rao S i sur.* Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med 2008;358: 36–46.
23. *Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C i sur.* Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. Lancet Oncol 2016;17:1697–1708.
24. *Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N i sur.* Docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) for resectable esophagogastric cancer: updated results from multicenter, randomized phase 3 FLOT4-AIO trial (German Gastric Group at AIO). ESMO 2017: abstract LBA27.
25. *Stahl M, Walz MK, Stuschke M i sur.* Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. J Clin Oncol 2009;27:851–6.
26. *Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J i sur.* Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001;345: 725–30.
27. *Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG i sur.* Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. J Clin Oncol 2012;30:2327–33.
28. *Dikken JL, Jansen EP, Cats A, Bakker B i sur.* Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. J Clin Oncol 2010;28:2430–6.
29. *Lee J, Lim DH, Kim S i sur.* Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. J Clin Oncol 2012; 30:268–73.
30. *Park SH, Sohn TS, Lee J i sur.* Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. J Clin Oncol 2015;33:3130–6.
31. *Sasako M, Sakuramoto S, Katai H i sur.* Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. J Clin Oncol 2011;29:4387–93.
32. *Noh SH, Park SR, Yang HK i sur.* Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:1389–96.
33. *Yi Y, Yu J, Li B i sur.* Pattern of lymph node metastases and its implication in radiotherapeutic clinical target volume delineation of regional lymph node in patients with gastric carcinoma. Radiother Oncol 2010;96:223–30.
34. *Verheij M, Jansen EPM, Cats A i sur.* A multicenter randomized phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer: First results from the CRITICS study. J Clin Oncol 2016;34(Suppl): abstr 4000.
35. *Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A i sur.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010;376:687–97.
36. *Tabernero J, Hoff PM, Shen L i sur.* Pertuzumab (P) + trastuzumab (H) + chemotherapy (CT) for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (mGC/GEJC): final analysis of a phase III study (JACOB). ESMO 2017: abstract 6160.
37. *Starling N, Rao S, Cunningham D i sur.* Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: a report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. J Clin Oncol 2009;27:3786–93.
38. *Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D.* Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. Ann Oncol 2009;20:1529–34.
39. *Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S i sur.* Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol 2006;24:4991–7.
40. *Shah MA, Janjigian YY, Stoller R i sur.* Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. J Clin Oncol 2015;33:3874–9.
41. *Van Cutsem E, Boni C, Tabernero J i sur.* Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: a randomized phase II study. Ann Oncol 2015;26:149–56.
42. *Dank M, Zaluski J, Barone C i sur.* Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. Ann Oncol 2008;19:1450–7.
43. *Guimbaud R, Louvet C, Ries P i sur.* Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. J Clin Oncol 2014;32:3520–6.
44. *Hironaka S, Ueda S, Yasui H i sur.* Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. J Clin Oncol 2013;31:4438–44.
45. *Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA i sur.* Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma

(COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014;15:78–86.
46. *Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D i sur.* Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer–a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). Eur J Cancer 2011;47:2306–14.
47. *Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ i sur.* Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2014;383(9911): 31–9.
48. *Wilke H, Muro K, Van Cutsem E i sur.* Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:1224–35.
49. *van den Bent MJ, van Putten WL, Hilkens PH, de Wit R, van der Burg ME.* Retreatment with dose-dense weekly cisplatin after previous cisplatin chemotherapy is not complicated by significant neurotoxicity. Eur J Cancer 2002;38:387–91.
50. *Tey J, Back MF, Shakespeare TP i sur.* The role of palliative radiation therapy in symptomatic locally advanced gastric cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:385–8.
51. *Tey J, Soon YY, Koh WY i sur.* Palliative radiotherapy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget 2017;8: 25797–805.
52. *Fuchs CS, Doi T, Jang RW-J i sur.* KEYNOTE-059 cohort 1: Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients with previously treated advanced gastric cancer (abstract). J Clin Oncol 2017;35:4003.
53. *Rosania R, Chiapponi C, Malfertheiner P, Venerito M.* Nutrition in Patients with Gastric Cancer: An Update. Gastrointest Tumors 2016; 2:178–87.
54. *Mine S, Sano T, Tsutsumi K i sur.* Large-scale investigation into dumping syndrome after gastrectomy for gastric cancer. J Am Coll Surg 2010;211:628–36.
55. *Elimova E, Slack RS, Chen HC i sur.* Patterns of relapse in patients with localized gastric adenocarcinoma who had surgery with or without adjunctive therapy: costs and effectiveness of surveillance. Oncotarget 2017;8:81430–40.

* * *

Vijesti
News

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

raspisuje

NATJEČAJ

za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2018. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, prihvaćenog 20. rujna 2005. godine, 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 1. ožujka 2019. godine, s ispunjenim Upitnikom za predlaganje odličja za svakog predloženog člana.**

Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će prihvaćena i objavljena na 127. godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora u lipnju 2019. godine.

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

https://doi.org/10.26800/LV-140-11-12-39

EPIDEMIOLOŠKI I KLINIČKI ASPEKTI MIKOBAKTERIOZE PLUĆA U SISAČKO-MOSLAVAČKOJ ŽUPANIJI

EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS OF PULMONARY MYCOBACTERIOSIS IN SISAK-MOSLAVINA COUNTY

BORIS VRGA*

Deskriptori: Netuberkulozne mikobakterijske infekcije – dijagnoza, epidemiologija, farmakoterapija, mikrobiologija; Plućne bolesti – dijagnoza, epidemiologija, farmakoterapija, mikrobiologija; Netuberkulozne mikobakterije – izolacija; Mycobacterium avium – izolacija; Mycobacterium kansasii – izolacija; Mycobacterium xenopi – izolacija; Hrvatska – epidemiologija

Sažetak. S opadanjem incidencije tuberkuloze i broja izolata *Mycobacterium tuberculosis* u Republici Hrvatskoj povećava se broj izolata netuberkuloznih mikobakterija (NTM). Određivanje kliničkog značenja izoliranih vrsta NTM-a složen je i zahtjevan proces koji uključuje istodobnu analizu kliničkih, mikrobioloških i radioloških nalaza te njihovu korelaciju s cjelovitim dijagnostičkim kriterijima prema smjernicama Američkoga torakalnog društva (ATS) i Američkog društva za zarazne bolesti (IDSA). Regionalne razlike u distribuciji vrsta NTM-a i njihovoj kliničkoj relevanciji relativiziraju općenitost zaključaka o kliničkoj prezentaciji tih vrsta. Budući da u Hrvatskoj još ne postoje podaci o bakteriološkoj distribuciji i prevalenciji vrsta NTM-a te incidenciji plućne mikobakterioze u pojedinim regijama, u ovoj, prema našim saznanjima prvoj regionalnoj studiji, analizirane su najčešće vrste NTM-a izoliranih iz uzoraka dišnog trakta 48 bolesnika u Sisačko-moslavačkoj županiji (SMŽ) u razdoblju od 1. siječnja 2007. do 31. prosinca 2017. godine te je procijenjeno njihovo kliničko značenje temeljem cjelovitih dijagnostičkih kriterija ATS/IDSA. Bakteriološka identifikacija NTM-a u regionalnom okružju ima važno kliničko i prognostičko značenje jer delegira terapijske opcije i važan je alat neposrednom kliničaru pri donošenju odluke o antibiotskom liječenju, praćenju terapijske uspješnosti i procjeni relapsa bolesti. Prema mikrobiološkim kriterijima, 21 bolesnik (40,4%) imao je izolate koji su prediktirali moguću plućnu mikobakteriozu. Primjenom cjelovitih dijagnostičkih kriterija, prema smjernicama ATS/IDSA, vjerojatna bolest dijagnosticirana je kod 12 bolesnika (57,1%), od kojih je tretirano njih petero (23,8%), a ostali su bolesnici praćeni radiološki i bakteriološki bez antibiotske terapije. Temeljem cjelovitih kriterija srednja godišnja incidencija vjerojatne plućne mikobakterioze u SMŽ-u iznosi 0,69 bolesnika na 100.000 stanovnika, a dokazane bolesti 0,29 na 100.000 stanovnika. Od sedam izolacijskih epizoda *M. kansasii* prava plućna mikobakterioza dokazana je kod tri bolesnika (43%), od tri epizode *M. xenopi* u jednog bolesnika (33%), a jedina epizoda izolacije *M. avium* izazvala je klinički važnu bolest (100%). Regionalne razlike u distribuciji i relevantnosti vrsta NTM-a upućuju na važnost ekoloških čimbenika okoliša u incidenciji i kliničkim manifestacijama plućne mikobakterioze pa bi ih stoga trebalo sustavnije istraživati i proučavati.

Descriptors: Mycobacterium infections, nontuberculous – diagnosis, drug therapy, epidemiology, microbiology; Lung diseases – diagnosis, drug therapy, epidemiology, microbiology; Nontuberculous mycobacteria – isolation and purification; Mycobacterium avium complex – isolation and purification; Mycobacterium kansasii – isolation and purification; Mycobacterium xenopi – isolation and purification; Croatia – epidemiologija

Summary. While tuberculosis incidence and the number of Mycobacterium tuberculosis isolates have been decreasing in the Republic of Croatia, the number of nontuberculous mycobacteria isolates has been on the increase. Determination of clinical significance of the isolated NTM strains is a complex and demanding process which comprises a simultaneous analysis of clinical, microbiological and radiological findings as well as their correlation with the complete diagnostic criteria following the guidelines of the American Thoracic Society (ATS) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Regional differences in the distribution of NTM strains and their clinical relevance relativize the generality of conclusions about their clinical presentation. Since in Croatia there are still no data on bacteriological distribution and NTM strains prevalence as well as the incidence of pulmonary mycobacteriosis in certain regions, in this, as far as we know, first regional study, the commonest strains of NTM have been analysed. The strains were isolated from samples taken from the respiratory tract in 48 patients in Sisak – Moslavina county (SMC) in the period from 1st January 2007 to 31st December 2017 and their clinical significance estimated following the complete diagnostic criteria of ATS/IDSA. Bacteriological identification of NTM in a region has a great clinical and diagnostic significance

***Opća bolnica „Dr. Ivo Pedišić", Sisak – lokacija Petrinja** (Boris Vrga, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. B. Vrga, Opća bolnica „Dr. Ivo Pedišić", Sisak – lokacija Petrinja, Vinogradi bb, 44250 Petrinja; e-mail: vrga-boris@gmail.com

Primljeno 25. ožujka 2018., prihvaćeno 11. rujna 2018.

since it helps choose treatment options and is an important tool to a clinician in making a decision on antibiotic treatment, checking the treatment effectiveness and estimating the relapse. According to microbiological criteria, 21 patients (40.4%) had isolates which predicted a possible pulmonary mycobacteriosis. By applying the complete diagnostic criteria following the guidelines of ATS/IDSA, a probable disease was established in 12 patients (57.1%), out of whom five were treated (23.8%), while the others were checked radiologically and bacteriologically without an antibiotic therapy. Following the complete criteria, the mean annual incidence of the possible pulmonary mycobacteriosis in S – M county is 0.69 cases in 100,000 inhabitants, and of confirmed ones 0.29 cases. Out of seven isolating episodes *M. kansasii*, the genuine pulmonary mycobacteriosis was established in three patients (43%), out of three episodes *M. xenopi* in one patient (33%), and the only one episode of *M. avium* isolation caused a clinically significant disease (100%). Regional differences in the distribution and relevance of NTM strains point to the significance of ecological factors of the environment in the incidence and clinical manifestations of pulmonary mycobacteriosis, so they ought to be more systematically researched and studied.

Liječ Vjesn 2018;140:293–302

Nakon sniženja incidencije plućne tuberkuloze u razvijenim zemljama svijeta i Republici Hrvatskoj pulmolozi se posljednjih nekoliko desetljeća nalaze pred novim problemom – sve učestalijim izolacijama netuberkuloznih mikobakterija (NTM) iz dišnih putova.[1,2] Riječ je o skupini od oko 160 različitih vrsta NTM-a izoliranih iz životinjskih i okolišnih izvora, među kojima su najvažniji zemlja, prirodne vode i vodoopskrbni sustavi. Ta je skupina u znatnoj mjeri otporna na uobičajena dezinfekcijska sredstva i kemikalije koje se rabe pri sterilizaciji medicinske opreme te na topičke antiseptike.[3,4] Oko 50 vrsta NTM-a u stanju je izazvati bolest,[5] a bolesnici se najčešće inficiraju ingestijom kontaminirane hrane i pijenjem vode ili inhalacijom inficiranog aerosola iz tla i prašine. Stalno otkrivanje novih vrsta NTM-a implicira sve veću odgovornost neposrednih kliničara u određivanju kliničkog značenja i onih otprije poznatih i novootkrivenih vrsta.[6] Za razliku od izolata *Mycobacterium tuberculosis*, koji kao pravi patogen uvijek označava aktivnu bolest i indicira terapijski pristup, mikrobiološka izolacija NTM-a iz respiratornog trakta sama po sebi nije dostatna za dijagnozu i liječenje mikobakterioze pluća, već nalaže iscrpnu analizu kliničkih, radioloških i mikrobioloških kriterija za svakog bolesnika posebno.[7]

Identificirani su brojni čimbenici koji pridonose povećanju učestalosti izolacije NTM-a i mikobakterioze pluća među kojima važnu ulogu zauzimaju: produženje životne dobi i povećanje populacijskog udjela starijih ljudi te kroničnih bolesnika, između ostaloga i onih s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB); snižavanje incidencije tuberkuloze te s time povezano smanjenje križnog imuniteta, kao i, u nekim zemljama, prestanak obligatnog cijepljenja BCG-cjepivom za koje se smatra da ima zaštitni učinak protiv NTM-a; osjetljivije laboratorijske i radiološke dijagnostičke tehnike; proširena saznanja o bolesti; infekcije HIV-om i produljen životni vijek rizičnih skupina, npr., bolesnika s cističnom fibrozom i dr.[8]

Premda smo svakodnevno izloženi infekciji sveprisutnim NTM-om, ostaje nejasno zbog čega neke osobe obolijevaju, a druge ne. Općenito je prihvaćeno da je vjerojatnost nastanka plućne mikobakterioze ovisna o patogenom potencijalu uzročnika i čimbenicima obrane domaćina.[9] Nedavno objavljeni podaci upućuju na mogućnost neizravnog prijenosa *Mycobacterium abscessus subspecies massiliense* s čovjeka na čovjeka,[10] a postoji izvješće i o izravnom interhumanom prijenosu *Mycobacterium kansasii*. To je dosad najuvjerljiviji dokaz prijenosa *M. kansasii* s čovjeka na čovjeka budući da su izolati dobiveni od oba pacijenta bili genski identični, a nije se mogla dokazati izloženost zajedničkom izvoru.[11]

Znatna je geografska varijabilnost u incidenciji i prevalenciji plućnih mikobakterioza te vrsta NTM-a odgovornih za ovu bolest.[9] Unatoč tomu u Hrvatskoj su iznimno rijetka istraživanja usmjerena na određivanje regionalne distribucije NTM-a i njegove kliničke važnosti, premda upravo takvi podaci mogu biti veoma bitni neposrednom kliničaru pri procjeni značenja pojedinih mikrobioloških nalaza i poduzimanju daljnjih dijagnostičkih i terapijskih postupaka.

Budući da se u svakodnevnom radu suočavamo s pojavom sve učestalije izolacije NTM-a i procjenom njegova kliničkog značenja, odlučili smo analizirati najčešće vrste i kliničku važnost NTM-a izoliranog iz plućnih uzoraka u Sisačko-moslavačkoj županiji (SMŽ), utvrditi incidenciju plućne mikobakterioze na ovom području, čimbenike rizika i pridružene bolesti, kliničke karakteristike, načine te ishode liječenja ove sporonapredujuće i potencijalno smrtonosne bolesti.[6]

Bolesnici i metode

Posljednjih dvadesetak godina SMŽ ima najvišu incidenciju tuberkuloze u Hrvatskoj i ona je u prosjeku dvostruko viša od one koja se bilježi na nivou Hrvatske.[12] Vođeni saznanjem da se broj bolesnika kod kojih smo dijagnosticirali aktivnu tuberkulozu pluća iz godine u godinu postupno smanjuje, a da se povećava broj pacijenata u kojih je izoliran NTM iz plućnih uzoraka, odlučili smo istražiti medicinsku dokumentaciju bolnički i/ili ambulantno tretiranih pacijenata kod kojih je u razdoblju od 1. siječnja 2007. do 31. prosinca 2017. iz iskašljaja, aspirata ili lavata bronha mikrobiološki izolirana barem jedna kultura NTM-a. Svi izolati identificirani su prema međunarodno vrijedećim standardnim metodama u Nacionalnom referentnom laboratoriju za mikobakterije pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo u Zagrebu i svi mikrobiološki podaci kojima raspolažemo rezultat su njihove obrade.

Rezultati dobiveni istraživanjem statistički su obrađeni uz adekvatan odabir metoda, a u zavisnosti od tipa i raspodjele podataka kako bi se osigurao optimalan model sagledavanja zavisnosti i razlika između analiziranih podataka dobivenih istraživanjem. Od mjera deskriptivne statistike upotrijebljena je aritmetička sredina s pripadajućom standarnom devijacijom, kao i medijan s minimumom i maksimumom. Upotrijebljeni su frekvencije i postotci za kvalitativne varijable. Razlike među grupama određene su s pomoću χ^2-testa kod kvalitativnih varijabla i Mann-Whitneyevim testom za testiranje razlika između dva modaliteta na jednoj numeričkoj varijabli. Statistička značajnost definirana je na nivou vjerojatnosti nulte hipo-

teze od $p \leq 0,05$ do $p < 0,01$. Statistička obrada i analiza obavljene su u kompjutorskom programu SPSS ver. 24 (*Statistical Package for the Social Sciences*).

Rezultati

Pregledom dokumentacije ustanovili smo da je u razdoblju od 1. siječnja 2007. do 31. prosinca 2017. godine registrirano 48 pacijenata kod kojih je iz uzoraka dišnog trakta izolirano 85 kultura jedne od vrsta NTM-a. Budući da je u 20 pacijenata (41,7%) zbroj izoliranih kultura NTM-a bio veći od jedan, slično smo kao i drugi autori[13,14] za računanje učestalosti izolacije rabili samo jedan izolat po pacijentu definiran terminom epizoda NTM-a ili izolacijski događaj. To praktički znači da je svaka multipla izolacija jedne te iste vrste NTM-a tretirana kao jedna izolacijska epizoda pri čemu je registrirano 48 takvih epizoda. No, budući da su kod četvorice pacijenata izolirane kulture dviju različitih vrsta NTM-a, svaka od njih tretirana je kao zasebna izolacijska epizoda. Time se je broj epizoda izolacije povećao na 52. Kod pacijenata koji su imali više pozitivnih kultura incidenciju smo računali temeljem prve u kojoj je identificiran NTM. Vrste izoliranih NTM-a, broj ukupnih izolata NTM-a i izolacijskih epizoda po vrstama prikazali smo na tablici 1.

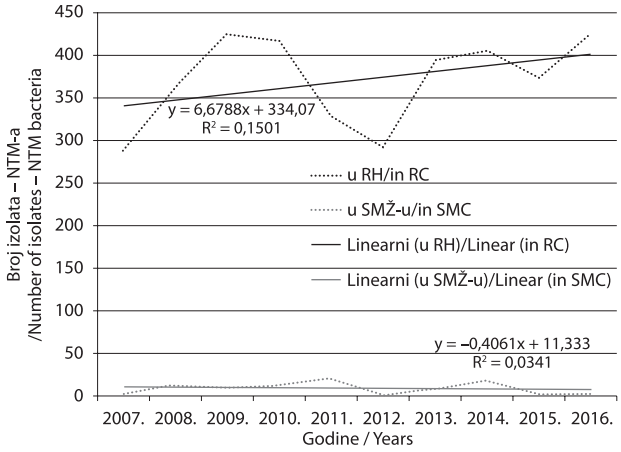
Tablica 1. *Vrste NTM-a, učestalost izolata i epizoda izolacije*
Table 1. *NTM strains, frequency of isolates and episodes of isolations*

Vrsta NTM-a /NTM species	Učestalost izolata NTM-a (N = 85) /Frequency of NTM isolates	Učestalost epizoda NTM-a (N = 52) /Frequency of NTM episodes
M. gordonae	31 (36,5%)	17 (32,7%)
M. fortuitum	13 (15,3%)	9 (17,3%)
M. kansasii	13 (15,3%)	7 (13,5%)
M. xenopi	9 (10,6%)	3 (5,8%)
M. terrae	5 (5,9%)	5 (9.6%)
M. chelonae	3 (3,5%)	3 (5,8%)
M. avium	3 (3,5%)	1 (1,9%)
M. mucogenicum	2 (2,4%)	1 (1,9%)
M. vaccae	1 (1,2%)	1 (1,9%)
M. flavescens	1 (1,2%)	1 (1,9%)
M. intracellulare	1 (1,2%)	1 (1,9%)
M. thermorestibile	1 (1,2%)	1 (1,9%)
M. triviale	1 (1,2%)	1 (1,9%)
M. nonchromogenicum	1 (1,2%)	1 (1,9%)

Između 48 pacijenata s izolatima NTM-a nalazilo se 29 muškaraca (60,4%) i 19 žena (39,6%). Prosječna dob pacijenata iznosila je 69,5 god. (± 15,63), a medijan je bio 69,5 (raspon 25,0 – 92,0). Pacijenti su raspodijeljeni u četiri dobne skupine: u skupini od 25 do 40 godina nalazila su se četiri pacijenta (8,3%), u skupini 41 – 60 njih devet (18,8%), u skupini 61 – 80 dvadeset devet (60,4%), a starije od 80 godina bilo je šest pacijenata (12,5%). U vrijeme izolacije u gradovima je živjelo 27 pacijenata (56,3%), a u selima 21 pacijent (43,7%).

Nakon deskriptivnih pokazatelja ispitali smo postoji li statistički značajna razlika u broju izolata, a s obzirom na spol, dobne kategorije i mjesto stanovanja pacijenata. χ^2-testom dokazali smo da statistički značajne razlike ne postoje. Statistička značajnost (p) viša je od granične vrijednosti 0,05 te smo zaključili da muškarci i žene imaju sličan broj izolata. Isto vrijedi i za dobne skupine, ali i za stanovnike sela i grada.

Budući da broj izolata NTM-a u SMŽ-u pokazuje znatne varijacije po godinama, posebno nas je zanimalo koliki je prosječni broj izolata i kakva je linija trenda u desetogodišnjem razdoblju (2007. – 2016.) u usporedbi s Republikom Hrvatskom. Temeljem broja izolacija NTM-a po godinama (2007. tri, 2008. tri, 2009. deset, 2010. dvanaest, 2011. dvadeset, 2012. dva, 2013. osam, 2014. osamnaest, 2015. dva i 2016. tri) izračunali smo da prosječni broj izolata NTM-a u SMŽ-u iznosi 8,1 na godinu sa standardnom devijacijom 6,4 i koeficijentom varijacije od 79% iz čega se može zaključiti da broj izolacija u SMŽ-u ima povećanu disperziju. Broj izolata u promatranom razdoblju ima tendenciju vrlo laganog rasta, a on iznosi 0,02 izolata na godinu. Istodobno, na razini RH pratimo tendenciju rasta koji prosječno iznosi 13,2 izolata na godinu (slika 1.).



Slika 1. *Trend izolacije NTM-a iz dišnog trakta u desetogodišnjem periodu (2007. – 2016.) u Republici Hrvatskoj i Sisačko-moslavačkoj županiji*
Figure 1. *Trend of isolation of NTM from the respiratory tract in a ten-year period (2007 – 2016) in the Republic of Croatia and Sisak-Moslavina county*

Mikrobiološki kriteriji imaju važnu i ravnopravnu ulogu u dijagnozi infekcija uzrokovanih NTM-om. Štoviše, upravo kultivacijom izolirane vrste NTM-a iz dišnih uzoraka usmjeravaju kliničare prema dijagnosticiranju plućne mikobakterioze. Kako bismo mogli razlikovati plućnu bolest od kolonizacije ili kontaminacije uzoraka, smjernicama ATS/IDSA[7] definirani su mikrobiološki kriteriji za dijagnozu plućne mikobakterioze. Prema njima, kriterije za dijagnozu ispunjavaju pacijenti kod kojih je izolirana pozitivna kultura u najmanje dva odvojena ili zasebna uzorka iskašljaja, ili pozitivna kultura najmanje jednog uzorka bronhoalveolarnog lavata bronha ili aspirata bronha, ili jedna pozitivna kultura iskašljaja uz istodobni histopatološki nalaz granulomatozne upale detektirane u bioptičkim uzorcima plućnog tkiva.

Od ukupno 52 izolacijske epizode NTM-a, kod 13 pacijenata (27%) identificirana su po dva izolata NTM-a, a kod 7 (15,4%) više od dva izolata (prosječno 3,8 po pacijentu, raspon od 3 do 6). Budući da je kod jednog pacijenta s jednom kulturom NTM-a izoliranom iz sputuma evidentiran pozitivan patohistološki nalaz granulomske

Tablica 2. *Demografske karakteristike, mikrobiološki i radiološki nalazi*
Table 2. *Demographic characteristics, microbiological and radiological findings*

Bolesnici /Patients	Spol /Gender	Dob /Age	Vrsta NTM-a /NTM species	Kultura sputuma /Sputum culture	RDG/CT/HRCT //CXR/CT/HRCT
1.	m	73	*M. gordonae*	poz./pos × 3	infiltrat/infiltrate
2.	ž	67	*M. xenopi*	poz./pos × 6	nodus/nodule
3.	m	78	*M. gordonae*	poz./pos × 5	mikronodusi/micronodules
4.	m	75	*M. gordonae*	poz./pos × 3	nodusi, bronhiektazije/bronchiectasis nodules
5.	ž	77	*M. avium*	poz./pos × 3	kavitirani nodusi, bronhiektazije/cavitary bronchiectasis nodules
6.	m	49	*M. kansasii* *M. intracellulare*	poz./pos × 4 poz./pos × 1	infiltrati s kavitacijama/infiltrates with cavitations
7.	m	53	*M. kansasii*	poz./pos × 2	kavitirani nodus/cavitated nodule
8.	ž	25	*M. kansasii*	poz./pos × 2	infiltrat/infiltrate
9.	m	63	*M. fortuitum*	poz./pos × 1 + PHD	infiltrat/infiltrate
10.	m	82	*M. fortuitum*	poz./pos × 3	nodus/nodule
11.	ž	84	*M. gordonae*	poz./pos × 2	infiltrat, subatelektaza, bronhiektazije/infiltrate, subatelectasis, bronchiectases
12.	ž	71	*M. fortuitum*	poz./pos × 2	infiltrat, pleuritis infiltrate, pleuritis

(m = muški/male, ž = ženski/female, poz./pos = pozitivan/positive, PHD = patohistološka dijagnoza/pathohistological diagnosis)

upale u materijalu dobivenom biopsijom pluća, možemo zaključiti da je ukupno 21 pacijent (43,7%) imao izolate koji su prediktirali plućnu mikobakteriozu.

Primjenom cjelovitih dijagnostičkih kriterija prema smjernicama ATS/IDSA,[7] u koje su, osim spomenutih mikrobioloških, ravnopravno uključeni klinički (opći i respiratorni simptomi uz izuzeće drugih plućnih bolesti koje mogu uzrokovati postojeće simptome) i radiološki kriteriji (infiltrati, kavitacije, nodusi, bronhiektazije), vjerojatnu plućnu mikobakteriozu dijagnosticirali smo kod 12 od ukupno 48 pacijenata (25%). Drugim riječima, u skupini od 21 pacijenta koji su zadovoljili mikrobiološke kriterije za moguću plućnu mikobakteriozu, cjelovite dijagnostičke kriterije ATS/IDSA za vjerojatnu mikobakteriozu zadovoljilo je 12 pacijenata (57,1%), dok preostalih devet inficiranih pacijenata nije u vrijeme pristizanja mikrobioloških nalaza zadovoljavalo kliničke i/ili radiološke kriterije za dijagnozu bolesti.

χ^2-testom ispitali smo razlikuje li se ispunjenost cjelovitih kriterija za ATS/IDSA statistički značajno kod muškaraca i žena te pacijenata koji dolaze iz sela i iz grada, odnosno je li prosječna dob ovih pacijenata statistički značajno različita. χ^2-test dokazao je da je raspodjela pacijenata po spolu i mjestu stanovanja, a u odnosu prema ispunjenosti kriterija slična, tj. da ne postoji statistički značajna razlika. Mann-Whitneyevim testom dokazano je da je slična prosječna dob onih pacijenata koji jesu ispunili kriterij (Me = 72) i onih koji nisu (Me = 68,5) te da ova razlika nije dovoljno velika da bi bila statistički značajna.

Ključne demografske, mikrobiološke i radiološke značajke bolesnika kod kojih su bili ispunjeni cjeloviti dijagnostički kriteriji ATS/IDSA prikazali smo na tablici 2.

Liječenje plućne mikobakterioze kompleksno je i delikatno pa nije rijetka pojava da kliničari postavljaju pitanje trebaju li ga uopće započeti ili ne, to više što sámo postavljanje dijagnoze ne obvezuje na započinjanje terapijskog procesa.[14] Ekspektativno stajalište motivirano je činjenicama da je svega 20 – 40% plućnih izolata NTM-a povezano s bolešću, da rezultati testova osjetljivosti pojedinih NTM-a na antibiotike *in vitro* ne koreliraju s rezultatima *in vivo* pa se njihovom primjenom ne mogu predvidjeti klinički i bakteriološki odgovor na liječenje,[9,14,15,16] da ne postoji dovoljno kontroliranih studija koje bi se bavile procjenom rizika od progresivne plućne bolesti[17] što će ga bolesnici steći, kao i identifikacijom prediktora smrtnosti kod bolesnika[8] te da je stopa relapsa ili reinfekcije visoka, pogotovo u slučaju infekcije s *M. avium*.[18,19] Pritom treba posebno naglasiti da je riječ o sporoprogredirajućoj bolesti koja ostavlja dovoljno vremena za temeljitu dijagnostičku obradu svedenu na isključenje drugih bolesti što bi mogle davati slične simptome i radiološke nalaze, poglavito tuberkulozu i karcinom pluća, kao i bakteriološku analizu dodatnih respiratornih uzoraka.[7] Upravo stoga odluka o započinjanju liječenja treba se temeljiti na objektivnoj procjeni prednosti i rizika kojima može biti izložen bolesnik koji mora skupu i potencijalno toksičnu antibiotsku terapiju uzimati više od godinu dana. Pri donošenju takve odluke treba uzeti u razmatranje dob i opće stanje bolesnika, njegovu simptomatologiju i komorbiditete, a poglavito vrstu, virulenciju i kliničko značenje izoliranog uzročnika.[20]

Simptomi bolesnika s plućnom mikobakteriozom varijabilni su i nespecifični te se često tumače već prije dijagnosticiranim plućnim bolestima ili komorbiditetima pa tako bolesnici s KOPB-om mogu imati postupno pogoršanje svojih prethodnih simptoma zbog infekcije NTM-om.[17] Zapaženo je preklapanje sa simptomima plućne tuberkuloze, pogotovo ako je bolest uzrokovana s *M. kansasii*, pa je većina naših bolesnika zapravo i otkrivena tijekom procesa koji je bio usmjeren na dijagnostiku aktivne tuberkuloze pluća.[21] Osim toga, dokazano je da *Mycobacterium tuberculosis* i NTM mogu koegzistirati i da istodobna infekcija NTM-om može utjecati na tijek i ishod liječenja aktivne tuberkuloze.[22]

Među simptomima dominirao je kašalj koji je uglavnom produktivan i prisutan kod jedanaest bolesnika

(91,6%), zaduha kod šest (50%), pojačano znojenje kod četiri (33,3%), povišena tjelesna temperatura, gubitak apetita, bol u prsima i gubitak tjelesne težine kod tri (25%), iskašljavanje krvi kod dva (16,6%), a po jedan bolesnik žalio se na otežano gutanje, gorušicu i osjećaj vraćanja želučanog sadržaja (8,3%).

Od komorbiditeta najzastupljeniji je KOPB koji je bio prisutan u sedam bolesnika (58,3%), a slijede arterijska hipertenzija kod pet bolesnika (41,7%), šećerna bolest, kronični gastritis i GERB u tri (25%) te bronhalna astma, hijatalna hernija, srčana i bubrežna insuficijencija kod dva bolesnika (16,7%). U po jednom slučaju zabilježeni su reumatoidni artritis, karcinom kože, kifoskolioza, insuficijencija kardije, ciroza jetre, laceracija ezofagusa, ulkus ezofagusa, Barrettov jednjak i peptički bulbitis. Važno je znati da plućna mikobakterioza, pogotovo ona izazvana s *M. avium complex*, može nastati i bez prethodno poznate bolesti pluća[23] i da mnogi bolesnici nemaju jasno vidljive čimbenike rizika.[24]

Kod svih 12 bolesnika učinjen je standardni radiogram pluća, u osmero klasičan CT, a kod tri bolesnika CT visoke rezolucije. Od radioloških nalaza kompatibilnih s dijagnozom plućne mikobakterioze registrirali smo infiltrativne lezije kod troje bolesnika (25%), nodalne lezije u njih troje (25%), noduse s kavitacijama kod dvoje (16,7%) i infiltrativne lezije s kavitacijama kod jednoga (8,3%). Budući da na radiološkim prikazima pluća može istodobno egzistirati više slikovnih aspekata,[25] kod troje bolesnika (25%) registrirane su bronhiektazije za koje je utvrđeno da favoriziraju pojavu plućne mikobakterioze, pogotovo ako su lokalizirane u srednjem režnju ili linguli. Ne zna se pouzdano zbiva li se infekcija NTM-om na kondicioniranom terenu već postojećih bronhiektazija ili sama infekcija rezultira bronhiektazijama,[26] to više što postoje dokazi da bronhiektazije progrediraju brže u bolesnika inficiranih NTM-om.[25] Kod jedne bolesnice registriran je radiološki nalaz multilokularnih bronhiektazija kombiniranih s malim multiplim nodulima koji je prediktivan za infekciju s *M. avium complex* te posjeduje 80%-tnu osjetljivost, 87%-tnu specifičnost i 86%-tnu točnost u predviđanju pozitivnih kultura na *M. avium complex*.[27]

I brojne druge bolesti povezane sa strukturnim oštećenjem pluća navode se kao predispozicijske za infekciju NTM-om. Ispitivanja pokazuju da omjer vjerojatnosti (*odds ratio* – OR) za nastanak plućne mikobakterioze iznosi 15,7 kod bolesnika koji boluju od KOPB-a, 7,8 kod onih s bronhalnom astmom, 187,5 u onih što imaju bronhiektazije i 178,3 kod onih koji su preboljeli tuberkulozu.[27] Omjer vjerojatnosti iznosio je 29,1 za pacijente s KOPB-om koji su na terapiji inhalacijskim glukokortikoidima i 7,6 za one što ih nikada nisu primali, pri čemu OR za visoke doze (više od 800 μg na dan) iznosi 47,5, a za niske doze 28,1 s napomenom da je OR veći za flutikazon nego za budezonid.[28] Pojedini radovi upućuju na to da bi duhanski dim i abuzus alkohola (čije se djelovanje ne može izravno povezati s oštećenjem lokalne obrane domaćina) mogli biti kofaktori u kolonizaciji dišnog sustava NTM-om.[29]

Među poznatim čimbenicima rizika od plućne mikobakterioze, terapiju inhalacijskim glukokortikoidima registrirali smo kod osam bolesnika (66,7%), pozitivan PPD ili Quantiferonski test i pušenje kod pet (41,7%), alkoholizam i sniženi indeks tjelesne mase kod tri (25%), a prije preboljelu plućnu tuberkulozu kod dva bolesnika (16,7%). Jedan pacijent bio je u kontaktu s oboljelim od aktivne tuberkuloze pluća, a jedan je tijekom dužeg razdoblja tretiran imunosupresivima i peroralnim sistemskim glukokortikoidima. Činjenica da je osam naših bolesnika tretirano inhalacijskim glukokortikoidima u vrijeme izolacije NTM-a iz dišnog trakta potvrđuje postavku da je dugotrajna terapija glukokortikoidima ozbiljan faktor rizika od nastanka infekcije pluća NTM-om. Stoga je realna pretpostavka da su bolesnici s KOPB-om, koji imaju učestalije egzacerbacije i veći pad FVC i FEV1 te su posljedično tomu tretirani višim dozama glukokortikoida, pod višim rizikom od kolonizacije i infekcije dišnog trakta NTM-om.

Liječenje

Na temelju uvida u kliničke, mikrobiološke i radiološke nalaze kod 12 bolesnika s pozitivnim kulturama NTM-a izoliranim iz plućnih uzoraka te ispunjenih cjelovitih kriterija za vjerojatnu plućnu mikobakteriozu, terapija je provedena u pet bolesnika (41,7%) koji su ispunili kriterije ATS/IDSA za stvarnu ili dokazanu plućnu mikobakteriozu i za koje smo procijenili da bi im antibiotski tretman mogao smanjiti simptome, spriječiti napredovanje bolesti i poboljšati kvalitetu života. Kod tri liječena bolesnika bio je izoliran *M. kansasii*, a kod preostalih dvoje *M. xenopi* i *M. avium*. Ostalih sedam bolesnika koji su zadovoljili kriterije ATS/IDSA nije tretirano, već je praćeno simptomatski, radiografski i mikrobiološki kako bi se na vrijeme opazila progresija koja bi mogla biti u vezi s prijelazom kolonizacije ili prolazne infekcije u stvarnu plućnu mikobakteriozu. Riječ je o bolesnicima kod kojih su mikrobiološki izolirani *M. gordonae* (4 bolesnika) i *M. fortuitum* (3 bolesnika). Premda su opisani slučajevi u kojima spomenute vrste NTM-a mogu izazvati plućne infekcije u imunokompetentnih pacijenata, one su uglavnom nepatogene i njihova izolacija najčešće označava kolonizaciju ili kontaminaciju.[7,11,16,18,21]

Svih pet bolesnika kod kojih smo ustanovili pravu, klinički važnu plućnu mikobakteriozu tretirano je antibiotskom terapijom u preporučenom trajanju od 12 mjeseci nakon konverzije kulture sputuma.[7] Izuzetak je bila bolesnica pod brojem osam koja je zbog teške hepatotoksičnosti lijekova tretirana u suboptimalnom trajanju. Medijan liječenja iznosio je 14 mjeseci (raspon od 7 do 17 mjeseci), a medijan praćenja nakon završetka liječenja 12 mjeseci (raspon od 7 do 60 mjeseci), pri čemu ni kod jednoga bolesnika nije zabilježen recidiv bolesti. Kombinacije primijenjenih lijekova, dužinu i ishod liječenja te mikrobiološke i radiološke nalaze nakon završenog liječenja prikazali smo na tablici 3.

Terapijski uspjeh, definiran kao redukcija simptoma, radiološka regresija i bakteriološka konverzija sputuma, postignut je kod četiri od pet tretiranih bolesnika (80%), što je u znatnoj mjeri posljedica činjenice da su trojica bolesnika imala plućnu mikobakteriozu uzrokovanu s *M. kansasii* koji je vrlo osjetljiv na kombinaciju lijekova izonijazid + rifampicin + etambutol, kojom se postižu visoke stope konverzije sputuma i dugotrajno niske stope recidiva.[29,30]

Od sedmero netretiranih bolesnika koji su zadovoljili kriterije ATS/IDSA za vjerojatnu plućnu mikobakteriozu višekratnu spontanu konverziju kultura sputuma registri-

Tablica 3. *Terapija, dužina i ishodi liječenja*
Table 3. *Therapy, length and outcomes of treatment*

Bolesnici /Patients	Terapija /Therapy	Dužina liječenja (mjeseci) /Treatment duration (months)	Ishod liječenja /Treatment outcome	Iskašljaj, aspirat, kultura NTM-a /Sputum, aspirate, NTM cultures	RDG/CT/HRCT //CXR/CT/HRCT
2.	HRE	14	izlječenje/cured	5 negat.	regresija/regression
5.	CER	13	bolest/disease	3 negat.	stacionarnost/stationary
6.	HRE	17	izlječenje	14 negat.	regresija/regression
7.	HRE	14	izlječenje	1 negat.	regresija/regression
8.	HRE	7	izlječenje	3 negat.	regresija/regression

(H – izonijazid/isoniazid, R – rifampicin, E– etambutol/ethambutol, C – klaritromicin/clarithromycin)

rali smo u njih petero (71,4%), što govori u prilog kolonizaciji ili prolaznoj infekciji. Unatoč tomu petero je bolesnika preminulo u prosjeku 19,8 mjeseci (medijan 1 mj., raspon 1 – 87 mj.) nakon prve izolacije NTM-a. Premda precizne procjene o uzroku smrti nisu uvijek lagane, njihova smrt nije bila posljedica infekcije NTM-om, nego postojećih komorbiditeta ili novih kliničkih situacija. Troje bolesnika umrlo je zbog egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti i respiratorne insuficijencije, a po jedan zbog pneumonije i kardijalnog popuštanja.

Rasprava

Iako nije česta, mikobakterioza pluća problem je za kliničara, i u pogledu postavljanja dijagnoze i donošenja odluke o provedbi liječenja, budući da je i za jedno i drugo nužna pomna analiza kliničkih, mikrobioloških i radioloških nalaza.

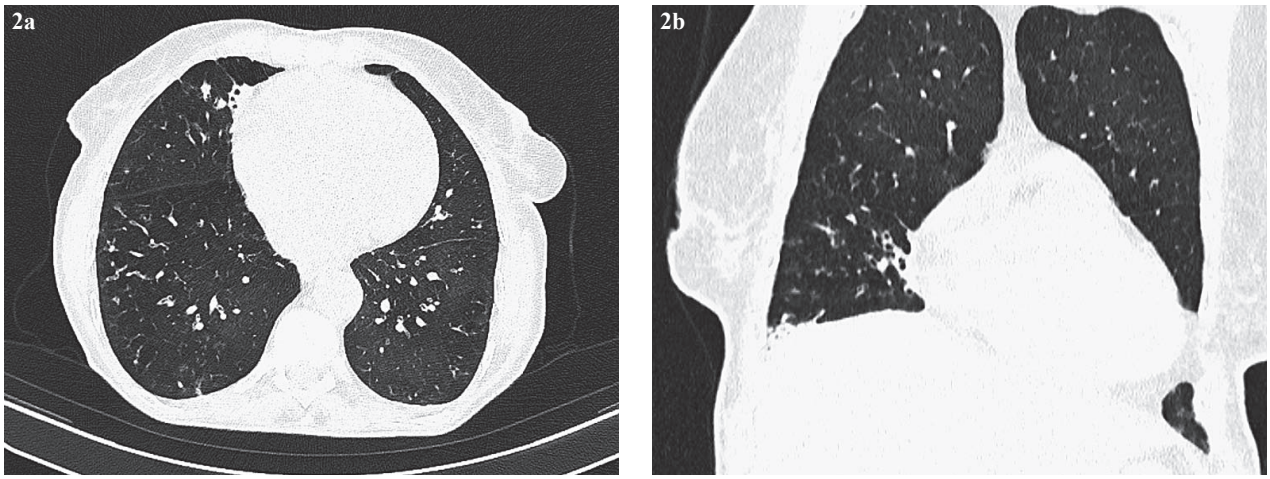
Distribucija netuberkuloznih mikobakterija izoliranih iz plućnih uzoraka varijabilna je na različitim kontinentima i zemljopisnim regijama.[31] Prema rezultatima studije koja je 2008. godine uključila 62 laboratorija iz 30 zemalja svijeta sa svih šest kontinenata, uočene su znatne razlike u zemljopisnoj raspodjeli *M. avium complex*, *M. xenopi*, *M. kansasii* i brzorastućih *M. abscessus* i *M. fortuitum*.[32] U ovoj svjetskoj studiji *M. avium complex* bio je najizoliranija vrsta, *M. gordonae* bio je druga, *M. xenopi* treća, a *M. kansasii* šesta prema učestalosti izolirana vrsta NTM-a s prosječnom stopom izolacije u Europi od 5%.[32]

Na razini Hrvatske u razdoblju od 1. siječnja 2006. do 31. prosinca 2012. registrirano je ukupno 1613 izolacijskih epizoda NTM-a iz plućnih uzoraka, među kojima je prevladavao *M. gordonae* sa 679 (42%), *M. xenopi* s 243 (15%), *M. fortuitum* sa 197 (12,2%), *M. terrae* sa 128 (8%), *M. chelonae* sa 60 (7%), *M. avium* s 53 (3,3%), *M. abscessus* s 39 (2,4%), *M. intracellulare* s 31 (2%) i *M. kansasii* sa 16 (1%) izolacijskih epizoda.[13] Većina klinički važnih vrsta NTM-a u Hrvatskoj (*M. avium*, *M. xenopi*) u statistički je značajno većem broju izolirana u obalnoj jadranskoj regiji, dok su klinički nevažne vrste NTM-a (*M. gordonae*, *M. terrae*) češće izolirane u kontinentalnom dijelu zemlje.[11] Ova razlika vjerojatno je posljedica klimatskih čimbenika i postojanja specifičnih okolišnih niša za pojedine vrste NTM-a te niže incidencije tuberkuloze u jadranskom području, budući da se incidencija izolacije NTM-a (osobito *M. avium complex*) povisuje s istodobnim sniženjem incidencije tuberkuloze.[9]

Samo u kontinentalnom dijelu Hrvatske (bez obalnog dijela) u spomenutome sedmogodišnjem razdoblju registrirano je 1178 izolacijskih epizoda NTM-a od kojih je 511 epizoda otpadalo na *M. gordonae* (43,4%), 152 na *M. fortuitum* (12,9%), 128 na *M. xenopi* (10,9%), 112 na *M. terrae* (9,5%), 50 na *M. chelonae* (4,2%), 32 na *M. abscessus* (2,7%), 30 na *M. avium* (2,5%), 24 na *M. intracellulare* (2,0%), 11 na *M. kansasii* (0,9%) i 128 na ostale vrste NTM-a (10,8%).[13] U isto vrijeme u Sisačko-moslavačkoj županiji evidentirane su 33 izolacijske epizode NTM-a, s time da je u devet epizoda izoliran *M. gordonae* (27,2%), u sedam *M. fortuitum* (21,2%), u pet *M. terrae* (15,1%), u tri *M. kansasii* (9%), u dvije *M. xenopi* (6%) i *M. chelonae* (6%), a u pet epizoda ostali NTM-i (15,1%).

Usporedbom ovih rezultata može se zapaziti da je ukupna učestalost izolacijskih epizoda vrsta NTM-a u spomenutome sedmogodišnjem razdoblju (2006. – 2012.) bila veća u SMŽ-u negoli u kontinentalnom dijelu Hrvatske ($p < 0,05$; χ veći od granične vrijednosti 11,07), a da je učestalost izolacijskih epizoda *M. kansasii* u SMŽ-u bila statistički značajno veća negoli na integriranoj nacionalnoj razini ($p < 0,05$) i u kontinentalnom dijelu Hrvatske ($p < 0,05$) te da nije postojala statistički značajna razlika u učestalosti epizoda izolacije *M. gordonae*, *M. xenopi*, *M. fortuitum*, *M. terrae* i *M. chelonae* na županijskoj i nacionalnoj razini.

Osim što se razlikuju prema regionalnoj incidenciji izolacije i distribuciji vrsta, izolati NTM-a razlikuju se i po patogenom potencijalu. Od sedam izolacijskih epizoda *M. kansasii* izazvao je klinički važnu bolest u tri bolesnika (42,8%), a od tri epizode *M. xenopi* stvarna je bolest dijagnosticirana u jednog bolesnika (33,3%). Klinički važnu bolest izazvala je i jedina epizoda izolacije *M. avium* (100%). Mali postotak izolacije *M. avium* može se objasniti time što u populaciji SMŽ-a praktički nema bolesnika s HIV-om koji se smatraju predisponiranima za plućnu mikobakteriozu izazvanu s *M. avium complex*.[33] Gommans izvještava da je 53% izolata *M. kansasii* klinički važno, a kliničku relevanciju veću od 50% imaju *M. xenopi* i *M. malmoense*,[8] dok van Ingen navodi da 70% svih izolata *M. kansasii*, 48% *M. xenopi* i 41% *M. avium* izaziva klinički važnu infekciju.[34,35] Prema mikrobiološkim kriterijima, 21 bolesnik u SMŽ-u (40,4%) imao je izolate koji su ispunili dijagnostičke kriterije ATS/IDSA i prediktirali plućnu mikobakteriozu. Ovaj postotak u pozitivnoj je korelaciji s izvješćima epidemioloških studija drugih autora.[8,33,34,36] Sumirajući ishode većeg broja studija, Stout izvještava da 25 – 60% bolesnika s pozitivnim mikrobiološkim nalazima zadovoljava kriterije za plućnu bolest izazvanu NTM-om,[31] što je posljedica različitih raspona patogenosti pojedinih NTM-a.[37] Cjelovite (kliničke, mikrobiološke i radiološke) dijagnostičke kriterije prema smjernicama ATS/IDSA ispunilo je 12 bolesnika (25%) od 48 onih u kojih su uopće izolirani NTM-i. Uspoređujući ovaj nalaz



Slika 2a./Figure 2a. U području medijalnog segmenta srednjeg režnja nalazi se nekoliko centrilobularnih nodula promjera do 5 mm, smještenih blizu režnja. U pojedinima od njih transparencije su koje odgovaraju bronhiektazijama / In the region of the medial segment of the middle lobe there are a few centrilobular nodules located close to each other with the diameter of up to 5 mm. Transparencies within some of them account for bronchiectases
Slika 2b./Figure 2b. U području medijalnog segmenta srednjeg režnja nalaze se cistične bronhiektazije, s okolnim zadebljanim fibroznim peribronhalnim tkivom / In the region of the medial segment of the middle lobe there are cystic bronchiectases, with adjacent thickened fibrous peribronchial tissue

Slika 2. *HRCT prikaz plućne mikobakterioze uzrokovane s M. avium: a) aksijalni presjek, b) koronarni presjek*
Figure 2. *HRCT illustration of pulmonary mycobacteriosis caused by M. avium: a) axial section, b) coronal section*

s rezultatima drugih autora, ustanovili smo da je ovaj postotak veći od, npr., 10% i 23,4% bolesnika s ispunjenim cjelovitim dijagnostičkim kriterijima o kojima referiraju Gerogianni i sur.,[33] te Ahn i sur.,[30] istovjetan onomu o kojem izvještavaju van Ingen i sur.,[34] a manji od 33% i 50% bolesnika koliko su ih u svojim studijama navodili Marras i sur.[38] te Winthrop i sur.[39] Ove varijacije posljedica su razlika u geografskoj distribuciji NTM-a i njihova kliničkog značenja, s jedne strane, i činjenice da tzv. „neduzne“ NTM-e, koji najčešće uzrokuju samo kolonizaciju ili prolaznu infekciju, npr., *M. terrae* ili *M. gordonae*,[40] pojedini autori isključuju iz procjene kliničkog značenja[41] ili ih, pak, uključuju samo kada su identificirani u multiplim izolatima.[37] Da postoje znatne regionalne razlike u procjeni kliničke vrijednosti pojedinih izolata NTM-a, konstatirala je Janković Makek navodeći da u jadranskom dijelu Republike Hrvatske 19,9% izolata zadovoljava kriterije za moguću bolest u odnosu prema 13,1% u kontinentalnom području.[9]

Prema broju bolesnika koji su ispunili cjelovite kriterije ATS/IDSA za vjerojatnu plućnu mikobakteriozu, srednja godišnja incidencija ove bolesti u SMŽ-u iznosila je u razdoblju od 2007. do 2017. godine 0,69 bolesnika na 100.000 stanovnika. Incidencija plućne mikobakterioze u SMŽ-u, izračunana primjenom modificiranoga mikrobiološkog kriterija za moguću bolest (minimalno dva pozitivna iskašljaja ili jedan pozitivan bronhoalveolarni lavat) i vjerojatnu bolest (više od dva pozitivna iskašljaja ili jedan pozitivan iskašljaj u kombinaciji s pozitivnim bronhoalveolarnim lavatom ili aspiratom bronha),[9] u istom razdoblju iznosi 0,94 bolesnika na 100.000 stanovnika. To donekle potvrđuje navod prema kojemu primjena samo mikrobiološkog kriterija nadcjenjuje incidenciju bolesti temeljenu na cjelovitim kriterijima,[42] što nije nevažno uzme li se u obzir da se infekcije izazvane NTM-om ne prijavljuju epidemiološkoj službi i da se izračun incidencijskih stopa nerijetko temelji samo na broju izolata NTM-a. Incidencija stvarno oboljelih, tj. onih petero bolesnika čiju smo mikobakteriozu proglasili klinički važnom i slijedom toga proveli antibiotsku terapiju, iznosi 0,29 bolesnika na 100.000 stanovnika. Pritom valja napomenuti da je incidencija bolesti u nekim godinama iznosila nula (nije bilo stvarno oboljelih), a u nekima 0,58 i 1,16 te da je prosječna godišnja incidencija u SMŽ-u za čitavo jedanaestogodišnje razdoblje iznosila 0,29 bolesnika.

Od 12 bolesnika koji su, prema kriterijima ATS/IDSA, imali vjerojatnu plućnu mikobakteriozu antibiotsku smo terapiju proveli u petero bolesnika (41,6%) čiju smo mikobakteriozu proglasili stvarnom i klinički važnom. To je veći postotak nego kod van Ingena i sur. koji su liječenje poduzeli u 20% bolesnika,[34] a otprilike isti kao kod Gommansa i sur. što su antibiotsku terapiju proveli u 41,1% bolesnika.[10] Medijan liječenja iznosio je 14 mjeseci (raspon od 7 do 17 mjeseci), a pun terapijski rezultat sveden na simptomatsko poboljšanje, radiološku regresiju i eradikaciju mikobakterija, postignut je kod četvero bolesnika (80%).

Temeljem smanjenja simptoma i bakteriološke konverzije kultura sputuma, a bez radiološke verifikacije sanacije, van Ingen izvještava o 67% izliječenih bolesnika, ali samo o 50% onih kod kojih je mikobakterioza bila uzrokovana s *M. avium*,[34] čije se izlječenje kreće između 40 – 60%,[15,18,41] sa srednjom vrijednošću učinkovitosti od 56%.[45] Našu bolesnicu s *M. avium* izoliranim iz uzoraka sputuma i lavata bronha (br. 5, tablice 2. i 3.) tretirali smo intermitentno tijekom 13 mjeseci klaritromicinom (1000 mg), etambutolom (25 mg/kg) i rifampicinom (600 mg). Zbog bronhalne astme bila je na terapiji inhalacijskim glukokortikoidima, a zbog GERB-a gr. B, laceracije ezofagusa i kroničnog atrofičnoga gastritisa liječila se inhibitorima protonske pumpe. Inicijalno su joj na CT-u pluća otkriveni brojni sitnonodozni infiltrati s kavitacijama te povećani hilarni i medijastinalni limfni čvorovi. Nakon antibiotskog tretmana zabilježena je redukcija simptoma uz bakteriološku konverziju sputuma, aspirata i lavata bronha, no HRCT-om toraksa i dalje su se konstatirali

nodusi u svim režnjevima, neki s transparencijama do 3 mm, povećani medijastinalni limfni čvorovi i bronhiektazije srednjeg režnja te bazalnog segmenta obaju donjih režnjeva.

Fiziološka arkuarna kifoza torakalne kralježnice, uz bačvastu formu toraksa, u njezinu slučaju potkrepljuje dijagnozu Lady Windermerina sindroma.[20,44,45] Uvođenje dnevne terapije umjesto intermitentne sa supstitucijom makrolidnog antibiotika kinolonskim ili, pak, čekanje prve pozitivne kulture sputuma kao sigurnog znaka relapsa bolesti i nastavak antibiotske terapije prema rezultatima testa osjetljivosti uz djelovanje na predispozicijske čimbenike i komorbiditete, dilema je koja se postavlja pred kliničara. Pojačava ju saznanje da je azitromicin tolerantniji, a jednako učinkovit kao klaritromicin[18] i da dodavanje aerosoliziranog amikacina standardnoj oralnoj terapiji povećava učinkovitost liječenja.[46] Slučaj ove bolesnice potvrđuje literaturne navode o čestoj povezanosti GERB-a s plućnom mikobakteriozom uzrokovanom s *M. avium*.[21,47] Pojedina izvješća navode da se i *M. fortuitum* pojavljuje kao patogen samo u podskupini bolesnika s GERB-om, ahalazijom i kroničnim povraćanjem.[7] Pretpostavlja se da terapija antacidima i inhibitorima protonske pumpe što se rabe pri liječenju GERB-a poboljšava uvjete za opstanak mikobakterija u želucu, koje se onda mikroaspiracijama gastričkog i/ili orofaringealnog sadržaja prenose u dišni trakt, te da bi racionalnija uporaba inhibitora protonske pumpe mogla pridonijeti smanjenju prevalencije infekcije i efikasnijem liječenju.[48]

Dobar terapijski ishod kod preostalih četvero bolesnika posljedica je činjenice da je u tri bolesnika uzročnik plućne mikobakterioze bio *M. kansasii*, koji je najčešći patogen povezan s bolešću na području SMŽ-a, a za čije liječenje postoje djelotvorni terapijski protokoli. Protokol sastavljen od izonijazida, rifampicina i etambutola u 12-mjesečnom trajanju pokazao je 100%-tnu konverziju sputuma i 7,1% recidiva nakon 12 do 30 mjeseci praćenja, dok je 18-mjesečni terapijski režim sastavljen od istih lijekova bio bez recidiva.[7] Za razliku od uspješno provedenog liječenja kod bolesnika br. 7 i 8 (tablice 2. i 3.), liječenje bolesnika pod brojem 6 (tablice 2. i 3.) na kraju je završilo s negativnim ishodom, što naglašava složenost plućne bolesti izazvane s *M. kansasii* i *M. intracellulare*. Na 17-mjesečnu terapiju izonijazidom, rifampicinom i etambutolom u uobičajenim terapijskim dozama postignute su klinička i radiološka regresija, a čak 12 uzoraka sputuma bilo je kulturalno negativno. Godinu dana nakon završetka liječenja u rezidualnoj se šupljini pluća razvila kronična kavitarna aspergiloza pluća (CCPA) koja je, unatoč antifungalnom tretmanu, završila letalnim ishodom, što se, barem indirektno, može pripisati prethodnoj infekciji NTM-om.

Premda su pojedine preegzistentne bolesti pluća i predisponirajuća stanja dokazani čimbenici rizika, ne može se predvidjeti tko će i kada oboljeti. Koliku važnost za dijagnozu i terapiju plućne mikobakterioze ima djelovanje na čimbenike rizika koji bi mogli utjecati na brzinu progresije bolesti i smanjiti terapijski odgovor bolesnika na infekciju dokazuje primjer bolesnice pod brojem 11 (tablice 2. i 3.) kod koje su u uzorcima sputuma u šest navrata izolirane kulture *M. xenopi* i koja je zbog reumatoidnog artritisa prije i u vrijeme izolacije liječena citostaticima (metotreksat) i peroralnim glukokortikoidima. Budući da je *M. xenopi* najčešći patogeni izolat NTM-a u Hrvatskoj, s linearnim rastom izolacija i plućnih infekcija u posljednjih 25 godina, publicirano je iskustvo u liječenju plućne mikobakterioze izazvane s *M. xenopi*.[49] Od 20 tretiranih bolesnika njih 14 (70%) liječeno je standardnim protokolom za tuberkulozu (izonijazid 400 mg, rifampicin 600 mg i etambutol 1200 – 1600 mg, ovisno o tjelesnoj težini bolesnika) između devet i šest mjeseci, a šest je bolesnika (30%) uz navedene lijekove primalo i klaritromicin (1000 mg). U tri godine od početka liječenja regresija je zabilježena kod 50% bolesnika, u njih 35% stanje je ostalo nepromijenjeno (trajni simptomi, nepromijenjeni radiološki nalaz), a 15% bolesnika umrlo je zbog uzroka koji nisu bili povezani s plućnom bolešću izazvanom NTM-om. Slijedom toga, a poštujući iskustvo koje smo stekli svakodnevnom primjenom antituberkulotika, odlučili smo se za isti terapijski protokol, pretpostavljajući da ćemo ga promijeniti ili nadopuniti u skladu s recentnim literarnim izvješćima ako ne rezultira pozitivnim kliničkim odzivom. Nakon 14-mjesečnog tretmana trojnom kombinacijom antituberkulotika (izonijazid, rifampicin, etambutol) kod naše su bolesnice postignute radiološka regresija nodozne lezije na plućima i mikrobiološka konverzija s pet negativnih kultura sputuma. Tijekom petogodišnjeg razdoblja praćenja ona je bila bez recidiva, što, s jedne strane, valja pripisati uspješnosti medikamentnog liječenja i, s druge strane, prestanku uzimanja imunosupresivne terapije kao predisponirajuće determinante koja je dovela do infekcije NTM-om, a može izazvati reinfekciju te recidiv plućne mikobakterioze i kada je postignuta njezina klinička sanacija. Prema kriteriju izostanka pozitivnih kultura sputuma tijekom posljednja tri mjeseca liječenja i recidiva tijekom tri godine nakon završena liječenja, bolesnica se može smatrati izliječenom.[50]

Vrlo visoka stopa smrtnosti koja se, prema pojedinim izvješćima, u petogodišnjem periodu kreće i do 69%, pri čemu manje od 10% bolesnika umire zbog same netuberkulozne infekcije pluća s *M. xenopi*,[50] uz, prema drugim priopćenjima, trogodišnji medijan preživljenja od 16 mjeseci,[51] izostanak korelacije između osjetljivosti *in vitro* i bolesnikova odgovora na terapiju te česti relapsi bolesti intenzivirali su klinička istraživanja usmjerena na ispitivanje efikasnosti pojedinih terapijskih protokola protiv *M. xenopi*. Na temelju svojih rezultata Britansko torakalno društvo (BTS) preporučuje protokol rifampicin + etambutol + klaritromicin.[52] Unatoč neuspjehu liječenja i stopi recidiva od 24%, protokol sastavljen od ovih lijekova iskazao se najpogodnijim jer postiže najniže stope smrtnosti.[53]

Stvaranje regionalne baze podataka o svim bolesnicima s izolatima NTM-a, iz koje će biti razvidni bakteriološke specifičnosti regije i lokalno prevalirajući NTM-i, prospektivna istraživanja i identifikacija bolesnika s povišenim faktorima rizika od nastanka plućne mikobakterioze (bronhiektazije, dugotrajna biološka i imunosupresivna terapija), ispitivanja okolišnih faktora koji pridonose povišenju incidencije infekcije NTM-om, kao i etabliranje novih i efikasnijih terapijskih protokola tek su neki od elemenata na kojima valja planirati strategiju borbe protiv infekcija dišnog sustava uzrokovanih NTM-om. To više što nije daleko dan kada će, kao i u zapadnim europskim zemljama, i u Hrvatskoj broj oboljelih od plućne mikobakterioze nadmašiti broj onih koji boluju od plućne tuberkuloze.

Zaključci

Retrospektivnom analizom 85 kultura NTM-a izoliranih iz uzoraka dišnog trakta 48 pacijenata u Sisačko-moslavačkoj županiji (SMŽ) u razdoblju od početka 2007. do kraja 2017. godine došli smo do ovih zaključaka:

1. Broj izolata NTM-a iz plućnih uzoraka ima tendenciju vrlo laganog rasta koja iznosi 0,02 izolata na godinu.
2. *M. gordonae* najčešća je vrsta NTM-a izolirana iz respiratornih uzoraka (36,5%), a slijede ju *M. fortuitum* (15,3%), *M. kansasii* (15,3%) i *M. xenopi* (10,6%).
3. Od 52 izolacijske epizode NTM-a najčešće su identificirani *M. gordonae* (37,2%) i *M. fortuitum* (17,3%), a slijede ih M. kansasii (13,5%), *M. terrae* (9,6%), *M. xenopi* (5,8%) i *M. chelonae* (5,8%).
4. Prema mikrobiološkim kriterijima ATS/IDSA, 21 pacijent (43,7%) imao je izolacijske epizode koje su prediktirale moguću plućnu mikobakteriozu.
5. Cjelovite dijagnostičke kriterije ATS/IDSA za vjerojatnu plućnu mikobakteriozu ispunjavalo je 12 bolesnika (57,1%), dok preostalih 9 inficiranih pacijenata nije zadovoljilo kliničke i/ili radiološke kriterije za dijagnozu bolesti.
6. Temeljem cjelovitih kriterija srednja godišnja incidencija vjerojatne plućne mikobakterioze u SMŽ-u iznosi 0,69 bolesnika na 100.000 stanovnika, a incidencija stvarne ili dokazane bolesti 0,29 bolesnika na 100.000 stanovnika.
7. Izolati *M. avium, M. xenopi* i *M. kansasii* u SMŽ-u u najvećoj su mjeri povezani s postojanjem dokazane plućne mikobakterioze tako da je od sedam izolacijskih epizoda *M. kansasii* bolest dokazana u tri bolesnika (43%), od tri izolacijske epizode *M. xenopi* u jednoga (33,3%), a jedina izolacijska epizoda M. avium povezana je s dokazanom bolešću (100%).
8. Izolacijske epizode *M. gordonae, M. fortuitum* i *M. mucogenicum* nisu bile povezane s pravom plućnom mikobakteriozom i njihova je izolacija bila prolazna kolonizacija ili kontaminacija bez stvarne infekcije.
9. Terapijski postupak proveden je kod petero bolesnika (12,5%) čiju smo mikobakteriozu pluća smatrali klinički dokazanom. Pritom je u troje bolesnika bio izoliran *M. kansasii*, a kod preostalih dvoje izolirani su *M. xenopi* i *M. avium*.
10. Medijan liječenja iznosio je 14 mjeseci (raspon od 7 do 17 mjeseci), a pun terapijski rezultat, temeljen na smanjenju simptoma, bakteriološkoj konverziji kultura sputuma i radiološkoj regresiji plućnih lezija, postignut je kod četvero bolesnika (80%).
11. Radiološkim i mikrobiološkim praćenjem sedmero netretiranih bolesnika, koji su zadovoljili cjelovite kriterije ATS/IDSA za vjerojatnu plućnu mikobakteriozu, nisu registrirani naknadni razlozi koji bi indicirali terapijski pristup. Unatoč tomu petero je bolesnika preminulo u prosjeku 19,8 mjeseci (medijan 1 mj., raspon 1 – 87 mj.) nakon prve izolacije NTM-a.

ZAHVALA

Zahvaljujem dr. sc. Ljiljani Žmak na korisnim savjetima i dr. med. Marleni Ljubičić na pomoći pri tumačenju nalaza HRCT-a upotrijebljenog u ovom članku.

LITERATURA

1. *Brode SK, Daley CL, Marras TK.* The epidemiologic relationship between tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial disease: a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis 2014;18:1370–7.
2. *Glassroth J.* Pulmonary disease Due to Nontuberculous Mycobacteria. Chest 2008;133:243–51.
3. *Thomson RM, Carter R, Tolson C, Coulter C, Huygens F, Hargreaves M.* Factors associated with the isolation of nontuberculous mycobacteria (NTM) form a large municipal water system in Brisbane, Australia. BMC Microbiol 2013;13:89.
4. *McGarvey J, Bermudez LE.* Pathogenesis of mycobacterial infections. Clin Chest Med 2002;23:569–83.
5. *Tortoli E.* The new mycobacteria: an update. FEMS Immunol Med Microbiol 2006;48:159–78.
6. *Aksamit TR, Philley JV, Griffith DE.* Nontuberculous mycobacterial (NTM) lung disease: The top ten essentials. Respir Med 2014;108 (3):417–25.
7. *Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA i sur.; ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America.* An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Resp Crit Care Med 2007;175:367–416.
8. *Gommans EP, Even P, Linssen CF i sur.* Risk factors for mortality in patients with pulmonary infections with non-tuberculous mycobacteria: a retrospective cohort study. Respir Med 2015;109(1):137–45.
9. *Marras TK, Daley CL.* Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. Clin Chest Med 2002;23 (3):553–67.
10. *Bryant JM, Grogono DM, Greaves D i sur.* Whole-genome sequencing to identify transmission of Mycobacterium abscessus between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. Lancet 2013;381(9877):1551–60.
11. *Ricketts WM, O'Shaughnessy TC, van Ingen J.* Human-to-human transmission of Mycobacterium kansasii or victims of a shared source? Eur Respir J 2014;44:1085–7.
12. *Hrvatski zdravstveni statistički ljetopis za 2007.* do 2014. Zagreb: HZJZ; 2007. – 2016. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/. Pristupljeno: 26. prosinca 2017. Podaci za 2017. dobiveni su usmenim kontaktima.
13. *Janković Makek M.* Epidemiologija i klinička važnost plućnih infekcija uzrokovanih netuberkuloznim mikobakterijama (Epidemiology and clinical relevance od nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples in Croatia). Doktorska disertacija. Sveučilište u Zagrebu; 2014., str. 26.
14. *Jankovic M, Samarzija M, Sabol I i sur.* Geographical distribution and clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria in Croatia. Int J Tuberc Lung Dis 2013;17(6):836–41.
15. *Field SK, Fisher D, Cowie RL.* Mycobacterium avium complex pulmonary disease in patients without HIV infection. Chest 2004; 126(2):566–81.
16. *van Ingen J.* Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. Semin Respir Crit Care Med 2013;34:103–9.
17. *Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE, Girard W, Tanaka K.* Reduced serum levels of clarithromycin in patients treated with multidrug regimens including rifampin or rifabutin for Mycobacterium avium-M. intracellulare infection. J Infect Dis 1995;171:747–50.
18. *Field SK, Cowie RL.* Treatment of Mycobacterium avium-intracellulare complex lung disease with a macrolide, ethambutol and clofazimine. Chest 2003;124:1482–6.
19. *Blanc P, Dutronc H, Peuchant O i sur.* Nontuberculous Mycobacterial Infections in a French Hospital: a 12-Year Retrospective Study. Plos One 2016;13:1–12.
20. *Iseman MD, Buschman DL, Ackerson LM.* Pectus excavatum and scoliosis: thoracic anomalies associated with pulmonary disease caused by Mycobacterium avium complex. Am Rev Respir Dis 1991;144:914–6.
21. *Thomson RM, Yew WW.* When and how to treat pulmonary non-tuberculous mycobacterial diseases. Respirology 2009;14(1):12–26.
22. *Yilmaz N, Yilmazel Uçar E, Sağlam L.* Mycobacterium tuberculosis and Nontuberculous Mycobacteria Coinfection of the Lungs. Turk Thorac J 2017;18(1):23–6.
23. *Prince DS, Peterson DD, Steiner RM i sur.* Infection with Mycobacterium avium complex in patients without predisposing conditions. N Engl J Med 1989;321(13):863–8.
24. *Wassilew N, Hoffmann H, Andréjak C, Lange A.* Pulmonary Disease Caused by Non-Tuberculous Mycobacteria. Respiration 2016;91: 386–402.

25. *Martinez SH, McAdams HP, Batchu CS.* The Many Faces of pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infection. AJR Am J Roentgenol 2007;189(1):177–86.
26. *Fujita J, Ohtsuki Y, Shigeto E i sur.* Pathological findings of bronchiectases caused by Mycobacterium avium intracellulare complex. Respir Med 2003;97(8):933–8.
27. *Swensen SJ, Hartman TE, Williams DE.* Computed tomographic diagnosis of Mycobacterium avium intracellulare complex in patients with bronchiectasis. Chest 1994;105:49–52.
28. *Andréjak C, Nielsen R, Thomsen VØ, Duhaut P, Sørensen HT, Thomsen RW.* Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. Thorax 2013;68(3): 256–62.
29. *Matveychuk A, Fuks L, Priess R, Hahim I, Shitrit D.* Clinical and radiological features of Mycobacterium kansasii and other NTM infections. Resp Med 2012;106:1472–7.
30. *Ahn CH, Lowell JR, Ahn SS, Ahn SI, Hurst GA.* Short-course chemotherapy for pulmonary disease caused by Mycobacterium kansasii. Am Rev Respir Dis 1983;128:1048–50.
31. *Stout JE, Koh WJ, Yew WW.* Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. Int J Infect Dis 2016;45:123–34.
32. *Hoefsloot W, van Ingen J, Andréjak C i sur.; Nontuberculous Mycobacteria Network European Trials Group.* The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. Eur Respir J 2013;42(6): 1604–13.
33. *Gerogianni I, Papala M, Kostikas K, Pertinaki E, Gourgoulianis KI.* Epidemiology and clinical signifinance of mycobacterial respiratory infections in Central Greece. Int J Tuberc Lung Dis 2008;12(7): 807–12.
34. *van Ingen J, Bendien SA, de Lange WC i sur.* Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands. Thorax 2009;64:502–6.
35. *van Ingen J.* Microbiological Diagnosis of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. Clin Chest Med 2015;36(1):43–54.
36. *Koh WJ, Kwon J, Jeon K i sur.* Clinical significance of Nontuberculous Mycobacteria Isolated from respiratory specimens in Korea. Chest 2006;129(2):341–8.
37. *Kim J, Seong MW, Kim EC, Han SK, Yim JJ.* Frequency and clinical implications of the isolation of rare nontuberculous mycobacteria. BMC Infect Dis 2015;15:9.
38. *Marras TK, Chedore P, Ying AM, Jamieson F.* Isolation Prevalence of pulmonary non-tuberculous mycobacteria in Ontario 1997 – 2003. Thorax 2007;62(8):661–6.
39. *Winthrop KL, McNelley E, Kendall B i sur.* Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease Prevalence and Clinical features. Am J Respir Care Med 2010;182:977–82.
40. *Eckburg PB, Buadu EO, Stark P, Sarinas SAP, Chitkara RK, Kuschner WG.* Clinical and chest radiographic findings among persons with sputum culture positive for Mycobacterium gordonae: A review of 19 cases. Chest 2000;117(1):96–102.
41. *Xu HB, Jiang RH, Li L.* Treatment outcomes for Mycobacterium avium complex: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014;33:347–58.
42. *Prevots DR, Shaw PA, Strickland D i sur.* Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems. Am J Respir Crit Care Med 2010;182(7):970–6.
43. *Reich JM, Johnson RE.* Mycobacterium avium complex pulmonary disease: incidence, presentation and response to therapy in a community setting. Am Rev Respir Dis 1991;143:1381–5.
44. *Kasthoori JJ, Liam CK, Watie ML.* Lady Windermere syndrome: an inappropriate eponym for an increasingly important condition. Singapore Med J 2008;49(2):47–9.
45. *Thomson RM, Armstrong JG, Looke DF.* Gastroesophageal reflux disease, acid suppression and Mycobacterium avium complex pulmonary disease. Chest 2007;131:1166–72.
46. *Davis KK, Kao PN, Jacobs SS, Ruoss SJ.* Aerosolized amikacin for treatment of Mycobacterium avium infections: an observational case series. BMC Pulm Med 2007;7:2.
47. *Hadjiliadis D, Adlakha A, Prakash UB.* Rapidly growing mycobacterial lung infection in association with esophageal disorders. Mayo Clin Proc 1999;74(1):45–51.
48. *Cassidy PM, Hedberg K, Saulson A, McNelly E, Winthrop KL.* Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology. Clin Infect Dis 2009;49(12):e124–9.
49. *Marušić A, Katalinić-Janković V, Popović-Grle S i sur.* Mycobacterium xenopi pulmonary disease. Epidemiology and clinical features in non-immunocompromised patients. Journal of Infection 2009;58 (2):108–12.
50. *Jenkins PA, Campbell IA.* Pulmonary disease caused by Mycobacterium xenopi in HIV-negative patients: five year follow-up of patients receiving standardised treatment. Respir Med 2003;97: 439–44.
51. *Andréjak C, Lescure FX, Pukenyte E i sur.* Mycobacterium xenopi pulmonary infections: a multicentric retrospective study of 136 cases in north-east France. Thorax 2009;64:291–6.
52. *van Ingen J, Ferro BE, Hoefsloot W, Boeree MJ, van Soolingen D.* Drug treatment of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in HIV negative patients: the evidence. Expert Rev Anti Infect Ther 2013;11(10):1065–77.
53. *van Ingen J.* Nontuberculous Mycobacteriae. U: Cohen J, Powderly WG, Opal SM (ur.). Infectious Diseases. 4. izd. New York: Elsevier; 2017., str. 290.

https://doi.org/10.26800/LV-140-11-12-40

BENDAMUSTIN UMJESTO KARMUSTINA PRI KONDICIONIRANJU KOD AUTOLOGNE TRANSPLANTACIJE KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA – USPOREDBA TOKSIČNOSTI I INFEKTIVNIH KOMPLIKACIJA

USE OF BENDAMUSTIN INSTEAD OF CARMUSTIN IN AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION CONDITIONING – TOXICITY AND INFECTIOUS COMPLICATIONS COMPARISON

IVAN ZEKANOVIĆ[1], NADIRA DURAKOVIĆ[2], MARTINA MORIĆ PERIĆ[1], SANDRA BAŠIĆ-KINDA[2], DUBRAVKA SERTIĆ[2], RANKA SERVENTI SEIWERTH[2], SILVA ZUPANČIĆ-ŠALEK[2,3], PAVLE RONČEVIĆ[2], IVO RADMAN[2], MARIJO VODANOVIĆ[2], ALEN OSTOJIĆ[2], GORAN RINČIĆ[4], INES BOJANIĆ[2], VLATKA PERIŠA[3], DOMINIK LOZIĆ[5], VEDRANA GAČIĆ[6], IVANA BUDISAVLJEVIĆ[7], IGOR AURER[2]

Deskriptori: Transplantacija krvotvornih matičnih stanica; Hodgkinova bolest – liječenje; Ne-Hodgkinov limfom – liječenje; Karmustin – nuspojave, terapijska primjena; Bendamustin – nuspojave, terapijska primjena; Kombinirani protutumorski kemoterapijski protokoli – terapijska primjena; Transplantacijsko kondicioniranje – metode; Mukozitis – etiologija; Trombociti – djelovanje lijeka; Autologna transplantacija

Sažetak. Unatrag nekoliko godina u hematologiji i onkologiji globalno sve češći problem postaje prikladna opskrba „starijim i manje zanimljivim" kemoterapeuticima. Zbog povremene nestašice karmustina, jednog od osnovnih kemoterapeutika pri kondicioniranju prije autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica (ATKS) u oboljelih od limfoma, u našem se centru od 2016. godine on zamjenjuje bendamustinom. U ovom radu retrospektivno analiziramo tijek ATKS-a u 41 bolesnika koji su primili bendamustin u sklopu protokola BeEAM te ga uspoređujemo s tijekom ATKS-a u 40 bolesnika koji su primili karmustin u sklopu protokola BEAM. Medijan oporavka vrijednosti neutrofila ($> 0,5 \times 10^9$/l) u skupini koja je primila bendamustin iznosio je 11 dana, dok je u skupini kondicioniranoj karmustinom iznosio 10 dana. Medijan oporavka vrijednosti trombocita ($> 20 \times 10^9$/l) bio je duži kod skupine koja je primala bendamustin (16 prema 13 dana) te su ti bolesnici bili duže ovisni o transfuzijama eritrocita (7 prema 5 dana). Infektivne komplikacije nisu bile češće nakon primjene bendamustina, ali smo nakon primjene karmustina imali veću pojavu mukozitisa II. – III. stupnja (35% prema 12%). Nakon primjene bendamustina zabilježen je jedan slučaj nefrotoksičnosti i kardiotoksičnosti terapije, dok kod primjene karmustina te komplikacije nisu zabilježene. Pri upotrebi bendamustina kod kondicioniranja u naših bolesnika u ovom trenutku nije utvrđena znatnija hematološka toksičnost u odnosu prema karmustinu, ali su prisutni dulji period oporavka vrijednosti trombocita te niža incidencija mukozitisa.

Descriptors: Hematopoietic stem cell transplantation; Hodgkin disease – therapy; Lymphoma, non-Hodgkin – therapy; Carmustine – adverse effects, therapeutic use; Bendamustine hydrochloride – adverse effects, therapeutic use; Antineoplastic combined chemotherapy protocols – therapeutic use; Transplantation conditioning – methods; Mucositis – etiology; Blood platelets – drug effects; Transplantation, autologous

Summary. Inadequate supply of „old and less interesting" chemotherapeutic agents is becoming a global issue in hemato-oncology today. In 2016 we were faced with occasional carmustin shortage, one of the most commonly used in autologous transplant conditioning regimens for lymphoma in our centre, so we decided to use bendamustin instead. We performed a retrospective analysis of 41 patients treated at our centre who had received bendamustin within BeEAM protocol and compared them with 40 patients who had received carmustin within BEAM protocol. Both protocols were used as conditioning protocols before autologous stem cell transplantation. Neutrophil recovery median following transplantation (ANC>0,5x10^9/l) was 11 days in the bendamustin group in comparison to 10 days in the carmustin group.Platelets recovery median following transplantation (PLT>20x10^9/l) was longer in the bendamustin group (16 vs.13 days) as was blood transfusion dependency (7 vs. 5 days). Infectious complications were not more frequent after bendamustin, but grade II–III mucositis was more frequent in patients who received carmustin (35% vs.12%). Follow-

Rad je izrađen u Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu Kliničkoga bolničkog centra Zagreb.

[1]**Opća bolnica Zadar** (Ivan Zekanović, dr. med.; Martina Morić Perić, dr. med.), [2]**Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Nadira Duraković, dr. med.; prim. Sandra Bašić-Kinda, dr. med.; prim. Dubravka Sertić, dr. med.; prim. Ranka Serventi Seiwerth, dr. med.; prof. dr. sc. Silva Zupančić-Šalek, dr. med.; Pavle Rončević, dr. med.; prim. Ivo Radman, dr. med.; Marijo Vodanović, dr. med.; Alen Ostojić, dr. med.; dr. sc. Ines Bojanić, dr. med.; prof. dr. sc. Igor Aurer, dr. med.), [3]**Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, KBC Osijek** (prof. dr. sc. Silva Zupančić-Šalek, dr. med.; dr. sc.Vlatka Periša, dr. med.), [4]**KBC Sestre milosrdnice, Zagreb** (Goran Rinčić, dr. med.), [5]**Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (Dominik Lozić, dr. med.), [6]**Sveučilišna klinička bolnica Mostar** (Vedrana Gačić, dr. med.), [7]**Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (Ivana Budisavljević, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. I. Zekanović, Odjel za hematologiju, Služba za interne bolesti, Opća bolnica Zadar, Bože Peričića 5, 23000 Zadar; e-mail: ivan.zekanovic1@gmail.com

Primljeno 4. lipnja 2018., prihvaćeno 5. studenoga 2018.

ing bendamustin we had one reported case of nephrotoxicity and cardiac toxicity, not reported with carmustin. Bendamustin has shown similar hematologic toxicity compared to carmustin but a longer platelet recovery period and a lower mucositis incidence.

Liječ Vjesn 2018;140:303–306

Autologna transplantacija krvotvornih matičnih stanica (ATKS) kojoj prethodi kondicioniranje kemoterapijom visokog intenziteta terapija je izbora u liječenju kemoosjetljivih limfoma u relapsu.[1] Prema podacima EBMT-a (engl. *European Group for Blood and Marrow Transplantation*) iz 2014. godine, učinjene su 20.704 autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica, od kojih 6004 bolesnicima koji su bolovali od ne-Hodgkinova limfoma te 1863 bolesnicima s Hodgkinovim limfomom. Podaci su prikupljeni iz 656 centara u 47 država,[2] što govori u prilog širokoj potrebi za ovakvim oblikom liječenja. Dosad se pri kondicioniranju najčešće upotrebljavao protokol BEAM koji kombinira primjenu karmustina, etopozida, citarabina i melfalana. Međutim, u svijetu se sve češće javlja problem nestašice i otežane nabave „starih i manje zanimljivih" kemoterapijskih lijekova.[3] Jedan je od takvih lijekova i karmustin, čija je nabava posljednjih nekoliko godina otežana. S obzirom na povremene nestašice lijeka, centri u kojima se provodi transplantacija krvotvornih matičnih stanica počeli su primjenjivati brojne druge kemoterapijske protokole. Do sada su objavljeni rezultati studija koje su procjenjivale toksičnost protokola, ali i njihovu učinkovitost, mjerenu sveukupnim preživljenjem (OS) i vremenom do progresije bolesti (PFS), no riječ je o relativno malenim serijama bolesnika.[4] Tako se odabir protokola za kondicioniranje najčešće temelji na iskustvu pojedinog centra te u ovom trenutku ne postoji konsenzus koji protokol treba rabiti pri kondicioniranju kod autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica u oboljelih od limfoma.[5] Od 2016. godine u KBC-u Zagreb pri kondicioniranju se prije autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica iz periferne krvi umjesto karmustina počeo primjenjivati bendamustin u sklopu protokola BeEAM (kombinacija bendamustina, etopozida, citarabina, melfalana). Bendamustin je bifunkcionalni, citotoksični spoj sa strukturalnom sličnošću alkilirajućim agensima i purinskim analozima. Rabi se u liječenju kronične limfocitne leukemije, indolentnih ne-Hodgkinovih limfoma, Hodgkinova limfoma i multiplog mijeloma. Učinkovit je i u bolesnika refraktornih na terapiju konvencionalnim alkilirajućim agensima.[6] Iako mehanizmi njegova djelovanja još nisu do kraja razjašnjeni, zna se da se poput drugih bifunkcionalnih alkilirajućih agensa križno veže za DNK te prekida vezu između jednostrukih i dvostrukih uzvojnica, dok su studije *in vitro* pokazale da kod bendamustina dolazi do dugotrajnijeg cijepanja veza u usporedbi s karmustinom i ciklofosfamidom.[7] U svojem smo centru dosad primijenili bendamustin pri kondicioniranju ukupno 41 bolesnika te smo, s obzirom na do sada limitiran broj objavljenih podataka o njegovu sigurnosnom profilu, učinkovitosti i toksičnosti,[11,12] odlučili učiniti retrospektivnu analizu rezultata u usporedbi s prethodno rabljenim karmustinom.

Bolesnici i metode

Retrospektivno smo analizirali podatke bolesnika liječenih u našem centru koji su primali bendamustin pri kondicioniranju prije autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica od 2016. do kraja 2017. godine te ih usporedili s 40 uzastopnih bolesnika što su primili karmustin pri kondicioniranju u prethodnom periodu, od 2014. do kraja 2015. godine. Svi su bolesnici prije transplantacije postigli najmanje parcijalnu remisiju osnovne bolesti osim jednog bolesnika, liječenog zbog T-staničnog ne-Hodgkinova limfoma, koji je nakon provedene dvije linije kemoterapije i dalje imao prisutnu infiltraciju koštane srži osnovnom bolešću.

Značajke bolesnika, stadij bolesti i linije terapije prikazani su na tablici 1.

Tablica 1. *Kliničke značajke bolesnika*
Table 1. *Patients clinical characteristics*

	BEAM (N = 40)	BeEAM (N = 41)
Muškarci/Men	14 (35%)	22 (53%)
Žene/Women	26 (65%)	19 (46%)
Hodgkinov limfom /Hodgkin lymphoma	11 (27%)	11 (25%)
Ne-Hodgkinov limfom /Non-Hodgkin lymphoma	29 (72%)	30 (73%)
Stadij bolesti/Disease stage:		
Kompletna remisija /Complete remission	26 (65%)	24 (58%)
Parcijalna remisija /Partial remission	14 (35%)	16 (39%)
Refraktorna bolest /Refractory disease	0	1 (2%)
Linija terapije/Line of therapy:		
1.	10 (25%)	13 (31%)
2.	25 (64%)	23 (56%)
3.	3 (7%)	4 (9%)
4.	2 (5%)	1 (2%)

Kondicioniranje protokolom BEAM provedeno je karmustinom u dozi od 300 mg/m^2 jednokratno (-7 dana), etopozidom u dozi od 200 mg/m^2 na dan tijekom 4 dana (od -6 do -3 dana), citarabinom u dozi od 200 mg/m^2 svakih 12 sati tijekom 4 dana (-6 do -3 dana) te melfalanom u dozi od 140 mg/m^2 -2 dana. Svi su bolesnici nakon ATKS-a primali filgrastim u dozi od 5 μg/kg tjelesne težine na dan do oporavka vrijednosti neutrofila.

Kondicioniranje protokolom BeEAM provedeno je bendamustinom u dozi od 160 mg/m^2 tijekom 2 dana (-7 i -6 dana), etopozidom u dozi od 200 mg/m^2 na dan tijekom 4 dana (od -6 do -3 dana), citarabinom u dozi od 200 mg/m^2 svakih 12 sati tijekom 4 dana (-6 do -3 dana) te melfalanom u dozi od 140 mg/m^2 -2 dana. Svi su bolesnici nakon ATKS-a primali filgrastim u dozi od 5 μg/kg tjelesne težine na dan do oporavka vrijednosti neutrofila. Tijekom perioda aplazije svi su bolesnici boravili u jednokrevetnim sobama u režimu obrnute izolacije i dobivali antifungalnu, antibakterijsku i antiviralnu profilaksu prema institucionalnom protokolu. Razina hemoglobina transfuzijskom je potporom održavana > 80 g/l, a razina trombocita > 15 × 10^9/l. Tijekom hospitalizacije bolesnicima su svakodnevno praćeni osnovni laboratorijski para-

metri i klinički su nadzirani radi ranog otkrivanja simptoma infekcija i toksičnosti.

Odgovor bolesti na terapiju procijenjen je prema Chesonovim kriterijima.[8] Toksičnost je procijenjena s pomoću CTCAE v4.0 (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*).[9] Kliničke karakteristike bolesnika prikazane su deskriptivnom statistikom. Za usporedbu infektivnih komplikacija i toksičnosti upotrijebljena je statistička analiza χ^2-testom, dok je za analizu vremena oporavka neutrofila, trombocita, eritrocita i broja limfocita pri otpustu te razdoblja do otpusta iz bolnice upotrijebljen Mann-Whitneyev test.

Rezultati

Medijan infundiranih stanica CD34+ kod bolesnika koji su primili karmustin nije bio znatno viši od onog u skupine što je primala bendamustin (7,07 × 10^6/kg TT prema 7,06 × 10^6/kg TT), dok je medijan dana oporavka broja neutrofila (> 0,5 × 10^9/l) u skupini koja je primila karmustin iznosio 10 (9 – 16) dana, a kod bolesnika što su primili bendamustin oporavak broja neutrofila (> 0,5 × 10^9/l) iznosio je 11 (8 – 18) dana pri čemu razlika nije bila statistički značajna (P = 0,11). Oporavak vrijednosti trombocita (> 20 × 10^9/l) kod skupine koja je primala karmustin iznosio je 13 (7 – 27) dana, a u bolesnika što su primali bendamustin 16 (8 – 30) dana čime je postignuta statistička značajnost (P = 0,004). Jednak broj bolesnika u obje skupine bio je ovisan o transfuzijskoj potpori koncentratima eritrocita, ali je skupina koja je primala bendamustin dulje bila ovisna o transfuzijama koncentrata eritrocita (medijan 7 (4 – 20)) dana u usporedbi sa skupinom što je primala karmustin (medijan 5 (4 – 19)) dana (P = 0,2). Kod skupine koja je primala karmustin 29 bolesnika (72%) imalo je dokumentiranu infekciju (27 (93%) sepsu i 2 (6%) bolesnika pneumoniju), dok je kod 9 (22%) bolesnika zabilježena febrilna neutropenija. U skupini koja je primila bendamustin 26 (63%) bolesnika imalo je dokumentiranu infekciju (16 (61%) sepsu, 3 (11%) pneumoniju, 6 (23%) infekciju urinarnog trakta, a jedan bolesnik imao je apsces vrata), dok smo kod 9 (22%) bolesnika zabilježili epizodu febrilne neutropenije. Infektivne komplikacije nisu bile češće kod bolesnika koji su primali bendamustin (P = 0,38). U 14 (35%) bolesnika koji su primili karmustin zabilježen je mukozitis, od čega je njih 13 imalo mukozitis II. stupnja, a jedan bolesnik III. stupnja (trebala mu je totalna parenteralna prehrana), dok je u skupini što je primala bendamustin razvoj mukozitisa II. stupnja zabilježen kod 5 (12%) bolesnika. Pojava mukozitisa bila je češća kod bolesnika koji su primali karmustin (35% prema 12%, P = 0,01). Medijan dana do otpusta iz bolnice iznosio je 16 (raspon 12 – 26) dana kod skupine koja je primala karmustin, što je za dan kraće od skupine na bendamustinu u koje je medijan dana do otpusta iz bolnice iznosio 17 (raspon 11 – 32) dana. Broj limfocita pri otpustu bio je veći u skupini koja je primala karmustin (0,82 × 10^9/l prema 0,62 × 10^9/l, P = 0,68). Skupina koja je primala bendamustin imala je po jedan slučaj kardiotoksičnosti III. stupnja i nefrotoksičnosti II. stupnja, no te komplikacije nisu zabilježene kod skupine što je primala karmustin. U toj smo skupini imali jedan smrtni slučaj povezan s autolognom transplantacijom, dok su u skupini koja je primala bendamustin bila dva takva smrtna slučaja. Rezultati su detaljno prikazani na tablici 2.

Rasprava

Nakon 2 godine primjene bendamustina u sklopu kondicioniranja koje prethodi autolognoj transplantaciji krvotvornih matičnih stanica učinjena je retrospektivna analiza bolesnika radi usporedbe toksičnosti bendamustina u odnosu prema dotad upotrebljavanom karmustinu. Iako smo kod bolesnika koji su primali bendamustin zabilježili duži period aplazije koštane srži, infektivne komplikacije i epizode febrilne neutropenije nisu bile češće od onih u skupini koja je primila karmustin. U studiji koju su proveli Visani i sur.[10] uspoređivana je toksičnost ovisna o dozi

Tablica 2. *Oporavak broja neutrofila i posttransplantacijske komplikacije*
Table 2. *Neutrophil recovery and post-transplant complications*

	BEAM (N = 40)	BeEAM (N = 41)	*P*-vrijednost *P* value
Broj stanica CD 34+/Number of CD34+ cells (× 10^6/kg TT)	7,07 (2,47 – 32,22)	7,06 (2,68 – 23,7)	
Oporavak broja neutrofila/Neutrophil recovery time (ANC > 0,5 × 10^9/l) (dan/day)	10 (9 – 16)	11 (8 – 18)	P = 0,11
Oporavak broja trombocita/Platelet recovery time (trc > 20 × 10^9/l) (dan/day)	13 (7 – 27)	16 (8 – 30)	P = 0,004
Potreba za transfuzijama koncentrata eritrocita/Red blood cell transfusion-dependency	25 (65%)	27 (65%)	P = 0,75
Trajanje transfuzijske potpore koncentratima eritrocita /Red blood cell transfusion-dependency duration (dan/day)	5 (4 – 17)	7 (4 – 20)	P = 0,2
Dokumentirana infekcija/Documented infections	29 (72%)	26 (63%)	P = 0,38
Febrilna neutropenija/Febrile neutropenia	9 (22%)	9 (21%)	P = 0,95
Mukozitis/Mucositis	14 (35%)	5 (12%)	P = 0,001
II. stupanj/Grade II	3 (7%)	5 (12%)	
III. stupanj/Grade III	1 (2%)	0	
Nefrotoksičnost/Nephrotoxicity	0	1 (2%) II. stupanj/Grade II	
Kardiotoksičnost/Cardiotoxicity	0	1 (2%) III. stupanj/Grade III	
Premještaj u jedinicu intenzivnog liječenja/Transfer to the intensive care unit	0	1 (2%)	
TRM	1 (2%)	2 (4%)	P = 0,57
Trajanje hospitalizacije/Duration of hospitalization (dan/day)	16 (12 – 26)	17 (11 – 32)	P = 0,61
Broj limfocita pri otpustu/Number of lymphocytes at hospital discharge (× 10^9/l)	0,82	0,62	P = 0,64

Objašnjenje kratica/Abbreviations:
TT = tjelesna težina/body weight; TRM = smrtni ishod povezan s liječenjem/treatment-related mortality

kod 43 bolesnika koji su primili bendamustin prema protokolu BeEAM (160 mg/m^2, 180 mg/m^2 i 200 mg/m^2 na dane -7 i -6). U tom je istraživanju medijan oporavka broja neutrofila iznosio 10 dana (8 – 12), dok povišenje doze bendamustina nije dovelo do znatnijeg povišenja incidencije kardiotoksičnosti, nefrotoksičnosti III. – IV. stupnja te nisu zabilježeni smrtni ishodi povezani s transplantacijom. Prema nedavno objavljenoj francuskoj multicentričnoj studiji, provedenoj na 474 bolesnika s medijanom doze bendamustina od 197 mg/m^2 (50 – 250) na dane -7 i -6, zabilježeni su mukozitis (83,5%), gastroenteritis (53%), kožna toksičnost (34%), kolitis (29%), hepatotoksičnost (19%), pneumonitis (5%), poremećaj srčanog ritma (4%) i nefrotoksičnost iznad II. stupnja (27,9%). Ujedno je provedena multivarijatna analiza prema kojoj su kronična renalna insuficijencija i doza bendamustina viša od 160 mg/m^2 nezavisni prognostički čimbenici za akutno zatajenje bubrega.[11] U studiji koju su proveli Saleh i sur. bolesnici koji su primali bendamustin u dozi od 100 mg/m^2 imali su duže trajanje febriliteta i više proljeva.[12] U našoj skupini bolesnika pri primjeni bendamustina zabilježili smo jedan slučaj nefrotoksičnosti II. stupnja, a kod jednog bolesnika kardiotoksičnost III. stupnja: bolesnik je dobio supraventrikularnu tahikardiju koja je liječena medikamentno. Prema analizi provedenoj 2015. godine u Francuskoj, koja je uspoređivala toksičnost u 29 bolesnika što su primali bendamustin u sklopu protokola BeEAM i 58 bolesnika koji su primali karmustin u sklopu protokola BEAM, pri ukupnoj dozi bendamustina od 400 mg/m^2 zamijećena je nefrotoksičnost u periodu do dana reinfuzije matičnih stanica kod 9 (31%) bolesnika na bendamustinu, dok je u skupini koja je primala karmustin nefrotoksičnost zabilježena kod 3 (5%) bolesnika. U istom istraživanju zabilježena je i viša incidencija kardiotoksičnosti kod primjene bendamustina (10% prema 2%). Zbog zabilježene toksičnosti u istom je centru poslije odlučeno sniženje doze bendamustina na 160 mg/m^2 tijekom 2 dana uz pojačanu parenteralnu hidraciju prije početka kondicioniranja,[13] što je doza jednaka onoj koja je primijenjena u našem istraživanju.

Zaključak

Primjena bendamustina prije autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica kod naših bolesnika nije pokazala znatniju hematološku toksičnost i nije zabilježen porast infektivnih komplikacija u odnosu prema skupini koja je primila karmustin. Pojava kardiotoksičnosti i nefrotoksičnosti uz bendamustin, očekivano s obzirom na objavljene podatke, svakako upućuje na potrebu pojačanog opreza pri primjeni bendamustina u kondicioniranju te eventualnu redukciju doze u bolesnika s prethodno zabilježenim teškoćama ili komorbiditetima.

LITERATURA

1. *Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A i sur.* Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1995;333(23):1540–5.
2. *Passweg JR, Baldomero H, Bader P i sur.* Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40000 transplants annually. Bone Marrow Transplant 2016;51(6):786–92.
3. *Maiolino A, Simões BP, de Castro CG Junior i sur.* Paradoxes of hematology: When the old disappears and the new does not arrive. Rev Bras Hematol Hemoter 2017;39:1–3.
4. *Damaj G, Cornillon J, Bouabdallah K i sur.* Carmustine replacement in intensive chemotherapy preceding reinjection of autologous HSCs in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: a review. Bone Marrow Transplant 2017;52(7):941–9.
5. *Fernandez HF, Escalón MP, Pereira D, Lazarus HM*. Autotransplant conditioning regimens for aggressive lymphoma: are we on the right road? Bone Marrow Transplant 2007;40:505–13.
6. *Leoni LM, Bailey B, Reifert J i sur.* Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. Clin Cancer Res 2008; 14(1):309–17.
7. *Strumberg D, Harstrick A, Doll K, Hoffmann B, Seeber S.* Bendamustine hydrochloride activity against doxorubicin-resistant human breast carcinoma cell lines. Anticancer Drugs 1996;7(4):415–21.
8. *Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME i sur.; International Harmonization Project on Lymphoma*. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007;25(5):579–86.
9. *National Cancer Institute.* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Dostupno na: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
10. *Visani G, Malerba L, Stefani PM i sur.* BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. Blood 2011;118:3419–25.
11. *Chantepie SP, Garciaz S, Tchernonog E i sur.* Bendamustine – based conditioning prior to autologous stem cell transplantation (ASCT): Results of a French multicenter study of 474 patients from Lymphoma Study Association (LYSA) centers. Am J Hematol 2018; 93:729–35.
12. *Saleh K, Danu A, Koscielny S i sur.* A retrospective, matched paired analysis comparing bendamustine containing BeEAM versus BEAM conditioning regimen: results from a single center experience. Leuk Lymphoma 2018;59(11):2580–7.
13. *Garciaz S, Coso D, Schiano de Collela JM i sur.* Bendamustine-based conditioning for non-Hodgkin lymphoma autologous transplantation: an increasing risk of renal toxicity. Bone Marrow Transplant 2016;51(2):319–21.

https://doi.org/10.26800/LV-140-11-12-41

DVOSTRUKA (PREGRAĐENA) DESNA KLIJETKA – PRIKRIVENI PRATITELJ VENTRIKULARNOGA SEPTALNOG DEFEKTA

DOUBLE CHAMBERED RIGHT VENTRICLE – CONCEALED COMPANION OF VENTRICULAR SEPTAL DEFECT

IVAN MALČIĆ[1], VIŠNJA TOKIĆ PIVAC[2], DARKO ANIĆ[3], STANKO TEŽAK[4], DOROTEA BARTONIČEK[1], DALIBOR ŠARIĆ[1], DRAŽEN BELINA[3]

Deskriptori: Septumski defekti klijetke – komplikacije; Dvostruka desna klijetka – dijagnoza, kirurgija, komplikacije; Srčane klijetke – kirurgija

Sažetak. *Cilj:* Cilj je ovog rada prikazati kliničke karakteristike i rezultate kirurškog liječenja petero bolesnika s dvostrukom (pregrađenom) desnom klijetkom (engl. *Double-Chambered Right Ventricle* – DChRV) kao mogućom posljedicom ventrikularnoga septalnog defekta (VSD). *Rezultati istraživanja:* U petero djece (4 djevojčice i 1 dječak) u dobi od 2,3 do 11,3 godine (srednja dob 6,3 godine) dijagnosticiran je intrakavitarni gradijent desne klijetke zbog pregradnje aberantnim mišićnim snopovima. Svi su bolesnici imali VSD s hemodinamski nevažnim lijevo-desnim pretokom (Qp/Qs od 10 do 31%). U troje djece DChRV razvio se s primarnim VSD-om, kod jednog s ostatnim defektom nakon zatvaranja perimembranoznog VSD-a zakrpom, a u jednog se djeteta desna klijetka pregradila približno 4 godine nakon primarno zatvorenog VSD-a. Intrakavitarni gradijent mjeren je s pomoću katetera *end-hole* u rasponu od 50 do 90 mmHg. Dva bolesnika nisu imala subjektivnih tegoba srčane naravi, a u troje se opisuje umor pri pojačanim naporima. Kod dva bolesnika VSD je bio smješten proksimalno od pregradnje (perimembranozni), a kod dva distalno (subaortalni-suprakristalni, konalni – *doubly committed*). Jedna je bolesnica imala dva VSD-a, jedan smješten proksimalno, a drugi distalno od pregradne stenoze. Dosad je grješka kardiokirurški korigirana u tri bolesnika *patch*-plastikom VSD-a i uklanjanjem zapreke u desnoj klijetki resekcijom aberantne muskulature, sve u dobi od 2 godine i 7 mjeseci do 6 godina i 3 mjeseca. Isti zahvat planiran je u još jednog bolesnika, dok se u drugoga planira izolirana resekcija aberantnog snopa. Postoperativnih komplikacija i subjektivnih simptoma srčane naravi u naših bolesnika nije bilo, a maksimalni intrakavitarni gradijent bio je 20 mmHg. *Zaključak:* Pregradnja desne klijetke vjerojatno je uzrokovana postojanjem VSD-a, neovisno o veličini i lokalizaciji, a može se razviti kod primarnog i rezidualnog VSD-a te nakon njegova uspješnog zatvaranja. Stoga pacijente s VSD-om, osobito perimembranoznim i suprakristalnim, valja dugotrajno kontrolirati u duljim vremenskim razmacima i nakon operacije. To je osobito važno zbog mogućnosti recidiva pregrađivanja, pojave subaortalne membrane i/ili insuficijencije aortalne valvule. Kirurško uklanjanje hipertrofičnog i aberantnog tkiva prikladan je oblik liječenja s relativno rijetkim teškim komplikacijama, što, s obzirom na očekivani progresivan tijek bolesti, opravdava operaciju pri znatnoj opstrukciji DChRV-a i odsutnosti simptoma.

Descriptors: Heart septal defects, ventricular – complications; Double outlet right ventricle – complications, diagnosis, surgery; Heart ventricles – surgery

Summary. *Objective*: The primary objective is to present the diagnostic and treatment experiences with double chambered right ventricle (DChRV) as a possible consequence of the ventricular septal defect (VSD). *Results:*The intracavitary gradient as a consequence of the remodeling with aberrant muscle bundles in the right ventricle was diagnosed in five children (four females) at the age of 2.3–11.3 years (mean age 6.3 years). All patients had VSD with hemodynamically nonsignificant L-R shunts (Qp/Qs 10–31%). In three children DChRV developed with primary VSD, in one with a residual defect after patch repair of perimembranous VSD, and in one four years after adequate VSD closure. Intracavitary gradient measured by an end-hole catheter was 50–90 mmHg. Two patients had no cardiac symptoms, while three of them had exercise intolerance.In two patients VSD was located proximally to the obstructive band (perimembranous) and in two patients distally (subaortic-supracristal, conal-doubly committed). One patient had two VSDs – one located proximally and one distally to the obstructive band. The defect was so far surgically corrected in three patients with VSD patch and resection of the obstructive aberrant muscle tissue at the age ranging from two years and seven months to the age of six years and three months. One patient waits for the same surgical procedure, and the other one for an isolated aberrant band resection. There were no postoperative complications, no postoperative symptoms were reported, and maximal intracavitary gradient was 20 mmHg. *Conclusion:* Remodeling of RV (DChRV) is probably caused by the presence of VSD, independent of its size and location; it can develop in primary, residual VSD, as

[1]**Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ivan Malčić, dr. med.; prim. Dalibor Šarić, dr. med.; Dorotea Bartoničeк, dr. med.), [2]**Odsjek za pedijatrijsku kardiologiju, Klinika za pedijatriju Klinika za dječje bolesti Zagreb** (Višnja Tokić Pivac, dr. med.), [3]**Odjel za kardijalnu kirurgiju djece, Klinika za kardijalnu kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Darko Anić, dr. med.; Dražen Belina, dr. med.), [4]**Klinički zavod za nuklearnu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Stanko Težak, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Ivan Malčić, Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; e-mail: ivan.malcic1@gmail.com

Primljeno 3. studenoga 2017., prihvaćeno 28. rujna 2018.

well as after successful VSD closure. Therefore, patients with VSD, especially with perimembranous and doubly committed VSD need a continuous follow up even after operation. Long-term follow up is necessary due to possible obstruction recurrence, subaortic membrane and/or aortic valve insufficiency appearance. Surgical removal of the hypertrophic and aberrant tissue is an adequate way of treatment with relatively rare serious complications. Regarding the expected progressive course of the disease, the operative treatment in significant DChRV obstruction even in the absence of symptoms is justified.

Liječ Vjesn 2018;140:307–313

Pregrađena desna klijetka (engl. *Double-Chambered Right Ventricle* – DChRV) rijedak je poremećaj pri kojemu anomalni mišićni snop hipertrofičnih trabekula ili aberantno postavljene septomarginalne trabekule pregrađuju desnu klijetku u proksimalni dio s visokim tlakom zadebljane, hipertrofične stijenke i distalni dio s niskim tlakom tanke, glatke stijenke.[1] U bolesnika kod kojih postoje anomalna muskulatura ili atipična septomarginalna trabekula DChRV može se smatrati prirođenom srčanom grješkom, no opisani su i slučajevi kod kojih nastaje postnatalno progresivnom hipertrofijom supraventrikularnoga grebena ili drugih mišićnih struktura u desnoj klijetki.[2,3] Riječ je, ustvari, o subinfundibularnoj opstrukcijskoj leziji desne klijetke.[4]

Pregrađena desna klijetka nalazi se u 0,5 – 2% pojedinaca s prirođenim srčanim grješkama[2] te je uočena u 1 : 3600 obdukcija.[5] Čak 11% bolesnika koje su opisali Kahr i sur.[6] imalo je trisomiju 21. U 80 – 90% slučajeva DChRV vezan je uz druge pridružene srčane grješke, prije svega perimembranozni VSD. Pridružene grješke mogu biti i VSD druge lokalizacije, subaortalna stenoza, stenoza plućne valvule, dvostruki izlaz iz desne klijetke (engl. *Double Outlet Right Ventricle* – DORV), Fallotova tetralogija (engl. *Tetralogy of Fallot* – ToF), anomalni utok plućnih vena, korigirana transpozicija velikih arterija, plućna atrezija s intaktnim ventrikularnim septumom, Ebsteinova anomalija, subaortalni greben, aortalna insuficijencija, trikuspidalna insuficijencija, aneurizme infundibuluma, otvoren foramen ovale te prolaps mitralne valvule.[6–8] Česta povezanost DChRV-a i VSD-a te progresivan tijek bolesti upućuju na mogućnost da se hipertrofija mišićnog tkiva razvija kao odgovor na turbulentni protok kroz izlazni dio klijetke.[9]

Može se očitovati već u novorođenačkoj dobi, a najčešće se dijagnoza postavlja u ranom djetinjstvu.[10,11] Bolest je tipično progresivnog tijeka,[11] a mnogi bolesnici nemaju tegoba usprkos visoku gradijentu tlaka u desnoj klijetki. Poremećaj naposljetku može rezultirati smanjenom tolerancijom tjelesnog napora, gubitkom svijesti, prekordijalnom boli, pa i srčanim zatajenjem.[12] Odgođena pojava simptoma te njihova nespecifična priroda djelomično su uzrokom kasnijeg postavljanja dijagnoze. Zbog progresivne prirode bolesti neki autori predlažu ranu resekciju opstruktivnih snopova i kod asimptomatskih bolesnika.[13–16] Međutim, indikacije za kirurško liječenje asimptomatskih bolesnika još nisu jasno definirane.[17] Cilj je našeg rada upoznati čitateljstvo s dijagnostičkim i terapijskim pristupom ovomu rijetkom entitetu radi prikaza kliničkih karakteristika i rezultata kirurškog liječenja petero bolesnika s DChRV-om kao mogućom posljedicom ventrikularnoga septalnog defekta.

Bolesnici i dijagnostičke metode

Prikazujemo petero bolesnika dijagnosticiranih i liječenih u Zavodu za pedijatrijsku kardiologiju Klinike za pedijatriju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb, kojima je dijagnoza DChRV-a postavljena u razdoblju od svibnja 2015. do listopada 2017. godine.

Riječ je o djeci u dobi između 4 i 11 godina (srednja dob 7,65), četiri djevojčice i jednom dječaku. Svi se kardiološki prate od dojenačke dobi (0 – 4 mjeseca; srednja dob 1 mjesec). Razlog upućivanja na pedijatrijski kardiološki pregled bio je prekordijalni šum s osobitostima koje su pretpostavljale postojanje VSD-a, što je u svih i potvrđeno kompletnom kardiološkom obradom, uključujući ultrazvuk srca, radioangioscintigrafiju i angiokardiografiju.

Pregradnja desne klijetke uočena je u dobi između 2 godine i 4 mjeseca do 11 godina i 3 mjeseca (srednja dob 6,33). Auskultacijski se uz šum VSD-a čuo i sistolički ejekcijski šum najjačeg intenziteta uz lijevi rub sternuma na sredini, s propagacijom prema gore. Intenzitet drugoga srčanog tona bio je varijabilan. Sve osobitosti nalaza kod djece s dvostrukom desnom klijetkom opisane su na tablici 1.

Dijagnoza DChRV-a postavljena je na osnovi transtorakalnog ultrazvučnog pregleda te kateterizacije srca. S obzirom na dob djece, ehokardiografski je prozor zadovoljavao te su se transtorakalnim ultrazvukom mogle prikladno vizualizirati sve strukture. Kako bi se odredilo mjesto akceleracije protoka, napravljen je i kontinuirani obojeni dopler te se s pomoću pojednostavnjene Bernoullijeve jednadžbe kvantificirao gradijent tlaka (slike 1.A, B, C). U svih bolesnika učinjene su i lijeva i desna kateterizacija. Gradijent tlaka određivali smo uz pomoć katetera s otvorom na vrhu (engl. *end-hole catheter*) i njegovim povlačenjem iz plućne arterije kroz izlazni trakt desne klijetke sve do njezina ulaznog dijela. S pomoću retrogradnog arterijskog pristupa na sličan su način izmjereni gradijenti tlakova s lijeve strane. Desna je klijetka angiokardiografski prikazana iz posteroanteriorne i lateralne projekcije, a svi su bolesnici imali i lijevu ventrikulografiju (slike 2.A, B, C). Osim na osnovi oksimetrije, veličina pretoka procjenjivana je i radioangioscintigrafski zbog višeg stupnja senzitivnosti radioangioscintigrafije u odnosu prema oksimetrijskoj analizi prema Ficku (tablica 1.). Svi su pretoci bili hemodinamski nevažni, uz niske vrijednosti PVR-a.

U vrijeme dijagnosticiranja DChRV-a troje je djece slabije toleriralo tjelesni napor, dok je dvoje bilo asimptomatsko. Dvoje djece (bolesnici 2 i 4) imalo je perimembranozni VSD, dakle, povezan s proksimalnom šupljinom koja ima visok tlak, pa je transventrikularni gradijent bio nizak. Dvoje djece (bolesnici 3 i 5) imalo je VSD koji je bio povezan s distalnom šupljinom (suprakristalni, *doubly committed*), uz visok interventrikularni gradijent (srednja vrijednost 73,33 ± 5,77 mmHg). Najmlađa je djevojčica imala dva VSD-a, od kojih je jedan bio povezan s proksimalnom, a jedan s distalnom šupljinom (bolesnik 1). Dva su bolesnika inicijalno uz VSD imala dodatne stenoze na izlazu iz desne klijetke; bolesnik 2 pulmonalnu valvularnu stenozu (gradijent 70 mmHg), a bolesnik 5 infundibularnu

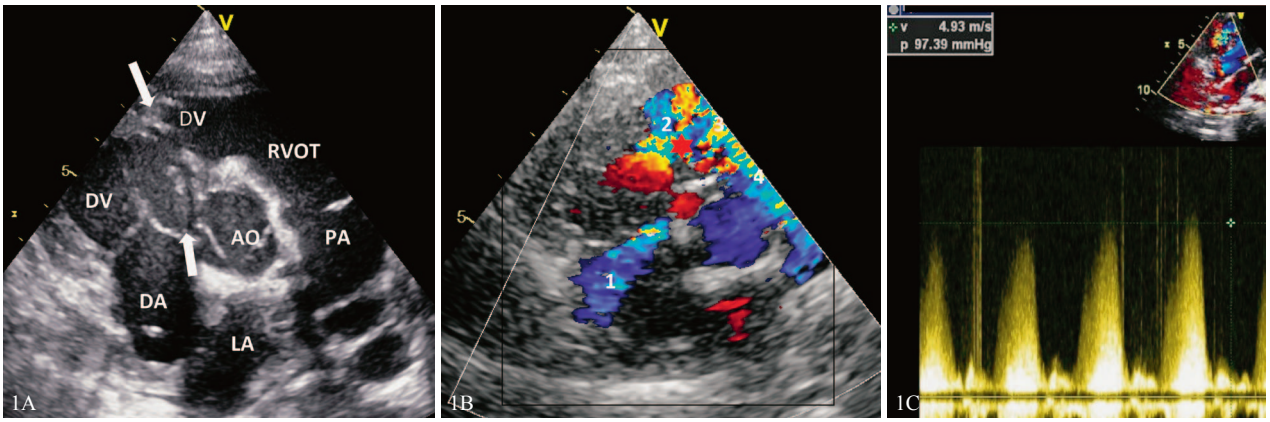
Tablica 1. *Kliničke karakteristike bolesnika s pregrađenom desnom klijetkom*
Table 1. *Clinical characteristics of patients with double-chambered right ventricle*

Bolesnik /Patient	Spol /Gender	Razlog upućivanja/ Reason for referral	VSD/VSD	Pridružene grješke /Associated defects	Dob dg. VSD-a /Age at VSD dg.	Qp/Qs (RAS) PVR (Fick) Wj, WU	Prethodne kirurške operacije /Previous surgical procedures	Dob dg. DChRV-a /Age at DChRV dg.	Tegobe /Symptoms	Gradijent u DV-u (kat.) /Gradient in RV (cath.)	Odnos VSD – pregradnja/ Relation VSD – obstruction
1	Ž/F	Šum /Murmur	Peri-membranozni + subaortalni (dva VSD-a)/ Peri-membranous + subaortic (two VSDs)	ASD II /ASD II	Nakon rođenja /After birth	< 10% 1 Wj WU		2 g. 4 mj. /2 yr 4 mth	Nema /None	> 80 mmHg	Proksimalno i distalno (dva VSD-a) /Proximally and distally (two VSDs)
2	M/M	Šum /Murmur	Peri-membranozni/ Peri-membranous	Blagi PS – displazija PV-a i hipopl. TPA /Mild PS – PV dysplasia + MPA hypoplasia	Nakon rođenja /After birth	28% (1,39) 1,2 Wj WU	Zatvaranje VSD-a zakrpom /VSD patch closure	6 g. 2 mj. /6 yr 2 mth	Umaranje pri naporu /Exercise intolerance	70 mmHg	Proksimalno /Proxymal
3	Ž/F	Šum /Murmur	Subaortalni suprakristalni/ Subaortic supracristal	AI, subaortalna membrana, a. l. /AI, subaortic membrane, a. l.	Nakon rođenja /After birth	10% (1,1) 1,6 Wj WU		4 g. 2 mj. /4 yr 2mth	Nema /None	80 mmHg	Distalno /Dystal
4	Ž/F	Šum /Murmur	Peri-membranozni sa subaortalnom ekstenzijom/ Peri-membranous with subaortic extension	Nema /None	1 mj. /1 mth	31% (1,44) 2,7 Wj WU		7 g. 9 mj. /7 yr 9 mth	Umaranje pri naporu /Exercise intolerance	60 mmHg	Proksimalno /Proxymal
5	Ž/F	Šum /Murmur	Subaortalni /Subaortic	Infun-dibularni i valvularni PS /Infundi-bular and valvular PS	4 mj. /4 mth	16% (1,18) 1,8 WJ WU	Zatvaranje VSD-a zakrpom + transanu-larna zakrpa /VSD patch closure + transannular patch	11 g. 3 mj. /11 yr 3 mth	Umaranje pri naporu /Exercise intolerance	50 mmHg	Distalno /Dystal

Pokrate / Abbreviations: AI – aortalna insuficijencija / aortic insufficiency; ASD – atrijski septalni defekt / atrial septal defect; a. l. (arteria lusoria) – desna potključna arterija iz silazne (descendentne) aorte / right subclavian artery from descending aorta; DChRV – pregrađena desna klijetka / double chambered right ventricle; dg. – dijagnoza / diagnosis; DV / RV – desna klijetka / right ventricle; g. / yr – godina / year; hipopl. / hypopl. – hipoplazija / hypoplasia; M / m – muški / male; mj. / mth – mjesec / month; PS – pulmonalna stenoza / pulmonary stenosis; PV – pulmonalna valvula / pulmonary valve; TPA / MPA – deblo plućne arterije / main pulmonary artery; VSD – ventrikularni septalni defekt / ventricular septal defect; Ž / F – ženski / female; kat. / cath – kateterizacija / catheterisation; RAS – radioangioscintigrafija / radioangioscintigraphy

i valvularnu stenozu (gradijent 90 mmHg). Kod potonje dvoje djece izveden je i kirurški zahvat radi liječenja stenoze na izlazu plućne arterije iz DV-a, a zatvaran je i VSD. U jedne djevojčice pridružene grješke bile su anomalno izlazište desne potključne arterije iz silazne aorte (a. lusoria), blaga insuficijencija aortalne valvule te vidljiva subaortalna membrana, no bez gradijenta tlaka (bolesnik 3) (tablica 1.).

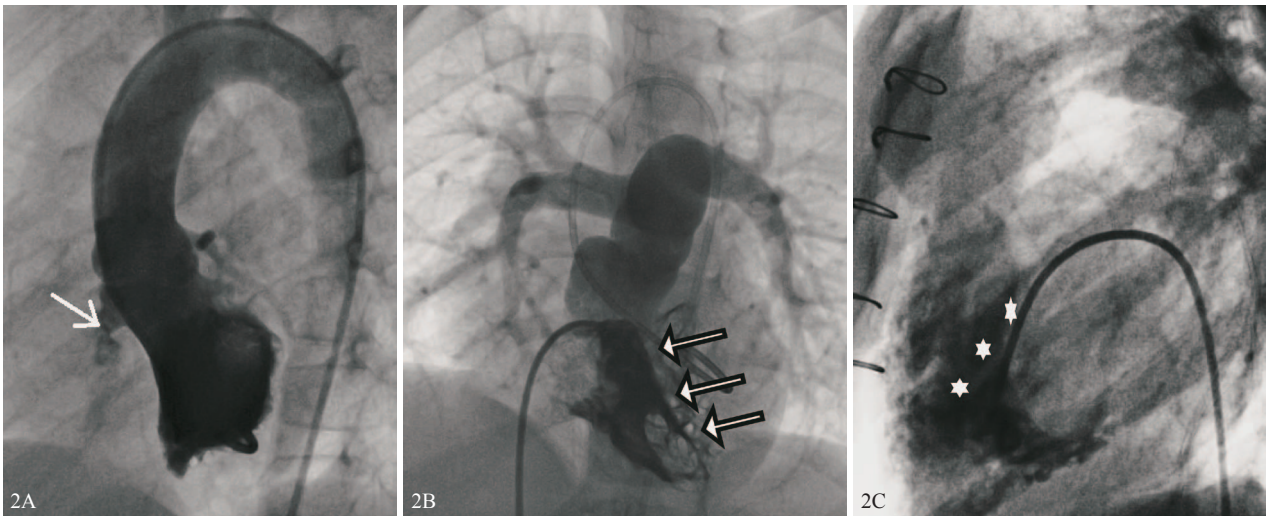
Kirurški zahvat resekcije hipertrofičnih mišićnih snopova učinjen je u srednjoj dobi od 6,56 ± 3,23 godine, a srednji gradijent intrakavitarnoga desnoventrikularnog tlaka bio je 70,00 ± 15,71 mmHg (minimalni 50 mmHg, maksimalni 90 mmHg). U svih se bolesnika, istodobno uz resekciju aberantnih i hipertrofičnih mišićnih vlakana koja su pregrađivala DV, zatvarao i VSD. U dvoje bolesnika opstruktivnim se vlaknima i VSD-u pristupilo kroz DV, a kod jedne djevojčice kroz desni atrij. Nije bilo intraoperativnih komplikacija. Nakon kirurških zahvata bolesnici su praćeni transtorakalnim ultrazvukom. Vrijeme praćenja bilo je između 22 i 30 mjeseci (srednja vrijednost 24,33 ± 3,51 mjesec). Tijekom tog razdoblja komplikacije kirurškog zahvata uočene su jedino u dječaka kod kojeg je primijenjen transventrikularni operativni pristup. Za vrijeme kontinuiranog EKG praćenja u više je navrata zabilježena nepostojana ventrikularna tahikardija koja je prestala nakon uvođenja antiaritmika (propafenon). Kod istog dječaka postoperativno se uočavaju koronarna fistula između desne koronarne arterije i DV-a bez hemodinamskog značenja te rezidualni VSD koji nakon resekcije opstruktivnih vlakana postaje hemodinamski važnim. VSD je zatvoren reoperacijom. U ovom se trenutku nijedan od naših bolesnika ne žali na znatnije tegobe (tablica 2.).



Pokrate / Abbreviations: AO – aorta; DA – desna pretklijetka (atrij) / right atrium; DV/RV – desna klijetka (ventrikul) / right ventricle; RVOT – izlazni trakt desne klijetke / right ventricular outflow tract;; PA – plućna arterija / pulmonary artery; LA – lijevi atrij (pretklijetka) / left atrium

Slika 1. *A) Dvodimenzionalni prikaz ultrazvukom iz kratke osi, strjelice prikazuju mjesto pregradnje. Nalazi se mali VSD smješten distalno od mjesta pregradnje (mali subaortalni suprakristalni VSD vezan uz nekoronarni kuspis); B) Prikaz obojenim doplerom, insuficijencija trikuspidalne valvule (1) i snažna turbulencija nakon pregrade u desnoj klijetki (2) koja se širi prema RVOT-u (3) i plućnoj arteriji (4). Zvjezdica pokazuje područje maksimalne brzine (gradijenta tlaka); C) Vrlo visok intrakavitarni gradijent (CW doppler)*

Figure 1. *A. 2D ECHO presentation of DChRV – short axis, the arrows show the location of RV intracavitary obstruction. Presentation of small VSD dystal of remodeling place (small subaortic-supracristal VSD in relation to aortic valve – noncoronary cusp), B. Color Doppler presentation, tricuspid insufficiency (1) and pronounced turbulence after RV obstruction (2)) in the direction of RVOT (3) and the pulmonary artery (4). The red asterix shows the place of maximal velocity (gradient) C. Intracavitary RV-gradient higher than 90 mmHg (CW Doppler)*



Slika 2. *A) Lijeva ventrikulografija – mali subaortalni (suprakristalni) VSD koji se smatra uzrokom pregrađivanja desne klijetke (strjelica) – komunikacija prema distalnom dijelu desne klijetke; B) Desna ventrikulografija (anteroposteriorna projekcija – strjelicama je označeno mjesto pregrađivanja); C) Desna ventrikulografija (lateralna projekcija) – zvjezdicama je označeno mjesto pregrađivanja u desnoj klijetki*

Figure 2. *A. Left ventriculography – small subaortic (supracristal) VSD which is the probable cause of the double chambered right ventricle (arrow) – communication toward the distal part of right ventricle. B. Right ventriculography (anteroposterior projection – arrows show location of the right ventricular band), C. Right ventriculography (lateral projection) – the asterisks show the place of intracavitary right ventricular rearrangement.*

Rasprava

Posrijedi je relativno rijedak entitet kojemu se učestalost povećava s dobi budući da je jamačno riječ o progresivnoj srčanoj leziji. Tipična dob kod dijagnoze DChRV-a jest rano djetinjstvo, premda su opisani i fetusi s DChRV-om te odrasli bolesnici.[6,18] Naši su bolesnici bili u dobi između 2 i 11 godina. Svi su imali pridružen VSD, što je u skladu s podatcima iz literature, gdje se VSD nalazi između 63 i 96% slučajeva.[6,15,17] Velik postotak pridruženosti VSD-a u naših bolesnika ne iznenađuje budući da je riječ o djeci relativno rane dobi, a vjerojatno je da se s dobi dio VSD-a spontano zatvara te se kod kasnije postavljene dijagnoze DChRV-a više ne uočava. To se u prvom redu odnosi na suprakristalni VSD.[19] Uzrok nastajanju DChRV-a nije poznat, no vjeruje se da je dijelom riječ o lokaliziranom rastu trabekuliranog miokarda tijekom ranog razvoja. Također se spominje da su podijeljenost i opstrukcija na razini desne klijetke nepotpuna inkorporacija primitivnog bulbusa srca u desnu klijetku. Nepravilno širenje bulboventrikularnog spoja ima za posljedicu nepotpuno spajanje elemenata endokardijalnih jastučića i bulbusa, koji zatvaraju gornji dio ventrikularnog septuma, što bi dijelom moglo objasniti čestu povezanost VSD-a s DChRV-om.[10] DChRV može nastati i pro-

Tablica 2. *Rezultati kirurškog liječenja pregrađene desne klijetke kod naših bolesnika*
Table 2. *Results of surgical treatment in our patients with double-chambered right ventricle*

Bolesnik /Patient	Kirurška op. zbog DChRV-a /Surgery due to DChRV	Kirurški pristup /Surgical approach	Dob pri operaciji/ Age at operation	Ostatni gradijent u DV-u /Residual gradient in RV	Postoperativni nalazi/ Postoperative findings	Postoperativne komplikacije /Postsurgical complications	Aritmije /Arrhythmias	Praćenje /Follow-up	Ponavljanje opstrukcije /Recurrence of obstruction	Tegobe nakon operacije /Symptoms after operation
1	Zatvaranje VSD-a i resekcija opstruktivne pregrade /VSD closure and obstructive band resection	Desna ventrikulotomija/ Right ventriculotomy	2 g. 7 mj. /2 yr 7 mth	20 mmHg /20 mmHg	VSD zatvoren, ostatni gradijent 20 mmHg/ VSD closed residual gradient 20 mmHg	Nema /None	Nema /None	26 mj. /26 mth	Nema /None	Nema/ None
2	Zatvaranje VSD-a (zakrpom) i resekcija opstruktivne pregrade /VSD closure (patch) and obstructive band resection	Desna ventrikulotomija/ Right ventriculotomy	6 g. 3 mj. /5 yr 3 mth	Nema /None	Rezidualni VSD, displazija PV-a, hipoplazija TPA/ Residual VSD, PV dysplasia, MPA hypoplasia	Koronarna fistula LCA-DV, bez hemodinamskog značenja /Coronary fistula LCA-DV without hemodynamic significance	Nepostojani VT /Non-sustained VT	30 mj. /30 mth	Nema /None	Nema /None
3	Zatvaranje VSD-a i resekcija opstruktivne pregrade /VSD closure and obstructive band resection	Transtrikuspidalni pristup /Transtricuspid access	5 g. 0 mj. /5 yr 0 mth	20 mmHg /20 mmHg	Minimalni AI, subaortalna membrana bez gradijenta/ Minimal AI, subaortic membrane without gradient	Nema /None	Nema /None	20 mj. /20 mth	Nema /None	Nema /None
4	Čeka kirurški zahvat /Waits for surgical treatment									
5	Čeka kirurški zahvat /Waits for surgical treatment									

Pokrate / Abbreviations: AI – aortalna insuficijencija / aortic insufficiency; DChRV – pregrađena desna klijetka / double-chambered right ventricle; DV /RV – desna klijetka / right ventricle; g. /yr – godina / year; LCA – lijeva koronarna arterija / left coronary artery; mj. / mth – mjesec / month; op. – operacija / operation; PV – pulmonalna valvula / pulmonary valve; TPA / MPA – deblo plućne arterije / main pulmonary artery; VSD – ventrikularni septalni defekt / ventricular septal defect; VT – ventrikularna tahikardija / ventricular tachycardia

gredirati i postnatalno zbog hipertrofičnih promjena na trabekulama, a posljedično uzroku protoka u desnoj klijetki. Stoga je potrebno povremeno pratiti bolesnike s VSD-om i nakon njegova spontanog ili kirurškog zatvaranja.[1] Do sada nije uočena razlika u incidenciji među spolovima, iako u našem prikazu prevladavaju djevojčice (4 : 1).

U dvoje naše djece VSD je bio perimembranozan, u jedne djevojčice perimemebranozan sa subaortalnom ekstenzijom, dok je u po jedne bolesnice nađen malen subaortalni suprakristalni VSD bez hemodinamskog značenja zbog L-D pretoka. Dosadašnji podatci također pokazuju najveću učestalost perimembranoznog VSD-a među defektima udruženim s DChRV-om, dok je postotak suprakristalnih defekata znatno manji (oko 1%). U manjem se postotku u literaturi može naći i pridruženost muskularnog VSD-a.[9,15,17,19,20] U jedne naše bolesnice pregradnja se dogodila nakon prethodno uredno zatvorenog VSD-a (bolesnica 5). U seriji bolesnika iz 2007. godine[19] većina VSD-a bila je smještena proksimalno opstruktivnoj leziji te je tako bila povezana sa šupljinom s visokim intrakavitarnim tlakom. Kod nas je omjer povezanosti VSD-a s distalnom i proksimalnom šupljinom nešto drugačiji, odnosno podjednak. Kad VSD povezuje lijevu klijetku s proksimalnim dijelom desne klijetke (ispred opstrukcijske lezije), patofiziološki djeluje kao Fallotova tetralogija ili bolje rečeno kao falotizirani VSD, bez gradijenta tlakova između lijeve klijetke (LV) i DV-a (što može pobuditi sumnju na plućnu hipertenziju). No kada povezuje lijevu klijetku s distalnim dijelom desne klijetke (iza opstrukcijske lezije), djeluje kao izolirani VSD bez plućne hipertenzije.[21] Međutim, mi nismo našli konzistentnu povezanost između smještaja VSD-a i simptoma kod naše djece, možda stoga što nisu bili prisutni veliki pretoci, neovisno o težini opstrukcijske lezije koja je pregrađivala desnu klijetku. Taj podatak govori još više u prilog potrebi da se i djeca s malim lijevo-desnim pretokom na razini ventrikula trajno kontroliraju, kao i djeca kojima je prethodno VSD uredno kardiokirurški zatvoren. Osim VSD-a, čak je troje naših bolesnika imalo i druge pridružene srčane grješke. Dvoje je inicijalno imalo i distalniju opstrukciju izlaznog dijela desne klijetke (infundibularnu, odnosno

valvularnu), a jedna je djevojčica imala blagu aortalnu insuficijenciju uz razvoj subaortalnoga grebena (membrane) te izlazište desne potključne arterije iz silazne aorte (arteria lusoria). Višestruke opstrukcije izlaznoga dijela desne klijetke relativno su često udružene s DChRV-om, kao i promjene na aortalnoj valvuli, subaortalni greben ili membrana (u oko 15% slučajeva). Patološki turbulentni protok kroz distalnu opstrukciju izlaznog trakta desne klijetke može također poticati hipertrofične promjene na trabekulama supraventrikularnoga grebena.[1]

U usporedbi s jednostavnim VSD-om učestalost prolapsa aortalnog zalistka kod DChRV-a prilično je velika. Razmatra se bi li negativan tlak uzrokovan turbulencijom krvi na razini izlaznog trakta DV-a mogao biti povezan s prolapsom nekoronarnog aortalnog kuspisa. Stoga je kod bolesnika s DChRV-om važno evaluirati i aortalnu valvulu, ali i subaortalnu regiju zbog povišenog rizika od stvaranja subaortalnoga grebena.[6,15] Navedene su promjene uočene kod naše djevojčice sa suprakristalnim VSD-om. Ne treba zaboraviti da se hemodinamski nevažan L-D pretok kod suprakristalnog VSD-a preporučuje kardiokirurški zatvoriti upravo zbog razvoja aortalne insuficijencije i prolapsa aortalne valvule (najčešće nekoronarnog kuspisa).

Svi naši bolesnici imali su visok gradijent između proksimalnog i distalnog dijela desne klijetke te je indiciran kirurški zahvat, usprkos tomu što dio bolesnika nije imao tegobe. Simptomi na koje su se naši bolesnici žalili bili su dispneja i slabija tolerancija napora. Rjeđe se opisuju i slabo napredovanje na tjelesnoj masi, cijanoza, umor, bol u prsištu, palpitacije, gubitak svijesti, simptomi zbog zatajenja srca te infektivni endokarditis.[6,13,15,16]

Svi su naši bolesnici dijagnosticirani preoperativno. Sumnja na DChRV postavljena je ultrazvučno na osnovi nalaza opstrukcije i gradijenta proksimalno od infundibuluma desne klijetke, no dijagnoza je potvrđena i kateterizacijom srca. Riječ je o grješki koja ultrazvučno nije uvijek lako uočljiva, a anomalni mišićni snopovi teško se vizualiziraju u prikazu četiriju šupljina. Nije uvijek lako prikazati i točno procijeniti izlazni dio desne klijetke zbog retrosternalne lokalizacije te stoga što je smjer protoka kroz pregrađenu desnu klijetku obično paralelan u odnosu prema ultrazvučnoj sondi u parasternalnom prikazu.[22] Stoga se pregradnja desne klijetke katkad otkriva tek tijekom kardiokirurških operacija zbog pridruženih srčanih grješaka. Ako nakon operativnog rješavanja opstrukcije na razini izlaznog dijela desne klijetke zaostane gradijent, treba posumnjati na pridruženi DChRV.[15] Stanje se, dakako, lakše prepozna ako se misli na ovdje opisani entitet.

Indikacije za kirurško liječenje asimptomatskih bolesnika još nisu jednoznačno određene, no Said i sur. 2012.,[15] na temelju rezultata liječenja 61 bolesnika, operativno liječenje savjetuju u bolesnika kod kojih postoje simptomi, pridružene srčane grješke što nalažu kirurški zahvat, aortalna insuficijencija, velik pretok te znatna opstrukcija na razini desne klijetke. Zbog vjerojatnosti razvoja simptoma na osnovi progresivnog tijeka bolesti,[8] suvremene smjernice danas savjetuju kirurški zahvat i kod asimptomatskih bolesnika s relativno niskim intraventrikularnim gradijentom (< 64 mmHg).[14] Naime, kod neoperiranih bolesnika simptomi se obično javljaju u srednjoj odrasloj dobi (srednja dob 40 godina), ali se mogu javiti već i u ranom djetinjstvu.[6] Međutim, ako ne postoji znatna pridružena grješka, bolesnik se katkad može redovito klinički i ehokardiografski pratiti sve dok gradijent tlaka ne prelazi 40 mmHg, a opstrukcija ne pokazuje progresiju.[23]

Svi naši bolesnici imali su znatan gradijent tlaka na razini desne klijetke (> 50 mmHg), a neki od njih već su imali i simptome, dok drugi nisu imali tegoba usprkos visokom intraventrikularnom gradijentu (do 90 mmHg). Svi su očekivano dobro podnijeli kardiokirurišku operaciju, nije bilo težih intraoperativnih, kao ni postoperativnih komplikacija. Kod dječaka koji je operativno liječen pristupom kroz desnu klijetku (bolesnik 2), postoperativno su uočene nepostojane ventrikularne tahikardije, što se smirilo nakon uvođenja antiaritmika (propafenon). Premda nosi određen rizik od razvoja aritmija, pristup kroz desnu klijetku može imati prednost kod teške opstrukcije jer omogućuje bolju procjenu svih elemenata opstrukcije te prikladnu vizualizaciju rubova VSD-a.[7] Valja istaknuti da su ozbiljna disfunkcija desne klijetke te letalne ventrikularne aritmije nakon operativnog liječenja DChRV-a vrlo rijetke, za razliku od aritmija nakon operativne korekcije ToF-a.[6,15,24] To je i razumljivo jer je infundibulum desne klijetke plodno tlo za razvoj aritmija, a ovdje je zapravo riječ o subinfundibularnoj stenozi. I kod pristupa kroz desnu klijetku, kao i kod pristupa kroz desnu pretklijetku važno je obratiti pozornost na očuvanje funkcije trikuspidalnog zalistka.[11,15] U literaturi se mogu naći pojedinačni rijetki slučajevi rane postoperativne smrti nakon operativne korekcije DChRV-a, najčešće zbog niskoga srčanog izbačaja. Teške kasne komplikacije uključivale su zatajenje srca, infarkt miokarda te iznenadnu smrt. Malen postotak bolesnika trebao je trajni elektrostimulator zbog postoperativnoga kompletnog atrioventrikularnog bloka.[6,15] Međutim, najveći dio teškog morbiditeta i mortaliteta vezanog uz DChRV bio je prije rezultat nedijagnosticiranja grješke zbog čega je postoperativno dolazilo do pogoršanja, a ne izlječenja. Najčešći ostatni problemi kod operativno liječenih bolesnika s DChRV-om jesu blaga rezidualna opstrukcija izlaznog trakta desne klijetke, hemodinamski nevažan rezidualni VSD te trikuspidalna i aortalna insuficijencija.[7,25–28]

Kvantifikacija L-D pretoka navedena je u našem radu prema nalazu radioangioscintigrafije s obzirom na to da je ta metoda bolja od drugih za ocjenu veličine L-D pretoka,[29] a PVR je izračunan na osnovi Fickova principa (sve navedeno na tablici 1.). U programu Maltz-Trevesove formule pri radioangioscintigrafskoj analizi ne poštuje se postojanje L-D pretoka s vrijednostima ispod 10% s obzirom na mogućnost fizioloških L-D pretoka, pa se, uz stanje s L-D pretokom ispod 10% (kojeg praktički „nema“), može ipak dokazati mali L-D pretok angiokardiografski (slika 2.A). Dakle, defekt je tako malen da se može dokazati samo selektivno lijevom ventrikulografijom, a ispod je granica detektabilnosti za oksimetriju, pa i za radioangioscintigrafiju. Ipak, i takav defekt jamačno može biti razlogom razvoja intrakavitarne pregradnje desne klijetke (pacijenti 1 i 3).

Sva naša djeca dobro su podnijela kardiokirurišku operaciju uz očekivano vrijeme oporavka. Osim već spomenutih kratkotrajnih ventrikularnih aritmija kod jednog dječaka, zahvati su prošli bez ranih komplikacija, uz rezidualni gradijent na mjestu pregradnje manji ili jednak 20 mmHg. Međutim, primjer našeg bolesnika (bolesnik 2) pokazao je da je važno za vrijeme zahvata zatvoriti i pri-

druženi VSD, budući da rješavanje opstrukcije mijenja hemodinamiku te inicijalno mali pretok postoperativno može postati hemodinamski važnim, osobito kod proksimalno smještenih defekata. U tom slučaju uklanjanje opstruktivnih vlakana naglo povisuje gradijent tlakova, a time i pretok kroz VSD. Tijekom razdoblja praćenja naših bolesnika nije bilo ni težih kasnih komplikacija operacije resekcije pregradne zapreke. Teške su postoperativne komplikacije, osobito u posljednja dva desetljeća, vrlo rijetke te se očekuju postoperativno preživljenje i odlična kvaliteta života.[15,17] U velikoj seriji od 61 bolesnika koje opisuju Said i sur.[15] ni kod jednog nije bilo potrebe za reoperacijom zbog recidiva opstrukcije u razdoblju od najmanje 4 godine, dok su neki bolesnici praćeni i tijekom više desetljeća. Slične rezultate na seriji od 38 bolesnika dobili su i Amano i sur.[17] Kirurška korekcija DChRV-a rezultira odličnim dugoročnim funkcionalnim i hemodinamskim rezultatima s potpunim rješavanjem opstruktivne lezije desne klijetke.

Zaključci

Važno je misliti na mogućnost razvoja DChRV-a i nakon uspješna zatvaranja VSD-a te takve bolesnike valja i dalje pratiti u duljim vremenskim razmacima. Pregradnja desne klijetke vjerojatno je uzrokovana postojanjem VSD-a, neovisno o veličini i lokalizaciji, a može se razviti kod primarnog i rezidualnog VSD-a te nakon njegova uspješnog zatvaranja. VSD je važno zatvoriti istodobno s resekcijom opstrukcijskih vlakana budući da inicijalno mali pretok postoperativno može postati hemodinamski važnim. Nakon operativnog rješavanja DChRV-a potrebno je dugoročno praćenje zbog mogućnosti recidiva pregrađivanja, pojave subaortalne membrane i/ili insuficijencije aortalne valvule. Kirurško uklanjanje hipertrofičnog i aberantnog tkiva prikladan je oblik liječenja s relativno rijetkim teškim komplikacijama, što, s obzirom na očekivani progresivan tijek bolesti, opravdava operacijsko liječenje pri znatnoj opstrukciji DChRV-a i odsutnosti simptoma.

Tumačenje pokrata:

DChRV – *Double-Chambered Right Ventricle* (pregrađena dvostruka desna klijetka), VSD – ventrikularni septalni defekt, Qp/Qs – omjer pulmonalnog (p) i sistemskog (s) optoka (Q – *quantity* – količina – minutni volumen), DORV – *Double Outlet Right Ventricle* (dvostruki izlaz krvnih žila iz desne klijetke), ToF – *Tetralogy of Fallot* (Fallotova tetralogija), DV – desni ventrikul, LV – lijevi ventrikul, L-D – lijevo-desni, PVR – plućna vaskularna rezistencija

LITERATURA

1. *Loukas M, Housman B, Blaak C, Kralovic S, Tubbs RS, Anderson RH.* Double-chambered right ventricle: a review. Cardiovasc Pathol 2013;22(6):417–23.
2. *Restivo A, Cameron AH, Anderson RH, Allwork SP.* Divided right ventricle: a review of its anatomical varieties. Pediatr Cardiol 1984; 5(3):197–204.
3. *Wang JK, Wu MH, Chang CI i sur.* Malalignment-type ventricular septal defect in double-chambered right ventricle. Am J Cardiol 1996;77(10):839–42.
4. *Bashore TM.* Adult congenital heart disease: right ventricular outflow tract lesions. Circulation 2007;115(14):1933–47.
5. *Forster JW, Humphries JO.* Right ventricular anomalous muscle bundle. Clinical and laboratory presentation and natural history. Circulation 1971;43(1):115–27.
6. *Kahr PC, Alonso-Gonzalez R, Kempny A i sur.* Long-term natural history and postoperative outcome of double-chambered right ventricle – experience from two tertiary adult congenital heart centres and review of the literature. Int J Cardiol 2014;174(3):662–8.
7. *Hachiro Y, Takagi N, Koyanagi T, Morikawa M, Abe T.* Repair of double-chambered right ventricle: surgical results and long-term follow-up. Ann Thorac Surg 2001;72(5):1520–2.
8. *Oliver JM, Garrido A, González A i sur.* Rapid progression of midventricular obstruction in adults with double-chambered right ventricle. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;126(3):711–7.
9. *Hoffman P, Wójcik AW, Rózański J i sur.* The role of echocardiography in diagnosing double chambered right ventricle in adults. Heart 2004;90(7):789–93.
10. *Animasahun BA, Ekure EN, Njokanma OF.* Double-chambered right ventricle: an uncommon congenital heart disease. Case report and literature review. Cardiovasc J Afr 2011;22(5):274–7.
11. *Alva C, Ho SY, Lincoln CR, Rigby ML, Wright A, Anderson RH.* The nature of the obstructive muscular bundles in double-chambered right ventricle. J Thorac Cardiovasc Surg 1999;117(6):1180–9.
12. *Fellows KE, Martin EC, Rosenthal A.* Angiocardiography of obstructing muscular bands of the right ventricle. AJR Am J Roentgenol 1977;128(2):249–56.
13. *Nagashima M, Tomino T, Satoh H, Nakata T, Ohtani T, Saito H.* Double-chambered right ventricle in adulthood. Asian Caradiovasc Thorac Ann 2005;13(2):127–30.
14. *Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM i sur.* ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). Eur Heart J 2010;31(23):2915–57.
15. *Said SM, Burkhart HM, Dearani JA, O'Leary PW, Ammash NM, Schaff HV.* Outcomes of surgical repair of double-chambered right ventricle. Ann Thorac Surg 2012;93(1):197–200.
16. *McElhinney DB, Chatterjee KM, Reddy VM.* Double-chambered right ventricle presenting in adulthood. Ann Thorac Surg 2000;70 (1):124–7.
17. *Amano M, Izumi C, Hayama Y i sur.* Surgical Outcomes and Postoperative Prognosis Beyond 10 Years for Double-Chambered Right Ventricle. Am J Cardiol 2015;116(9):1431–5.
18. *Marton T, Hajdu J, Papp Z.* A rare case of non-immune hydrops fetalis: double-chambered right ventricle. A case report. Fetal Diagn Ther 2001;16(4):251–3.
19. *Hubail ZJ, Ramaciotti C.* Spatial relationship between the ventricular septal defect and the anomalous muscle bundle in a double-chambered right ventricle. Congenit Heart Dis 2007;2(6):421–3.
20. *Wong PC, Sanders SP, Jonas RA i sur.* Pulmonary valve-moderator band distance and association with development of double-chambered right ventricle. Am J Cardiol 1991;68(17):1681–6.
21. *Pongiglione G, Freedom RM, Cook D, Rowe RD.* Mechanism of acquired right ventricular outflow tract obstruction in patients with ventricular septal defect: an angiocardiographic study. Am J Cardiol 1982;50(4):776–80.
22. *Choi YJ, Park SW.* Characteristics of double-chambered right ventricle in adult patients. Korean J Intern Med 2010;25(2):147–53.
23. *Cil E, Saraçlar M, Ozkutlu S i sur.* Double-chambered right ventricle: experience with 52 cases. Int J Cardiol 1995;50(1):19–29.
24. *Harrison DA, Harris L, Siu SC i sur.* Sustained ventricular tachycardia in adult patients late after repair of tetralogy of Fallot. J Am Coll Cardiol 1997;30(5):1368–73.
25. *Telagh R, Alexi-Meskishvili V, Hetzer R, Lange PE, Berger F, Abdul-Khaliq H.* Initial clinical manifestations and mid- and long-term results after surgical repair of double-chambered right ventricle in children and adults. Cardiol Young 2008;18(3):268–74.
26. *Rowland TW, Rosenthal A, Castaneda AR.* Double-chamber right ventricle: experience with 17 cases. Am Heart J 1975;89(4):455–62.
27. *Ibrahim T, Dennig K, Schwaiger M, Schomig A.* Images in cardiovascular medicine. Assessment of double chamber right ventricle by magnetic resonance imaging. Circulation 2002;105(22):2692–3.
28. *Kveselis D, Rosenthal A, Ferguson P, Behrendt D, Sloan H.* Long-term prognosis after repair of double-chamber right ventricle with ventricular septal defect. Am J Cardiol 1984;54(10):1292–5.
29. *Malčić I, Senečić I, Težak S, Ivančević D, Kniewald H.* Radioangioscintigraphy and Doppler Echocardiography in the Quantification of Left-to-Right Shunt. Pediatr Cardiol 2000;21:240–3.

https://doi.org/10.26800/LV-140-11-12-42

MEZENHIMNI TUMOR ILI SINDROM AMNIJSKE BRAZDE U NOVOROĐENČETA – DIJAGNOSTIČKA DILEMA

MESENCHYMAL TUMOUR OR AMNIOTIC BAND SYNDROME IN A NEWBORN – A DIAGNOSTIC DILEMMA

IVANA JEŽIĆ[1], SARAH BJEDOV[1], ANKO ANTABAK[1,2], KREŠIMIR BULIĆ[1,2]

Deskriptori: Sindrom amnionske brazde – komplikacije, kirurgija; Limfedem – etiologija, kirurgija; Prirođene deformacije donjeg ekstremiteta – etiologija, kirurgija; Stopalo – patologija; Mezenhimalni tumor – dijagnoza

Sažetak. Kod novorođenčeta sa sindromom amnijskih brazda postavljena je sumnja na mezenhimni tumor desnog stopala. Dobro ograničena kuglasta tumorska tvorba zauzimala je čitav dorzum stopala, bez prisutnog edema ostatka stopala distalno od amnijske brazde. Ultrazvučnim pregledom tvorba je opisana kao čvrsta, lokalizirana i dobro vaskularizirana, dok je magnetskom rezonancijom opisana kao limfedem uz mogućnost druge etiologije. Histološki nalaz biopsije CORE nije bio specifičan za maligno tumorsko tkivo, ali nije isključio mezenhimni tumor. Definitivna histološka dijagnoza postavljena nakon ekstirpacije tvorbe i Z-plastike potvrdila je dijagnozu limfedema. Korekcijom strangulacijske brazde i ekstirpacijom tumorozne tvorbe postignut je odličan funkcionalni i estetski rezultat. Ovakav atipičan izgled limfedema nastalog zbog strangulacijske brazde može pobuditi sumnju na mezenhimni solidni tumor.

Descriptors: Amniotic band syndrome – complications, surgery; Lymphedema – etiology, surgery; Lower extremity deformities, congenital – etiology, surgery; Foot – pathology; Mesenchymoma – diagnosis

Summary. A suspicion of mesenchymal tumour of the right foot dorsum was raised in a newborn with amniotic band syndrome. A well defined spheric tumour occupied the entire foot dorsum, without edema of the rest of the foot distal to the constriction ring. An ultrasound scan defined the tumour as firm, localized and well vascularized, while the MR scan described the tissue as lymphedematous, although allowing other etiologies. CORE biopsy histology report did not reveal malignant cells, but still did not rule out mesenchymal tumour. A definite hystological analysis performed after tumour removal and Z-plasty confirmed the diagnosis of lymphedema. Correction of the constricting ring and tumour removal resulted in an excellent functional and aesthetic result. Such atypical lymphedema presentation resulting from amniotic constriction ring can raise suspicion of a solid mesenchymal tumor.

Liječ Vjesn 2018;140:314–316

Sindrom amnijske brazde (SAB) rijetka je kongenitalna anomalija koja nastaje strangulacijom dijelova fetusa nitima amnijskog tkiva tijekom intrauterinog života.[1] Uz ovaj, najčešće upotrebljavan naziv, u literaturi se ta anomalija spominje i pod nazivima Streeterova displazija, sindrom konstrikcijskih tračaka te kongenitalni konstrikcijski prstenovi. Teži oblici, s višestrukim malformacijama tijela, glave i ekstremiteta, vide se u mrtvorođene djece. U živorođene djece posljedice strangulacije jesu deformacije ili amputacije različita obuhvata na jednom ili svim ekstremitetima.[2,3] Prema Pattersonu, težinu ekspresije ove anomalije dijelimo u četiri oblika. Najlakši se očituje kao jedan ili više konstrikcijskih prstenova (amnijske brazde) s limfedemom distalnih struktura ili bez njega, a najteži kao intrauterine amputacije dijelova ekstremiteta. Limfedem distalno od mjesta konstrikcijske brazde čest je nalaz i očituje se difuznim edemom koji podjednako zahvaća cijeli distalni dio ekstremiteta. Do sada nije opisana prezentacija u kojoj edem poprima oblik dobro ograničenoga tumoroznog procesa samo jednog dijela ekstremiteta. Nema znanstveno dokazane genske ili nasljedne predispozicije povezane s ovim sindromom, a pojavljuje se u oba spola u omjeru 1 : 1, sa stopom prevalencije od 1 : 11.200 poroda.[4,5] Liječenje SAB-a treba poboljšati funkciju i izgled zahvaćenog dijela tijela. Većinom se provode operativno liječenje i fizikalna terapija. Kirurg rabi tehnike ekscizije, Z-plastike ili W-plastike konstrikcijske brazde u jednom ili dva akta. Postupak liječenja treba personalizirati da bi se postigao optimalan ishod.[6,7] Pojavnost embrionalnih solidnih tumora u djece malena je. Najčešći su nefroblastomi i neuroblastomi, rjeđe mezenhimni tumori.[8,9] Većinom se dijagnoza postavlja u djece starije od godinu dana, no iako sporadično, mezenhimni embrionalni solidni tumori opisani su i u novorođenčadi.[10,11] Nema spoznaja o tome kakva je pojavnost mezenhimnih tumora u djece sa SAB-om.

Prikaz novorođenčeta

Muško novorođenče sa sindromom amnijskih brazda upućeno je dječjem kirurgu zbog sumnje na embrionalni tumor stopala. Novorođenče je rođeno vaginalnim putem

[1]**Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (Ivana Ježić, cand. med.; Sarah Bjedov, cand. med.), [2]**Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Anko Antabak, dr. med.; doc. dr. sc. Krešimir Bulić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. A. Antabak, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; e-mail: aantabak@kbc-zagreb.hr

Primljeno 26. veljače 2018., prihvaćeno 15. listopada 2018.

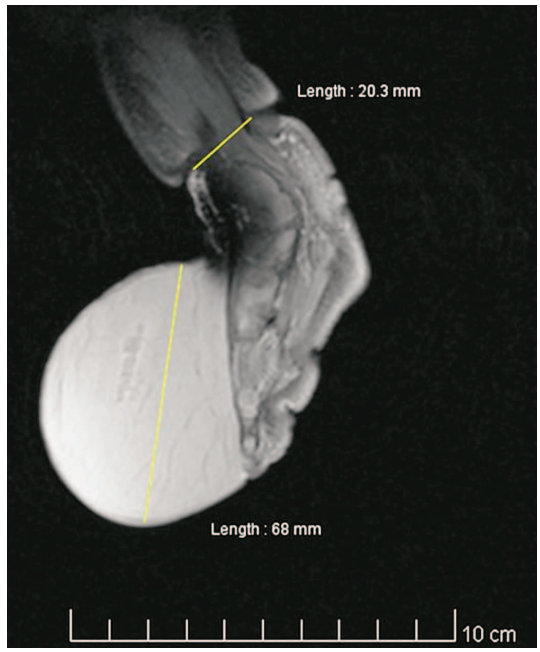


Slika 1a. *Novorođenče u dobi od 12 dana, izgled desnog stopala*
Figure 1a. *Newborn - 12 days old. The appearance of the right foot*



Slika 1b. *Novorođenče u dobi od 12 dana, izgled lijevog stopala*
Figure 1b. *Newborn - 12 days old. The appearance of the left foot*

iz prve trudnoće zdrave majke koja je hospitalizirana u 19. tjednu trudnoće zbog povremenoga vaginalnog krvarenja. Trudnoća je redovito praćena, a ultrazvučna pretraga obavljena u 28. tjednu pokazala je povećanje desnog stopala fetusa. Nakon rođenja uočene su konstrikcijska brazda iznad desnoga gležnja te lokalizirana kuglasta tvorba promjera 8 × 8 cm. Stopalo nije bilo difuzno edematozno, a tvorba je pokrivala površinu dorzuma desnog stopala, dok prsti nisu bili otečeni (slika 1.a). Osim toga, novorođenče je imalo više strangulacijskih brazda i deformacije svih udova (obostrana sindaktilija te brahidaktilija šaka s vidljivim konstrikcijskim brazdama na prstima). Amnijske brazde i njihove posljedice u obliku deformacija bile su prisutne i na prstima lijevog stopala (slika 1.b). Kuglasta, tvrda i jasno ograničena tvorba dorzuma stopala pobudila je sumnju na njezinu neoplastičku prirodu. Ultrazvučnim pregledom tvorba je opisana kao čvrsta, lokalizirana i



Slika 2. *Magnetska rezonancija (MR) desnog stopala prije operacije. Jasna granica tvorbe prema okolnom tkivu*
Figure 2. *Magnetic resonance (MR) of the right foot before operation. A clear boundary of the surrounding tissue*



Slika 3. *Zadovoljavajući estetski rezultat desnog stopala godinu dana nakon operacije*
Figure 3. *Satisfying esthetic result of the right foot one year after surgery*

dobro vaskularizirana te je nalaz isključio dijagnozu limfedema prisutnog u sindromu amnijske brazde. Zatim su magnetskom rezonancijom snimljeni stopalo i potkoljenica. Na snimci su promjeri potkoljenice iznad i ispod strangulacijske brazde bili gotovo podjednaki (4 cm), a na mjestu strangulacijske brazde potkoljenica je imala promjer od 2,3 cm. Promjena na dorzumu stopala (promjera oko 7 cm) opisana je MR-om kao limfedem, no nalaz je

ostavio mogućnost i druge etiologije tvorbe (slika 2.). Noga je imobilizirana sa stopalom uzdignutim od podloge. Nakon 24 sata nije došlo do promjene volumena (obujma) stopala. Budući da se slikovne metode nisu poklapale u dijagnozi, a klinička slika nije bila tipična za limfedem, obavljena je biopsija CORE dorzuma stopala. Histološki nalaz nije bio specifičan za maligno tumorsko tkivo, ali nije isključio mezenhimni tumor. Temeljem tih nalaza postavljena je indikacija za ekstirpaciju tumorske tvorbe dorzuma stopala uz istodobnu korekciju strangulacijske brazde Z-plastikom. Histološkom analizom uklonjenog tkiva postavljena je definitivna dijagnoza limfedemski promijenjenog tkiva, opisanog kao miksoidno, rahlo vezivo s vretenastim stanicama te krvnim i limfnim žilama. Tri mjeseca nakon prve operacije nastavljeno je kirurško liječenje drugih deformacija (korekcija sindaktilije obiju šaka i lijevog stopala). Jednogodišnje praćenje nakon operacije pokazalo je zadovoljavajuće rezultate u pogledu funkcionalnog i estetskog izgleda operiranog stopala (slika 3.).

Rasprava

Nema spoznaja o povećanoj pojavnosti pridruženih anomalija i embrionalnih tumora u djece sa SAB-om. No SAB se pojavljuje s doista raznolikom kliničkom slikom. Od lakših oblika s tek minimalnim estetskim promjenama zahvaćenih ekstremiteta (plitak, jedva vidljiv konstrikcijski prsten) do nagrđujućih anatomskih deformiteta (izraženog limfedema i/ili djelomične ili potpune amputacije) koji su posljedica djelomične ili potpune strangulacije krvnog i limfnog protoka.[6] Dijagnoza se postavlja temeljem kliničkog pregleda i slikovnih metoda. Za sistematizaciju deformacija SAB-a najčešće se rabi Pattersonova klasifikacija. Ona razlikuje četiri kliničke pojave SAB-a: tip 1 – jednostavan konstrikcijski prsten, tip 2 – konstrikcijski prsten praćen deformacijom distalnog dijela s limfedemom ili bez njega, tip 3 – konstrikcijski prsten uz različite stupnjeve akrosindaktilije i tip 4 – intrauterine amputacije.[7] Prema Pattersonovoj klasifikaciji, naše novorođenče imalo je kombinaciju deformacija tipa 2 i 3. Duboka konstrikcijska brazda čitave cirkumferencije, na 10-ak cm iznad desnoga gležnja, može uzrokovati limfedem. No, valja očekivati sveobuhvatnu raspodjelu limfedema te povećanje promjera potkoljenice i stopala distalno od brazde, kako opisuju Napiontek i Aleman.[12,13] U našeg novorođenčeta limfedem je bio jasno ograničena, velika, tvrda kuglasta tvorba neodvojiva od podloge, lokalizirana samo na dorzumu stopala, a potkoljenica ispod brazde bila je bez edema. Tvorba je bila elastične površine i nije se ponašala poput tjestastog edema. Veličina i napetost nisu se mijenjale u antigravitacijskom imobilizacijskom položaju ekstremiteta. Na stopalu desne noge prvi i peti prst bili su primjereno razvijeni. Drugi, treći i četvrti prst (kojima su nedostajale distalne falange) potpuno su srasli. Nijedan prst nije bio edematozan. U našeg djeteta nije bilo tipičnih kliničkih obilježja limfedema stopala i potkoljenice distalno od brazde. Zbog kontradiktornih nalaza slikovnih metoda, biopsije i sumnje na embrionalni mezenhimni tumor mekih tkiva dorzuma stopala indiciran je kirurški zahvat ekstirpacijske biopsije tvorbe. Tako je mikrokirurškom tehnikom operacijski uklonjeno sumnjivo tkivo u cijelosti. Istodobno je obavljena i Z-plastika konstrikcijske brazde desne potkoljenice. Kirurško liječenje SAB-a podrazumijeva Z-plastiku ili W-plastiku.[6] Ovim postupkom dolazi do dekompresije živaca, žila i mišića te poboljšanja funkcija. Limfedem se povlači pa je vidljiv i kozmetski učinak.[12] U našem su slučaju uklanjanje tkiva mikrokirurškom tehnikom i Z-plastika bili učinkoviti. Godinu dana nakon zahvata stopalo je potpuno funkcionalno i odlična estetskog izgleda (slika 3.).

Zaključak

Strangulacijska brazda potkoljenice može uzrokovati atipičan izgled limfedema i tako pobuditi sumnju na mezenhimni solidni tumor dorzuma stopala.

LITERATURA

1. *Shetty P, Menezes LT, Tauro LF, Diddigi KA.* Amniotic Band Syndrome. Indian J Surg 2013;75(5):401–2. doi: 10.1007/s12262-012-0468-x.
2. *Foulkes GD, Reinker K.* Congenital constriction band syndrome: A seventy-year experience. J Pediatr Orthop 1994;14:242–8.
3. *Romero-Valdovinos M, Bobadilla-Sandoval N, Flisser A, Vadillo-Ortega F.* The epithelial mesenchymal transition process may contribute to the pathogenesis of amniotic band syndrome. Med Hypotheses 2014;83(3):306–11. doi: 10.1016/j.mehy.2014.06.002.
4. *Sinha R, Singh B, Kiran YK, Singh D, Raman TSR.* Amniotic band disruption sequence. Med J Armed Forces India 2009;65(3):274–5.
5. *Orioli IM, Ribeiro MG, Castilla EE.* Clinical and epidemiological studies of amniotic deformity, adhesion, and mutilation (ADAM) sequence in a South American (ECLAMC) population. Am J Med Genet A 2003;118A:135–45.
6. *Choulakian MY, Williams HB.* Surgical correction of congenital constriction band syndrome in children: Replacing Z-plasty with direct closure. Can J Plast Surg 2008;16(4):221–3.
7. *Patterson TJ.* Congenital ring-constrictions. Br J Plast Surg 1961; 14:1–31.
8. *Sharma N, Ahmad A, Bhat GM, Aziz SA, Lone MM, Bhat NA.* A Profile of Pediatric Solid Tumors: A Single Institution Experience in Kashmir. Indian J Med Paediatr Oncol 2017;38:471–7. doi: 10.4103/ijmpo.ijmpo_95_16.
9. *Akçalı M, Yapıcıoğlu H, Akay E i sur.* A congenital soft tissue Ewing sarcoma in a newborn patient. Turk J Pediatr 2017;59:76–9. doi: 10.24953/turkjped.2017.01.013.
10. *Edwards TM, Duran MS, Meeker TM.* Congenital Infantile Fibrosarcoma in the Premature Infant. Adv Neonatal Care 2017;17(6): 440–50. doi: 10.1097/ANC.0000000000000440.
11. *Swiadkiewicz R, Galmiche L, Belhous K i sur.* Congenital Infantile Fibrosarcoma Associated With a Lipofibromatosis-Like Component: One Train May Be Hiding Another. Am J Dermatopathol 2017;39:463–7. doi: 10.1097/DAD.0000000000000696.
12. *Napiontek M, Harasymczuk J.* Surgical Treatment of Active Amniotic Band Syndrome (ABS) by Z-plasty and Radical Excision of the Overgrown Tissue: A Report of 2 Cases With Progressive Lymphedema Causing Vascular Insufficiency. J Pediatr Orthop 2015;35:516–8. doi: 10.1097/BPO.0000000000000321.
13. *Aleman S, Russo BD.* A Case Report of Active Amniotic Band Syndrome with Progressive Lymphedema Causing Vascular Insufficiency: Radical Excision of the Overgrown Tissue. Clin Res Foot Ankle 2017;5:224. doi: 10.4172/2329-910X.1000224.

https://doi.org/10.26800/LV-140-11-12-43

EPIDURALNA ANESTEZIJA ZA CARSKI REZ U BOLESNICE S ARTERIOVENSKOM MALFORMACIJOM MOZGA – PRIKAZ BOLESNICE

EPIDURAL ANESTHESIA FOR CESAREAN SECTION IN A PATIENT WITH BRAIN ARTERIOVENOUS MALFORMATION – A CASE REPORT

KATARINA KLIČAN-JAIĆ[1], IVA PAŽUR[1], JASNA MARTINČEVIĆ[1], VLADIMIR KALOUSEK[2], VESNICA KOŠEC[3]

Deskriptori: Intrakranijske arteriovenske malformacije – dijagnostički prikaz, komplikacije; Kardiovaskularne komplikacije u trudnoći – dijagnostički prikaz; Epiduralna anestezija – metode; Anestezija u porodništvu – metode; Carski rez; Cerebrovaskularna cirkulacija; Hemodinamika

Sažetak. Cilj nam je bio pokazati da se carski rez može uspješno izvesti u epiduralnoj anesteziji kod trudnice s arteriovenskom malformacijom (AVM). Intrakranijalne arteriovenske malformacije rijetko se viđaju u trudnoći. Završetak trudnoće carskim rezom izazov je za anesteziologa koji se skrbi za takve trudnice. Važno je razumjeti hemodinamske promjene koje se događaju u trudnoći i moždanu fiziologiju kao preduvjete za uspješno izvođenje anesteziloških postupaka i izbjegavanje mogućih komplikacija. Radi se o prikazu tridesetdvogodišnje trudnice s arteriovenskom malformacijom V. stupnja prema Spetzler-Martinovoj klasifikaciji. Primljena je u bolnicu zbog pogoršanja neurološkog statusa s ataksijom kao glavnim simptomom. Uzimajući u obzir njezin neurološki status i progresiju opstetričkog nalaza, odlučili smo završiti trudnoću carskim rezom u epiduralnoj anesteziji. Literaturni podaci o anesteziološkom zbrinjavanju trudnice s intrakranijalnom arteriovenskom malformacijom malobrojni su i kontradiktorni. Uspoređujući opću i spinalnu anesteziju s epiduralnom, smatrali smo da je epiduralna anestezija u ovom slučaju bolji izbor. Hemodinamska i respiratorna stabilnost majke i djeteta bile su održane tijekom operacije i u postpartalnom periodu. Nije bilo znakova pogoršanja majčina neurološkog statusa. Držimo da se carski rez kod trudnice s arteriovenskom malformacijom može sigurno izvesti u epiduralnoj anesteziji.

Descriptors: Intracranial arteriovenous malformations – complications, diagnostic imaging; Pregnancy complications, cardiovascular – diagnostic imaging; Anesthesia, epidural – methods; Anesthesia, obstetrical – methods; Cesarean section; Cerebrovscular circulation; Hemodynamics

Summary. Our goal was to demonstrate that cesarean section in a pregnant woman with arteriovenous malformation (AVM) can be successfully performed under epidural anesthesia. Intracranial arteriovenous malformations are rarely encountered in pregnancy. Completion of pregnancy by cesarean section imposes a great challenge for anesthesiologist taking care of these parturients. It is essential to understand hemodynamical changes during pregnancy and cerebral physiology in order to optimise anesthetic management and avoid possible complications. We report a case of a 32-year-old pregnant woman with arteriovenous malformation grade V according to Spetzler-Martin classification. She was admitted to hospital due to deterioration in her neurological status with ataxia as the leading symptom. Considering her neurological status and progression of obstetrical finding it was decided to complete the pregnancy by cesarean section under epidural anesthesia. The literature data about anesthetic management of parturients with intracranial AVM undergoing cesarean section are scarce and conflicting. In comparison with general and spinal anesthesia epidural anesthesia was considered as a better choice in this case. Hemodynamic and respiratory stability of mother and infant was maintained throughout the operation and in postpartal period. There were no signs of deterioration in maternal neurological status. Cesarean section in a woman with AVM grade V can be safely performed under epidural anesthesia.

Liječ Vjesn 2018;140:317–320

Radi se o prikazu bolesnice liječene u Klinici za ženske bolesti i porodništvo u Kliničkome bolničkom centru Sestre milosrdnice, Zagreb.

Uvod

Arteriovenska malformacija prirođeni je ili stečeni patološki splet krvnih žila s abnormalnim protokom krvi kod kojeg postoji direktna veza između arterija i vena bez prisutnosti kapilarne mreže. Prevalencija cerebralne arteriovenske malformacije u rasponu je od 0,01 do 0,5%.[1] AVM u stražnjoj lubanjskoj jami čini 10 – 15% svih intrakranijalnih AVM-a. Karakterizira ga viši rizik od rupture i mortaliteta u odnosu prema intrakranijalnom AVM-u na drugim lokacijama.[2] Najčešće se javlja kod mladih odraslih osoba s morbiditetom od 30 do 50% i mortalitetom od 10 do 15%. Znanstvena istraživanja o anesteziološkim po-

[1]**Zavod za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb** (Katarina Kličan-Jaić, dr. med.; Iva Pažur, dr. med.; Jasna Martinčević, dr. med.), [2]**Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb** (dr. sc. Vladimir Kalousek, dr. med.), [3]**Klinika za ženske bolesti i porodništvo, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb** (prof. dr. sc. Vesnica Košec, dr. med.)

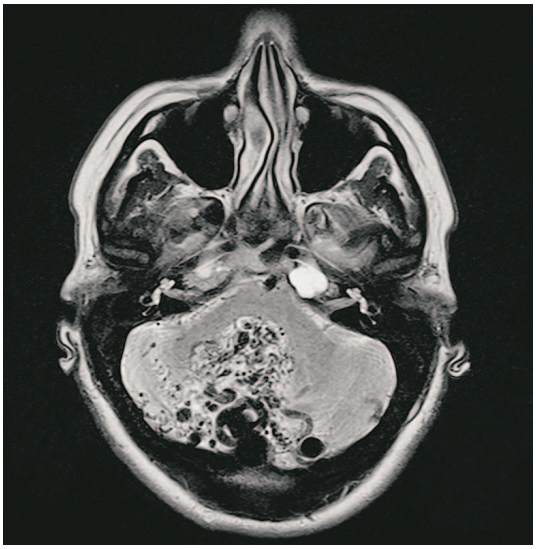
Adresa za dopisivanje: Dr. K. Kličan-Jaić, Zavod za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb; e-mail: katarina.klican@gmail.com

Primljeno 9. srpnja 2018., prihvaćeno 5. studenoga 2018.

stupcima kod trudnica s ovom dijagnozom malobrojna su i kontradiktornih rezultata.[1,3] Održavanje maternalne i fetalne respiratorne i hemodinamske stabilnosti prioritet je anesteziologu koji priprema bolesnicu za operaciju. U ovom radu prikazujemo slučaj tridesetdvogodišnje trudnice s AVM-om V. stupnja (prema Spetzler-Martinovoj klasifikaciji) kojoj je planiran carski rez u epiduralnoj anesteziji.

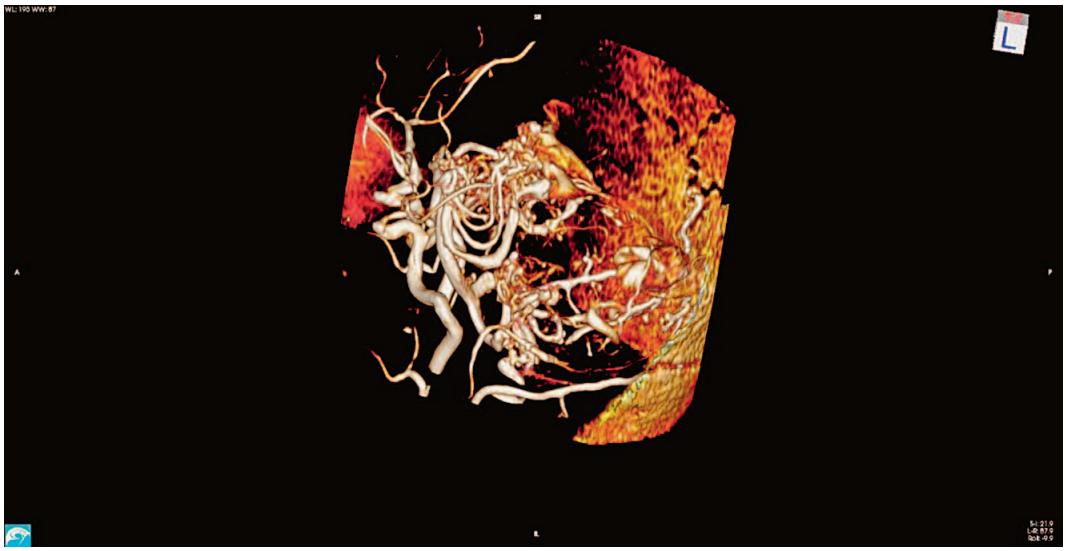
Prikaz bolesnice

Tridesetdvogodišnja nulipara u 32. tjednu trudnoće primljena je na Odjel neurologije zbog akutnog pogoršanja ataksije za koju navodi da je prisutna od djetinjstva. U neurološkom statusu bili su prisutni dizartrija, nistagmus, trunkalna ataksija te disdijadohokineza i dismetrija pri izvođenju testova prst-nos i peta-koljeno. Neuroradiološkom obradom (magnetska rezonancija – MR i magnetska rezonantna angiografija – MRA) utvrđena je vaskularna mreža u stražnjoj lubanjskoj jami koja je dominantno smještena u vermisu i desnoj cerebelarnoj hemisferi s interhemisferalnim širenjem (slike 1. i 2.). Pons i produžena moždina bili su komprimirani vaskularnom malformacijom i dislocirani prema naprijed. Na MR-u je prikazano kaudalno širenje AVM-a od mezencefalona prema foramenu magnumu s infiltracijom četvrte moždane komore i bazalnih cisterna. Treća i lateralna moždana komora bile su blago dilatirane, bez pomaka u medijanoj liniji. Također je verificiran descenzus cerebelarnih tonzila za 7 mm prema foramenu magnumu. S obzirom na nalaz, konzultirani su neurokirurg i neuroradiolog te je postavljena dijagnoza AVM-a V. stupnja prema Spetzler-Martinovoj klasifikaciji. Bolesnica je u 36. tjednu trudnoće primljena u Kliniku za ženske bolesti i porodništvo zbog preuranjenih kontrakcija uterusa. Uzimajući u obzir neurološku dijagnozu i progresiju opstetričkog nalaza, bolesnici je predložen završetak trudnoće carskim rezom u epiduralnoj anesteziji. Trudnica je u prijeoperacijskoj pripremi, 12 sati prije kirurškog zahvata, dobila niskomolekularni heparin (Fragmin 5000 i. j. potkožno) i tabletu ranitidina (150 mg), a prije samog zahvata tabletu ranitidina (150 mg) i infuziju od 1000 ml 0,9%-tne otopine NaCl. Epiduralni je prostor identificiran s pomoću infuzije 0,9%-tne otopine NaCl na razini između trećeg i četvrtoga lumbalnog kralješka uporabom Touhyjeve epiduralne igle od 18 gaugea dok je bolesnica bila u sjedećem položaju. Epiduralni je kateter bio uveden 5 centimetara u epiduralni prostor. Nakon primjene testne doze (2%-tni lidokain 2,5 ml) epiduralna je anestezija postignuta davanjem 0,5%-tnog bupivakaina u dozi od 100 mg putem epiduralnog kate-



Slika 1. *Transverzalna sekvencija T2. Nidus AV malformacije s brojnim krvožilnim konvolutima koji se šire i ulaze u IV. moždanu komoru*

Figure 1. *T2 transversal image, we can appreciate nidus of the AVM prominating into IV ventricle*



Slika 2. *MR primjena 3D tehnike TOF. AVM s opskrbom gornjeg dijela nidusa arterijama hranilicama iz spleta obiju stražnjih cerebralnih arterija, kao i gornjih cerebelarnih arterija. Opskrba donjeg dijela nidusa arterijama hranilicama iz spleta obiju stražnjih donjih cerebelarnih arterija; primjećuju se ektatični venski odvodi*

Figure 2. *MRA 3D TOF image of AVM malformation of posterior circulation , with feeders from both PCAs and SCAs which are supplying the superior part of the nidus, while the inferior part of the nidus is fed by both PICAs, noted the dilated venous outflow*

tera. Pri izvođenju epiduralne anestezije i postavljanju epiduralnog katetera nije bilo komplikacija poput punkcije dure. Prije početka kirurškog zahvata testirana je visina epiduralnog bloka tehnikom *cold sensation* i postignuta je razina senzoričkog bloka do razine petoga torakalnog kralješka. U operacijskoj sali postavljeni su standardni anesteziološki monitoring i invazivni monitoring krvnog tlaka. Tijekom operacije bilo je održano spontano disanje, saturacija krvi 100%-tnim kisikom, a pacijentica je bila hemodinamski stabilna s vrijednostima srednjeg arterijskog tlaka iznad 70 mmHg. Procijenjeni postpartalni gubitak intravaskularnog volumena bio je oko 400 mililitara. Gubitak volumena nadoknađen je balansiranim kristaloidnim otopinama. Nakon porođaja bolesnica je primila Syntocinon (5 i. j.) u bolusu i metoklopramid (10 mg) intravenski. Porođaj je nastupio 8 minuta nakon kirurške incizije maternice. Porođeno je živo, donošeno žensko novorođenče rodne mase od 2410 grama i visine 45 centimetara, dobrih Apgarinih indeksa (10/10) i vitalnih funkcija. Majka je iz operacijske sale premještena u sobu za oporavak (engl. *Postoperative Anesthesia Care Unit* – PACU) bez znakova pogoršanja u neurološkom statusu.

Rasprava

Ovaj je slučaj teška dilema za mjerodavnog anesteziologa s obzirom na odlučivanje između opće i neuroaksijalne anestezije za bolesnicu s AVM-om. Ne postoje jasno definirane smjernice za liječenje AVM-a. Spetzler-Martinova ljestvica klasificira AVM prema kirurškom riziku, ali nije jednakovrijedna za endovaskularno i radiokirurško liječenje. Prema toj klasifikaciji, koja uzima u obzir veličinu lezije, lokalizaciju i način venske drenaže, postoji pet stupnjeva AVM-a mozga.[4–10] Nerupturirani AVM obično se manifestira epileptičkim napadajima i žarišnim neurološkim ispadima. Rupturirani AVM mozga dovodi do razvoja simptoma i znakova povišenog intrakranijalnog tlaka, poremećaja svijesti i žarišnih ispada. Kompjutorizirana tomografija (CT) glave, MR, MRA i digitalna suptrakcijska angiografija (DSA) važni su u planiranju daljnjeg liječenja. Pristup liječenju nije isti za rupturirani i nerupturirani AVM. AVM se liječi endovaskularnom embolizacijom, kirurškom resekcijom, radiokirurškim liječenjem i kombinacijom tih metoda.[11–14] Prema studiji ARUBA, invazivno liječenje nerupturiranog AVM-a ne preporučuje se zbog povišenog rizika od teških komplikacija pa je stoga preporučeno redovito kliničko i radiološko praćenje bolesnice.[15] AVM-i mozga I. i II. stupnja prema Spetzler-Martinovoj klasifikaciji mogu se liječiti kirurški ili radijacijski ako su lezije promjera manjeg od 3 centimetra ili kad je kirurški zahvat visokorizičan. AVM mozga III. stupnja može se liječiti multimodalnim pristupom, endovaskularnom embolizacijom, a zatim kirurškom resekcijom. Nerupturirani AVM-i mozga IV. i V. stupnja u većini se slučajeva uopće ne liječe, no ako je potrebno, pristupa se endovaskularnom liječenju, a katkad i multimodalnomu. Kod naše bolesnice postavljena je dijagnoza AVM-a V. stupnja bez potrebe bilo kakva trenutačnog liječenja te joj je preporučeno redovito kliničko i radiološko praćenje. Opća anestezija za carski rez može izazvati hipertenzivni odgovor bolesnice zbog laringoskopije i intubacije te posljedično dovesti do povišenog intrakranijalnog tlaka i povišenog rizika od rupture AVM-a, pogotovo kod bolesnica s iscrpljenim kompenzatornim mehanizmima.[3] Spomenuta komplikacija može se izbjeći primjenom remifentanila, opioida kratkog djelovanja, pri indukciji u opću anesteziju za carski rez. Remifentanil sa svojim brzim početkom i kratkim trajanjem djelovanja pridonosi hemodinamskoj stabilnosti tijekom uvoda u opću anesteziju i tijekom kirurške stimulacije do samog porođaja, a ne utječe na depresiju disanja kod novorođenčeta.[16] Hipertenzivni odgovor može biti prisutan i zbog neodgovarajuće dubine anestezije ili analgezije. Primjena vazoaktivnih lijekova radi ublažavanja hipertenzivnog odgovora izazvanog intubacijom i kirurškim postupcima ograničena je rizikom od hipotenzije. Perfuzija posteljice ovisi o srednjem arterijskom tlaku (MAP-u) pa epizode hipotenzije mogu kompromitirati perfuziju posteljice i dopremu kisika fetusu. S druge strane, intrakranijalna patologija često se smatra kontraindikacijom za neuroaksijalnu anesteziju zbog rizika od moždane hernijacije. Pri punkciji dure gubitak cerebrospinalnog likvora može dovesti do kaudalnog pomaka moždanih struktura i hernijacije.[3] Navedeno znači rizik i od istezanja i kidanja krvnih žila u AVM-u i od posljedične rupture te intrakranijalnog krvarenja.[3–17] Povoljna svojstva epiduralne anestezije jesu izbjegavanje instrumentalizacije dišnog puta i ublažavanje stresnog odgovora kod trudnice. Epiduralna anestezija omogućuje hemodinamsku stabilnost bez znatnih promjena u moždanoj cirkulaciji koja se mjeri transkranijalnim doplerom, što je dokazano u nekoliko randomiziranih studija i prije objavljenim prikazima bolesnika.[18–20] Također, epiduralna anestezija pruža odličnu poslijeoperacijsku analgeziju.[17,21] U naše bolesnice radiološki znakovi blago proširenih moždanih komora i tonzilarnog descenzusa posljedica su spaciokompresivnog učinka, obično venskog dijela AVM-a, koji ne mora nužno dovesti do intrakranijalne hipertenzije (engl. *intracranial pressure* – ICP), što u ovom slučaju potvrđuju i ostali nalazi. Uzimajući u obzir literaturne podatke i klinički status bolesnice, odlučili smo da se carski rez izvede u epiduralnoj anesteziji jer smo procijenili da je rizik od rupture AVM-a niži nego u općoj anesteziji.[1–3,15,18] Možemo zaključiti da naš prikaz potvrđuje kako carski rez može biti uspješno izveden kod bolesnice s AVM-om V. stupnja.

Zaključak

Arteriovenska malformacija mozga V. stupnja velik je izazov za anesteziološki tim. Pravilan odabir anesteziološke tehnike ovisi o procjeni rizika i koristi od izabrane anesteziološke tehnike, kliničkom stanju bolesnika i iskustvu anesteziologa. Primjena epiduralne anestezije za carski rez kod trudnice s arteriovenskom malformacijom pozitivno utječe na hemodinamsku i respiratornu stabilnost majke i djeteta te se smatra sigurnom anesteziološkom tehnikom.

LITERATURA

1. *Lv X, Liu P, Li Y.* The clinical characteristics and treatment of cerebral AVM in pregnancy. Neuroradiol J 2015;28(3):234–7. doi: 10.1177/1971400915589692.
2. *Neacsu A, Ciurea AV.* General considerations on posterior fossa arteriovenous malformations (clinics, imaging and therapy). Actual concepts and literature review. J Med Life 2010;3(1):26–35.
3. *Leffert LR, Schwamm LH.* Neuraxial anesthesia in parturients with intracranial pathology: a comprehensive review and reassessment of risk. Anesthesiology 2013;119(3):703–18. doi: 10.1097/ALN.0b013e31829374c2.
4. *Laakso A, Dashti R, Juvela S, Niemelä M, Hernesniemi J.* Natural history of arteriovenous malformations: presentation, risk of hemorrhage and mortality. Acta Neurochir Suppl 2010;107:65–9.

5. *Mast H, Young WL, Koennecke HC i sur.* Risk of spontaneous haemorrhage after diagnosis of cerebral arteriovenous malformation. Lancet 1997;350:1065–8.
6. *Halim AX, Johnston SC, Singh V i sur.* Longitudinal risk of intracranial hemorrhage in patients with arteriovenous malformation of the brain within a defined population. Stroke 2004;35(7):1697–702.
7. *Hernesniemi J, Romani R, Lehecka M i sur.* Present state of microneurosurgery of cerebral arteriovenous malformations. Acta Neurochir Suppl 2010;107:71–6.
8. *Parkhutik V, Lago A, Tembl JI i sur.* Postradiosurgery hemorrhage rates of arteriovenous malformations of the brain: influencing factors and evolution with time. Stroke 2012;43(5):1247–52.
9. *Castel JP, Kantor G.* Postoperative morbidity and mortality after microsurgical exclusion of cerebral arteriovenous malformations. Current data and analysis of recent literature. Neurochirurgie 2001; 47:369–83.
10. *Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD i sur.* A multi-institutional analysis of complication outcomes after arteriovenous malformation radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44(1):67–74.
11. *Hartmann A, Mast H, Mohr JP i sur.* Determinants of staged endovascular and surgical treatment outcome of brain arteriovenous malformations. Stroke 2005;36(11):2431–5.
12. *Hillman J.* Population-based analysis of arteriovenous malformation treatment. J Neurosurg 2001;95(4):633–7.
13. *Debrun GM, Aletich V, Ausman JI, Charbel F, Dujovny M.* Embolization of nidus of brain arteriovenous malformations with n-butyl cyanoacrylate. Neurosurgery 1997;40(1):112–21.
14. *Wikholm G, Lundquist C, Svendsen P.* Transarterial embolization of cerebral arteriovenous malformations. How few can you do? Interventional Neuroradiol 1997;3:119–23.
15. *Mohr JP, Parides MK, Stapf C i sur.* Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomized trial. Lancet 2014;383(9917):614–21. doi: 10.1016/S0140-6736 (13)62302-8.
16. *Behdad S, Ayatollahi V, Harrazi H, Nazemian N, Heiranizadeh N, Baghianimoghadam B.* Remifentanil at induction of general anesthesia for cesarean section: Double blind, randomized clinical trial. Colomb Med (Cali) 2013;44(2):87–91.
17. *Del-Rio-Vellosillo M, Garcia-Medina JJ, Fernandez-Rodriguez LE i sur.* Subdural hygroma accompanied by parenchymal and subarachnoid haemorrhage after epidural analgesia in an obstetric patient. Acta Anaesthesiol Scand 2014;58(7):897–902. doi: 10.1111/aas.12308.
18. *Postma IR, van Veen TR, Mears SL, Zeeman GG, Haeri S, Belfort MA.* The effect of neuraxial anesthesia on maternal cerebral hemodynamics. Am J Perinatol 2014;31(9):787–93. doi: 10.1055/s-0033--1359715.
19. *Williams KP, Wilson S.* Evaluation of cerebral perfusion pressure changes in laboring woman: effects of epidural anesthesia. Ultrasound Obstet Gynecol 1999;14(6):393–6. doi: 10.1046/j.1469--0705.1999.14060393.x.
20. *Smiley RM, Ridley DM, Hartmann A, Ciliberto CF, Baxi L.* Transcranial Doppler blood flow measurement during cesarean section in two patients with cerebral vascular disease. Int J Obstetr Anesth 2002;11(3):211–5.
21. *Bilić N, Djaković I, Kličan-Jaić K, Rudman SS, Ivanec Ž.* Epidural analgesia in labor – controversies. Acta Clin Croat 2015;54(3): 330–6.

* * *

Vijesti
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: 098-350 108, 098-71 25 99, 098-457 117

E-mail: brinarpeter@gmail.com, kaiczvonimir@gmail.com, ankica.salamon@gmail.com

Prim. mr. sc. Peter Brinar, dr. med
Predsjednik HDUL HLZ

https://doi.org/10.26800/LV-140-11-12-44

GRIPA – MIKROBIOLOGIJA, IMUNOLOGIJA I EPIDEMIOLOGIJA ZA LIJEČNIKA KOJI RAZMIŠLJA O CIJEPLJENJU

INFLUENZA – MICROBIOLOGY, IMMUNOLOGY AND EPIDEMIOLOGY FOR THE PHYSICIAN CONTEMPLATING IMMUNIZATION

DARKO RICHTER

Deskriptori: Gripa – epidemiologija, imunologija, prevencija, virologija; Virus gripe A – genetika, klasifikacija, imunologija; Virus gripe B - klasifikacija, imunologija; Cjepiva protiv gripe – imunologija; Cijepljenje – metode; Protuvirusni lijekovi – terapijska primjena; Virusni antigeni – genetika, imunologija; Antigenske varijacije; Virusna protutijela – imunologija

Sažetak. Ovaj pregledni članak o gripi (influenci) sadržava mikrobiološke, imunološke i epidemiološke podatke posljednjih 10 godina kako bi liječnicima omogućio lakše snalaženje u argumentima za izbor vlastitog cijepljenja. Ukratko se prelaze osnove mikrobiologije virusa influence, njegove patogeneze i širenja. Raspravlja se o razlozima antigenske nepodudarnosti cjepnih i divljih sojeva, uključujući i one tehnološko-proizvodne prirode. Tablično se izlaže usporedba epidemioloških i vakcinalnih parametara sezonske gripe u posljednjih 10 godina. Udio A-podtipova i B-tipova (loza) virusa influence, antigenska podudarnost i prosječna zaštitnost cjepiva izdvojeni su iz podataka *Centers for Disease Control and Prevention*, SAD i Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Pokazalo se da od 2010. g. raste udio drugog B-virusa u sezonskoj gripi. Sve se više preporučuju četverovalentna cjepiva koja uključuju 2 A-podtipa i 2 B-loze. Neizravni podatci koji su izronili tijekom pandemije H1N1 2009. g. pokazuju da imunost, prema specifičnom podtipu influence, može biti znatno dugotrajnija od jedne sezone. Širu, ali slabije specifičnu zaštitu može pružiti imunost prema heterosuptipskim antigenima prisutnim u unutrašnjosti viriona koja se stječe prirodnom infekcijom. U cjepiva tekuće sezone, a prema predviđanju Svjetske zdravstvene organizacije, uvrštena su kao najvjerojatnije dominantna ova 4 soja: A/Michigan, A/Singapore, B/Colorado i B/Phuket. Od ovih je A/Michigan varijanta pandemijskog virusa iz 2009. g. (*A/California/07/2009*), a A/Singapore i B/Colorado novi su sojevi kojih nije bilo u cjepivima prethodnih sezona. B/Phuket nalazio se u trovalentnom cjepivu u sezoni 2015. – 2016. g. i u četverovalentnom cjepivu u sezonama 2016. – 2017. i 2017. – 2018. Osobe koje se nisu cijepile 2014. – 2015. g. trebale bi ove sezone posegnuti za četverovalentnim cjepivom, dok bi onima koji su se cijepili trovalentnim cjepivom 2015. – 2016. g. ili četverovalentnim cjepivom 2016. – 2017. g. i/ili 2017. – 2018. g. trovalentno cjepivo u ovoj sezoni trebalo biti dovoljno.

Descriptors: Influenza, human – epidemiology, immunology, prevention and control, virology; Influenza A virus – classsification, genetics, immunology; Influenza B virus – classsification, immunology; Influenza vaccines – immnunology; Vaccination – methods; Antiviral agents – therapeutic use; Antigens, viral – genetics, immunology; Antigenic variation; Antibodies, viral – immunology

Summary. This review of influenza microbiology, immunology and spread is garnished with epidemiological data of the past 10 seasons, in order to enable physicians an informed navigation through the arguments for their own vaccination. The reasons for antigenic mismatch, including the role of vaccine production technology are discussed. A tabulated comparison of circulating and vaccine type viruses over the past 10 seasons is layed out. The proportion of A subtypes and B types (lineages) in each season, antigenic match and average protectiveness of the influenza vaccine is extracted from the data available at The Centers of Disease Control and Prevention in the USA and the The Institute of Public Health of Croatia. A growing proportion of influenza cases are due to the second B virus. Tetravalent vaccines including 2 A subtypes and 2 B types are increasingly recommended. Indirect data from the 2009 H1N1 pandemic disclosed that immunity against a specific influenza A subtype can hold significantly longer than a single season. Broader but less specific long lasting immunity may be conferred by heterosubtypic antigens contained within the influenza virus acquired by natural infection. The current seasonal influenza is expected to be caused by 4 viruses: A/Michigan, A/Singapore, B/Colorado and B/Phuket (the latter is included only in the 4-valent vaccines). Of these, A/Michigan is a drifted 2009 pandemic virus (*A/California/07/2009*) and A/Singapore and B/Colorado are new strains. B/Phuket could be found in the trivalent 2015-16 vaccine, and in the tetravalent 2016-17 and 2017-18 vaccines. Individuals who did not get vaccinated since the 2014-15 season, should offer themselves a tetravalent vaccine, while those who received a trivalent vaccine for the season 2015-16 or a tetravalent one for the 2016-17 and 2017-18 seasons should be well off with a trivalent vaccine.

Liječ Vjesn 2018;140:321–327

[1]**Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prim. dr. sc. D. Richter, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. sc. D. Richter, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; e-mail: darko.richter@kbc-zagreb.hr

Primljeno 22. listopada 2018., prihvaćeno 4. siječnja 2019.

Čini mi se da bih ja mogao biti samo rezervni autor za ovakav naslov na pragu sezone gripe. No, shvaćam da je ova tema svake jeseni samo po *defaultu* aktualna i vjerojatno zato pomalo otrcana, a u posljednje vrijeme postala je sekundarna, ali samo dok nas ne posjeti neka nova ptičja gripa pa krene jagma za dozom cjepiva više ili tabletom ili udahom antivirotika više. K tome, ovaj je tekst upravljen staleškoj javnosti koja naglas prihvaća uobičajene tvrdnje o gripi i potrebi cijepljenja protiv gripe, ali se sama masovno ne cijepi – za ovu tvrdnju citiram samo svoj dojam.

Pobol i smrtnost od gripe

Procjenjuje se da svake godine sezonska gripa zahvati na stotine milijuna ljudi diljem svijeta, s 3 – 5 milijuna teških slučajeva i 300.000 – 500.000 smrti povezanih s gripom. Prošle je godine u Hrvatskoj registrirano blizu 65.000 oboljelih od gripe. Najvišu incidenciju imala su predškolska i školska djeca (dob 12 mj. – 14 godina) – oko 3000 slučajeva na 100.000 ukupnog stanovništva, s vrhom incidencije u dobi od 5 do 6 godina: 5000. Incidencija u ostalim skupinama (dojenčad, 15 – 19 g., 20 – 29 g., 30 – 64 g., ≥ 65 g.) bila je oko 1000.[1] Procjenjuje se da je bilo oko 500 umrlih od gripe ili posljedica gripe, golemim dijelom iz skupine osoba starijih od 65 godina. Ova slika odgovara poznatim epidemiološkim činjenicama: da se djeca prokužuju i obolijevaju znatno više od odraslih (40% prema 5%), da se manje hospitaliziraju i da se redovito radi o lakšim oblicima bolesti, sa znatno nižom smrtnosti (udio djece u letalitetu od influence je oko 4%, dok je udio djece 0 – 17 godina u stanovništvu oko 20%).[2,3] Smrtnost u djece povezana je s dojenačkom dobi i/ili komorbiditetima: kroničnom plućnom bolesti (ponajprije astmom), kroničnom neuromuskularnom bolesti i srčanom greškom.[4] U prethodnoj sezoni (2017. – 2018.) u SAD-u stopa hospitalizacije zbog dokazane influence bila je 106/100.000 stanovnika: najviša u dobnoj skupini ≥ 65 g. (470/100.000), a najniža u djece od 5 do 17 godina (20/100.000); djeca od 0 do 4 godine imala su stopu od 73/100.000. Hospitalizacijama u odraslih u 90% slučajeva pridonio je komorbiditet (kardiovaskularne bolesti, pretilost, kronične plućne bolesti), a u djece u 60% (astma, neuromuskularne bolesti, pretilost). Među ženama generativne dobi (15 – 44 g.), 30% hospitaliziranih bile su trudnice. U SAD-u se kao indikator težine influence prati apsolutni broj umrle djece: rekord je bio za vrijeme pandemije 2009. – 2010. kada je umrlo 358-ero djece, a prosječno je zbog influence od 2004. do posljednje sezone 2017. – 2018. umiralo od 37-ero do 171 djeteta. Upravo je prošla sezona bila najteža, sa 171 umrlim djetetom u dobi od 1 mj. do 17 g. Od umrlih, a koji su mogli biti cijepljeni (dobna granica ≥ 6 mj.), 78% bilo je necijepljeno, a 22% cijepljeno.[5]

Influencu obilježava razmjerno niski faktor reprodukcije (R_0) od 1,5 do 1,8 koji govori koliko se osoba prosječno zarazi od jednog bolesnika. To znači da je redovito dovoljno da se prirodnim izlaganjem ili aktivnom imunizacijom prokuži 30% stanovništva kako bi se epidemija spontano ugasila. Budući da je prosječna zaštitnost cjepiva oko 50%, proizlazi da bi valjalo procijepiti oko 60% stanovništva kako bi se spriječilo epidemijsko širenje. U Hrvatskoj se, do pandemijske gripe 2009. g., svake sezone cijepilo blizu 700.000 osoba (oko 16% stanovništva), a poslije toga, zbog raznih „upozorenja“ kojekakvih kvazistručnjaka, znatno manje: sada se naručuje oko 280.000 doza na godinu. U SAD-u obuhvat stalno raste: u prethodnim sezonama cijepilo se između 150.000.000 – 160.000.000 osoba (45 – 48% stanovništva). Među djecom procijepljenost je dosegnula 59%, a među odraslima 43%.[6] Amerika se bliži pragu procijepljenosti iznad kojega, doduše, gripa neće iščeznuti, ali se više neće epidemijski registrirati. U nas nije nikada bilo ambicije da se cijepljenje protiv gripe preporuči univerzalno, kao što je to slučaj u SAD-u, već se cijepljenje ograničavalo na rizične skupine (osobe starije od 65 godina, osobe svih životnih dobi s kroničnim bolestima pluća i srca (osim hipertenzije), s metaboličkim bolestima (uključujući dijabetes), s anemijom ili hemoglobinopatijom, s oslabljenim imunosnim sustavom (uključujući i HIV-pozitivne osobe), djeca starija od 6 mjeseci i adolescenti koji su pod dugotrajnom terapijom aspirinom zbog rizika od akutnog oštećenja jetre i mozga nakon infekcije virusom gripe (tzv. Reyeov sindrom), osobe koje su profesionalno ili privatno u kontaktu s osobama iz rizičnih skupina te im lako mogu prenijeti infekciju, roditelji i druge osobe u bliskom kontaktu s djecom mlađom od 6 mjeseci (cjepiva su samo za ≥ 6 mj.), zdravstveni djelatnici i štićenici domova za starije osobe te institucija za njegu kroničnih bolesnika). Te, već spomenute i glasovite sezone 2009. – 2010. ugašena je na duže vrijeme svaka nada da kao društvo jednog dana osjetimo učinak skupne imunosti cijepljenjem protiv gripe, a istodobno smo izgubili na spremnosti brze i složne reakcije pri pojavi moguće pandemije.

Značajke virusa gripe ili influence

Gripu ili influencu uzrokuje jedan ortomiksovirus koji u sebi sadržava 8 odsječaka spiralne jednolančane RNK, svaki vezan za nukleoprotein. Svaki odsječak RNK sadržava 1 ili 2 gena. Genom influence A ima oko 10.000 nukleotida raspodijeljenih u 11 gena koji kodiraju ove bjelančevine: hemaglutinin (HA), neuraminidazu (NA), nukleoprotein (NP), M1, M2, NS1, NS2, PA, PB1, PB1-F2 i PB2. Unutrašnjost viriona zaštićena je proteinom M1 koji određuje tip (*genus*): A ili B (postoji tip C koji uzrokuje samo blage akutne dišne bolesti i tip D koji je ograničen na stoku). Protein M1 obavijen je lipidnim slojem koji virion preuzima od stanice domaćina. Iz proteina M1 vire samo 2 antigena što probijaju lipidnu ovojnicu: hemaglutinin (HA), koji određuje podtip virusa (*species*) i neuraminidaza (NA). Preko ovih molekula virus influence ostvaruje dvije najvažnije zadaće za svoj opstanak: ulaz u stanicu (HA) i izlazak iz nje (NA). HA jest lektin, tj. protein koji se veže za ugljikohidrate – u ovom slučaju za galaktozu. Na površini cilindričnih stanica gornjega dišnog sustava preteže galaktoza vezana 2,6-glikozidnim vezom za neuraminsku kiselinu membrane stanice (α2-6sialozid), a u donjem dišnom traktu preteže α2-3sialozid. HA dolazi u 18 različitih antigenskih podtipova koje označavamo kao H1-H18. Neki hemaglutininski podtipovi (npr., H1, H3) pretežito se vežu za α2-6sialozid i time zaražavaju uglavnom stanice gornjega dišnog trakta. Tako uzrokuju „standardne“ i razmjerno blage kliničke slike influence: rinoreju, kašalj, grlobolju i vrućicu > 37,8 °C. Neki drugi, među kojima je i nedavni podtip H5 iz epidemije ptičje gripe (A/H5N1), vežu se pretežito za α2-3sialozid i tako zaražavaju donji dišni trakt.[7] Time se

objašnjavaju teški plućni oblici gripe s visokim mortalitetom (60%). Podtipovi HA koji se vežu za stanice gornjega dišnog trakta lakše se kapljičnim putem prenose na druge osobe, dok su osobe s teškim oblikom influence manje zarazne za okolinu. Poznata je uzrečica: *You either get a mild disease, or you get hospitalized in the intensive care unit*. NA jest enzim s pomoću kojega formirani virion izlazi iz napadnute stanice enzimskom disrupcijom njezine membrane. Postoje podtipovi N1-N11. NA je glavno zahvatno mjesto djelovanja suvremenih lijekova protiv influence.

HA je glavni antigen u cjepivu protiv gripe, a NA je glavna meta antivirusnih lijekova: oseltamivira (*per os*, Tamiflu®) i zanamavira (*per inhalationem*, Relenza®). Oba lijeka djeluju na viruse A i B. Za sada nema znatnije rezistencije na zanamavir, dok se rezistencija na oseltamivir, koja počiva na mutacijama gena za NA, kreće od 2 do 10%. Amantadini, koji djeluju samo na virus A, ispali su iz rutinske upotrebe nakon što se posljednjih 10 godina pokazalo da je u pojedinim sezonama stopa rezistencije bila i 100%. Općenito, korist od antivirusnih lijekova protiv influence ograničena je, a neki sumnjaju postoji li uopće jer nemaju dojmljivijih lječidbenih učinaka u inače zdravih osoba, a u onih s rizičnim faktorima (pretilost, dijabetes, kronične plućne bolesti, neuromuskularne bolesti) prednosti postoje, premda su, statistički mjereno, razmjerno skromne. Ipak, u osoba s teškom slikom ili poznatim rizičnim faktorima terapiju treba dati, po mogućnosti, u roku od 48 h nakon početka bolesti. Djeca mlađa od 0 do 59 mj. i osobito ona u dobi od 0 do 23 mj. spadaju u najviši rizik i trebala bi biti liječena antiviroticima bez obzira na komorbiditete.[8] Antivirotici imaju mjesto u profilaksi influence – stopa uklanjanja klinički manifestne bolesti iznosi od 60 do 90% ako se uzmu u roku od 48 h nakon izlaganja zaraznoj osobi. Ne utječu na zaraznost inficirane osobe prema okolini.

Virus influence A označuje se prema antigenskim svojstvima HA i NA: npr., H1N1, H3N2, H5N1 itd. HA se neprekidno preobražava malim mutacijama, čija je učestalost otprilike jedanput u 10.000 nukleotida tijekom replikacije, koliko je velik virusni genom, i koje ne mijenjaju glavnu tipsku pripadnost, ali ipak, kada se mutacija dogodi u genu za HA, mijenjaju njegovu antigensku specifičnost. To je antigenski *drift*. Kada se miješanjem različitih tipova virusa influence u prirodnim rezervoarima koje čine divlje ptice, domaća perad i svinje, između različitih virusa u istom životinjskom domaćinu razmijene različiti HA i pojavi nova vrsta (*species*, podtip) virusa A, što može inficirati čovjeka, govorimo o antigenskom *shiftu*. To je situacija u kojoj može izbiti pandemija zbog posve promijenjenoga suptipskog sastava prema kojemu u pučanstvu nema imunosne memorije. Područja na Zemlji gdje se to najviše događa, zbog geohidroloških, klimatskih i kulturno-civilizacijskih izmiješanosti ljudske populacije sa životinjskim rezervoarima virusa influence A, jesu južna Kina i Indokina.

Virusi influence B pripadaju samo jednom podtipu (vrsti, *speciesu*) jer imaju samo jedan HA, čija je promjenljivost znatno manja u usporedbi s influencom A. Antigenski *shift* praktički nije moguć, jer je prirodni rezervoar ograničen na morževe i lasice koji nisu u znatnijem doticaju niti međusobno niti s ljudskom populacijom. Ipak, u jedinstvenoj vrsti influence B razlikuju se dvije glavne antigenski različite loze (*lineage*) temeljene na različitostima HA: B/Yamagata i B/Victoria.

Notacija nazivlja sojeva influence sadržava ove sastavnice: tip (A ili B), mjesto gdje je soj izdvojen (npr., California, Michigan, Brisbane), broj soja, godina izolacije, podtipovi H i N: npr., ove sezone prvi podtip A-virusa u cjepivu bit će: *A/Michigan/45/2015 [H1N1]pdm09-like*. Ovaj dodatak „pdm-like“ ili samo „-like“ govori da je soj sličan pandemijskom (pdm-like), odnosno onoj oznaci na koju se rječica naslanja.

Imunost prema virusima gripe i cjepiva

Imunost prema virusima influence A i B stječe se prirodnim prebolijevanjem i/ili cijepljenjem. Prirodno prebolijevanje ostavlja dva sloja imunosti:

1. suptipsku imunost prema HA, koja nije od trajnije koristi jer je suptipski specifična samo za jedan podtip HA, što se antigenskim *driftom* tijekom jedne ili nekoliko sezona promijeni u novi, koji prethodna protutijela ne mogu neutralizirati; zbog toga je potrebno cijepljenje ponavljati s promijenjenim („driftanim“) antigenima svake nove sezone.
2. heterosuptipsku imunost prema ostalim antigenima iz virusa influence, koja je trajnija jer uključuje imunost prema većem broju antigena virusa influence, premda ta imunost, jer se odnosi na unutarnje epitope, nije onako učinkovita kao ona upravljena protiv HA. Ipak, smatra se da heterosuptipska imunost omogućuje da organizam nove („driftane“) viruse influence susreće s određenom imunosnom spremnosti i tako prigušuje težinu kliničke slike.[9] Ako dođe do znatne antigenske promjene suptipa (*shift*), niti heterosuptipska imunost više nije dostatna i može zaprijetiti pandemija.

Prva cjepiva protiv gripe sadržavala su cijeli inaktivirani virion i bila vrlo reaktogena pa su ubrzo razvijena nova *fragmentirana* i *podjedinična* cjepiva. Fragmentirana su sadržavala komadiće virusa s HA (*split virus vaccine*), a podjedinična još manje čestice sa sačuvanim HA (*subunit vaccine*). Poznato je kako su se nakon cijepljenja inaktiviranom cjelovirionskom vakcinom ljudi žalili da su baš tada „dobili gripu“, a zapravo su imali žešću febrilnu i sistemsku reakciju na tragu citokinske reakcije koja je patogenetska osnova kliničke slike gripe.[10] Nakon toga praktički godinama nisu dobili teži oblik influence, jer su cjelovirionskom vakcinom dobili i određeni stupanj heterosuptipske imunosti. Zbog toga „lošeg“ iskustva cijepljenje više nisu ponavljali, unatoč tomu što su podjedinična cjepiva, koja su u međuvremenu stigla, sistemski praktički areaktogena. Pojavom antigenskog *shifta*, kao što je bio slučaj 2009. g. (A/H1N1pdm9), heterosuptipska imunost, i od prijašnjih cjelovirionskih inaktiviranih vakcina i od prethodnih prirodnih prebolijevanja, nije bila dostatna. Opažanjem da stari ljudi rođeni oko 1920. g. nisu obolijevali od pandemijske H1N1 gripe 2009. g. došlo se do otkrića da su u davno sačuvanim uzorcima davatelja krvi (iz 1950-ih godina), a rođenih oko 1920., titrovi neutralizacijskih antihemaglutinskih protutijela visoki ($\geq 1 : 40$), što je upozorilo na antigensku sličnost sa „španjolkom“ iz 1918. – 1923. g. i dugo održanu imunost.[11]

Stoga Svjetska zdravstvena organizacija svake sezone prikupljanjem uzoraka iz referentnih laboratorija sa sjeverne i južne polutke pokušava predvidjeti podtipove influence A i loze influence B koji će se naći u cirkulaciji i u

Tablica 1. *Sastav cjepiva protiv gripe od 2009. g. do danas, s podatcima (SAD) koliko se cjepni soj podudarao s divljim i koliki je bio udio cjepnog soja u epidemijskoj influenci. Za sezonu 2017. – 2018. dostupni su neki podatci za Hrvatsku (istaknuto crveno)*

Table 1. Composition of influenza vaccines since 2009., with data (USA) on antigenic match with the wild viruses and the contribution of various viral strains in the epidemic. For the 2017-18 season some data are available for Croatia (in red)

Sezona *Season*	**A H1N1**	**A H3N2**	**B**	**B (drugi B-soj u četverovalentnom cjepivu)** *second B strain in the 4-valent vaccine*	**Zaštitnost (SAD)** *Effectiveness (USA)* CDC:Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness, 2005-2018 https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/effectiveness-studies.htm	**Izvor** *Source*
2009.	**California/07/2009 [H1N1-pdm09]**					
Antigenska podudarnost *Antigenic match*					56%	
Udio soja u epidemiji *Proportion in the epidemic*	99,8%					
2009. – 2010.	**Brisbane/59/2007**	**Brisbane/10/2007**	**Brisbane/60/2008 (B/Victoria lineage)**			
Antigenska podudarnost *Antigenic match*	*100%*	*0% (svi sojevi pripadali su A/Perth/16/2009) (all strains were A/Perth/16/2009)*	*88%*			
Udio soja u epidemiji *Proportion in the epidemic*	< 0,1%	0,1%	< 0,1%			
2010. – 2011.	**A/California /7/2009-like**	**A/Perth/16/2009-like**	**B/Brisbane/60/ 2008-like (B/Victoria lineage)**	**B/Yamagata lineage**		
Antigenska podudarnost *Antigenic match*	*100%*	*97%*	*100%*		60%	Update: Influenza Activity --- United States, 2010--11 Season, and Composition of the 2011--12 Influenza Vaccine Weekly, June 3, 2011 / 60(21);705-712 https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6021a5.htm
Udio soja u epidemiji *Proportion in the epidemic*	28%	46%	24%	2%		
2011. – 2012.	**A/California /7/2009 pdm09-like**	**A/Perth/16/2009-like**	**Brisbane/60/2008 (B/Victoria lineage)**	**B/Yamagata lineage**		
Antigenska podudarnost *Antigenic match*	*95%*	*82%*	*100%*		47%	Update: Influenza Activity — United States, 2011–12 Season and Composition of the 2012–13 Influenza Vaccine Weekly, June 8, 2012 / 61(22);414-420 https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6122a4.htm
Udio soja u epidemiji *Proportion in the epidemic*	22%	64%	6%	6%		
2012. – 2013.	**A/California /7/2009 pdm09-like**	**A/Victoria/361/2011**	**B/Wisconsin /1/2010-like (B/Yamagata lineage)**	**B/Brisbane/60/ 2008 (B/Victoria lineage)**		
Antigenska podudarnost *Antigenic match*	*99%*	*100%*	*100%*	*100%*	49%	Influenza Activity — United States, 2012–13 Season and Composition of the 2013–14 Influenza Vaccine Weekly, June 14, 2013 / 62(23);473-479 https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6223a5.htm
Udio soja u epidemiji *Proportion in the epidemic*	3%	68%	19%	10%		
2013. – 2014.	**A/California /7/2009 pdm09-like**	**A/Texas/50/2012 (H3N2)**	**B/Massachusetts /2/2012-like (B/Yamagata lineage)**	**B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria lineage)**		
Antigenska podudarnost *Antigenic match*	*100%*	*95%*	*100%*	*100%*	52%	Influenza Activity — United States, 2013–14 Season and Composition of the 2014–15 Influenza Vaccines Weekly June 6, 2014 / 63(22);483-490 https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6322a2.htm
Udio soja u epidemiji *Proportion in the epidemic*	79%	8%	9%	4%		

Tablica 1. *Nastavak*
Table 1. Continued

Sezona *Season*	**A H1N1**	**A H3N2**	**B**	**B (drugi B-soj u četverovalentnom cjepivu)** *second B strain in the 4-valent vaccine*	**Zaštitnost (SAD)** *Effectiveness (USA)* CDC:Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness, 2005-2018 https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/effectiveness-studies.htm	**Izvor** *Source*
2014. – 2015.	**A/California /7/2009 pdm09-like**	**A/Texas/50/2012 (H3N2)-like**	**B/Massachusetts /2/2012-like (B/Yamagata lineage)**	**B/Brisbane /60/2008-like (B/Victoria lineage)**		
Antigenska podudarnost *Antigenic match*	*100%*	*19%*	*98%*	*98%*	19%	Influenza Activity — United States, 2014–15 Season and Composition of the 2015–16 Influenza Vaccine Weekly June 5, 2015 / 64(21);583-590 https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6421a5.htm
Udio soja u epidemiji *Proportion in the epidemic*	3%	60%	27%	10%		
2015. – 2016.	**A/California /7/2009 pdm09-like**	**A/Switzerland /9715293/2013-like**	**B/Phuket /3073/2013-like (B/Yamagata lineage)**	**B/Brisbane /60/2008-like (B/Victoria lineage)**		
Antigenska podudarnost *Antigenic match*	*100%*	*100%*	*100%*	*100%*	48%	Influenza Activity — United States, 2015–16 Season and Composition of the 2016–17 Influenza Vaccine Weekly / June 10, 2016 / 65(22);567–575 https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6522a3.htm
Udio soja u epidemiji *Proportion in the epidemic*	57%	14%	20%	9%		
2016. – 2017.	**A/California /7/2009 pdm09-like**	**A/Hong Kong /4801/ 2014-like**	**B/Brisbane /60/2008-like (B/Victoira lineage)**	**B/Phuket /3073/2013-like (B/Yamagata lineage)**		
Antigenska podudarnost *Antigenic match*	*100%*	*97%*	*91%*	100%	40%	Update: Influenza Activity — United States, October 2, 2016–February 4, 2017 Weekly / February 17, 2017 / 66(6);159–166 https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6606a2.htm
Udio soja u epidemiji *Proportion in the epidemic*	15%	55%	16%	14%		
2017. – 2018.	**A/Michigan /45/2015 pdm09-like**	**A/Hong Kong / 4801/2014-like**	**B/Brisbane /60/2008-like (B/Victoira lineage)**	**B/Phuket /3073/2013-like (B/Yamagata lineage)**		
Antigenska podudarnost *Antigenic match*	*100% (99,8%)*	*93%*	*20%*	*100%*	36%	Update: Influenza Activity in the United States During the 2017–18 Season and Composition of the 2018–19 Influenza Vaccine Weekly / June 8, 2018 / 67(22);634–642 https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6722a4.htm?s_cid=mm6722a4_w
Udio soja u epidemiji *Proportion in the epidemic*	25%	39%	9%	27%		
2017. – 2018. HRVATSKA						
Udio soja u epidemiji ***Proportion in the epidemic***	**21%**	**19%**	**2%**	**58%**	?	Tjedna izvješća o kretanju influence u Hrvatskoj Real time weekle report weeks 42 through 20 seaseon 2017-2018. (Zbrajano ručno.po tjednima) http://www.gripa.hr/content/szo/tjedno_izvjesce.aspx
2018. – 2019.	**A/Michigan/45 /2015 pdm09-like**	**A/Singapore /INFIMH-16-0019 /2016-like**	**B/Colorado /06/2017-like (B/Victoria lineage)**	**B/Phuket /3073/2013-like (B/Yamagata lineage)**		
Antigenska podudarnost *Antigenic match*	-	-	-	-	?	Influenza update - 323 03 September 2018 - Update number 323, based on data up to 19 August 2018 http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/latest_update_GIP_surveillance/en/
Udio soja u epidemiji *Proportion in the epidemic*	54%	38%	4%	4%		

skladu s time dati preporuku za sastav cjepiva. Tu preporuku slijede svi proizvođači pa u generičkom smislu nema razlike među cjepivima. Isprva su se uključivala samo tri soja: dva podtipa A i jedna loza B, a od 2012. g. proizvodi se i primjenjuje i četverovalentno cjepivo koje uključuje 2 loze B – tj. oba B-virusa koja su u cirkulaciji u posljednje vrijeme, jer se pokazalo da predviđanje koji će od ta dva tipa prevladati u pojedinoj sezoni nije ništa bolje od bacanja novčića.[12,13]

Cjepiva mogu biti mrtva (fragmentirana ili podjedinična, adjuvantirana ili neadjuvantirana) i živa atenuirana. Mrtva cjepiva daju se im. od navršenih 6 mj. dalje, a živa samo zdravim osobama od 2 do 49 godina (intranazalno). I dalje se proizvode trovalentna cjepiva koja su jeftinija. Uspješnost cjepiva ovisi o tome kako se slažu antigenske karakteristike sojeva u cjepivu i divljih sojeva. To je samo po sebi razumljivo. Međutim, antigenski *drift* ne prestaje onim časom kada su stručnjaci u Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji imenovali kandidatske sojeve za cjepivo. Divlji se soj katkad antigenski udalji od cjepnoga, a katkad je odabir soja potpuno promašen (što se osobito često događalo s lozama influence B). Osim toga, događa se da tijekom propagacije virusa na kokošjim jajima divlji soj izgubi određena molekularna svojstva čime mu se promijeni antigeničnost. To je, npr., bio slučaj u sezoni 2016. – 2017. kada je cjepni virus A/H3N2 tijekom propagacije na jajima izgubio jedno glikozilacijsko mjesto na HA, što je prilično osakatilo antigensku specifičnost prema podtipu influence u optjecaju te je konačna zaštitnost prema A/H3N2 te sezone bila svega 10%.[14] Općenito se može reći da su parametri neučinkovitosti cjepiva ponajprije antigenski *drift* i modifikacije tijekom pasaže na kokošjim jajima u slučaju A/H3N2, koji je promjenljiviji od A/H1N1, pa u pojedinim sezonama stupanj antigenske nepodudarnosti može iznositi i 97%, te nesigurnost koja će od dvije B-loze prevladati u epidemiji.[15] Nadalje, boljima su se pokazala adjuvantirana od neadjuvantiranih cjepiva ili od viših doza cjepiva. Adjuvantirana su cjepiva registrirana za osobe starije od 65 godina. Za sada se golemi dio cjepiva, i mrtvih i živih, proizvodi na kokošjim jajima, a tek manji dio na kulturi stanica presađivanjem soja s jajeta ili rekombinantnom tehnologijom na sustavu bakulovirusa. Rekombinantno cjepivo jedino nema tehnološko-proizvodne veze s kokošjim jajima, no skupo je i registrirano tek od navršenih 18 godina dalje.

Živo atenuirano (intranazalno) cjepivo protiv gripe indicirano je samo zdravim osobama od 2 do 49 godina. Ni trudnice ne smiju primiti atenuirano cjepivo protiv gripe, kao ni bilo koje drugo živo cjepivo. S obzirom na to da imitira prirodni put i tijek infekcije, ovo cjepivo može izazvati i heterosuptipsku imunost.[16] Osobe alergične na jaje mogu primiti bilo koje registrirano cjepivo i ostati, kao i kod svakoga drugog cijepljenja, 30 minuta u opservaciji, a samo oni koji dobivaju neposredne i burne reakcije na jaje moraju se cijepiti u medicinskoj jedinici osposobljenoj za intervenciju pri akutnoj alergijskoj reakciji. Osoba koja je bilo kada imala Guillain-Barréov sindrom ne smije primiti nikakvo cjepivo protiv gripe.

Kretanje epidemija gripe i cjepne podudarnosti od 2009. g. do sada

Pogledom na tablicu može se zamijetiti da je sastav cjepiva, nakon pandemijske influence 2009. – 2010. g. uglavnom odgovarao virusima u cirkulaciji. Već je bilo govora o tome da manje antigenske razlike, koje se neprekidno događaju kao fenomen *drifta*, te promjene cjepnih sojeva u odnosu prema izabranom divljem soju, što nastaju tijekom propagacije na kokošjim jajima, uvjetuju smanjenu zaštitnost cjepiva, koja se u prosjeku kreće od 40 do 60%. Treba biti svjestan činjenice da u različitim regijama svijeta pojedini virusi u cirkulaciji zauzimaju nejednake udjele u epidemijskom širenju u istoj sezoni. Zato ovi podatci, koji dolaze iz SAD-a, ne moraju odgovarati stanju u nas. Usporedimo li sezonu 2017. – 2018. u SAD-u i u nas (zbrajani tjedni podatci s http://gripa.hr/content/szo/tjedno_izvjesce.aspx), vidimo da su u epidemiji sudjelovali golemom većinom dobro predviđeni sojevi uključeni u cjepivo, ali s vrlo različitim udjelima kod nas u usporedbi sa SAD-om: dok je kod nas prevladavao soj *B/Phuket/3073/2013-like (B/Yamagata lineage)* (58%), u SAD-u je to bio *A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like* (39%). Soj *B/Phuket/3073/2013-like (B/Yamagata lineage)* bio je uključen u četverovalentno, ali ne i trovalentno cjepivo. Kod nas se za sada nabavlja samo trovalentno cjepivo pa nije teško zaključiti da je ono moralo biti pretežitim promašajem u prošloj sezoni. Također, sezona može započeti dominacijom jednog soja, a završiti porastom drugoga. Stoga, pri odluci treba li se cijepiti ili ne, korisno je poznavati lokalnu dinamiku influence po sojevima. Preporučujem pratiti portal „Gripa.hr“ (http://gripa.hr/content/szo/tjedno_izvjesce.aspx) koji donosi detaljne podatke o tjednom kretanju influence. Trenutačno (kraj listopada 2018.) nema izvješća da je aktivna u Hrvatskoj.

Dobro je imati na umu da se sojevi H1N1 mijenjaju nešto sporije od H3N2, slično još sporijim promjenama HA virusa B, pa se može očekivati da će cjepna zaštita trajati i duže od jedne sezone ako se, dakako, ne promijeni cijeli podtip. U situaciji pri kojoj se ne teži univerzalnom cijepljenju i skupna imunost nije realni cilj, očito jest da nije nužno uporno se cijepiti svake godine. Koje sezone uzeti cjepivo, a koje ne, to je kombinatorika kojom se ne bavim za potrebe široke publike, već je ovdje izlažem, kao *case-study*, iskušanu na sebi i svojoj obitelji: uzeli smo pandemijsko i sezonsko cjepivo 2009. te zatim sezonska cjepiva 2010., 2012., 2015. i 2016. g. i nitko od tada nije dobio gripu, premda smo žena, troje djece i ja stalno snažno izloženi (hitna pedijatrijska ambulanta, psihogerijatrijski odjel, škole). Prošle je sezone u nas prevladavao *B/Phuket/3073/2013-like*, a njime smo bili cijepljeni trovalentnim cjepivom 2015. g.; protiv *A/Hong Kong/4801/2014[H3N2]-like* i protiv *B/Brisbane/60/2008-like* imali smo zaštitu trovalentnim cjepivom iz 2016. g. Ove sezone 2018. – 2019. predviđa se cirkulacija triju novih sojeva, obuhvaćenih u trovalentnom cjepivu (oba podtipa A, prva B-loza), a četvrti (*B/Phuket/3073/2013-like*) primili smo još u trovalentnom cjepivu 2015. g. i možda se *boosterirali* tijekom prošle sezone kada je to u Hrvatskoj bio dominantni soj. Dakle, ove ćemo se sezone svakako cijepiti. Bit će nam dostatno trovalentno cjepivo. Onima koji se do sada nisu cijepili preporučio bih da to učine sada, po mogućnosti *četverovalentnim cjepivom*, a dalje prema razvoju stanja, i s obzirom na divlje sojeve i na raspoloživa cjepiva. Nije istina da se cijepiti može samo na početku sezone. Cijepi se cijelo vrijeme dok traje epidemija, s time da zaštitu možemo očekivati najprije 2 tjedna od cijepljenja.

LITERATURA

1. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo – Služba za epidemiologiju.* Gripa u Hrvatskoj u sezoni 2017./2018. Objavljeno: 6. 7. 2018. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/gripa-u-hrvatskoj-u-sezoni-2017-2018-6-7-2018/. Pristupljeno: 20. 10. 2018.
2. *Wu JT, Ma ES, Lee CK i sur.* The infection attack rate and severity of 2009 pandemic H1N1 influenza in Hong Kong. Clin Infect Dis 2010;51:1184–91.
3. *Cox CM, Blanton L, Dhara R, Brammer L, Finelli L.* 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) deaths among children – United States, 2009–2010. Clin Infect Dis 2011;52(Suppl 1):S69–S74.
4. *Richter D, Anca I, André F i sur.* Immunisation of high-risk paediatric populations: Central European Vaccination Awareness Group (CEVAG) recommendations. Expert Rev Vaccin 2014;13:801–15.
5. *Garten R, Blanton L, Elal AI i sur.* Update: Influenza Activity in the United States During the 2017–18 Season and Composition of the 2018–19 Influenza Vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018; 67:634–42. Dostupno na: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6722a4.htm?s_cid=mm6722a4_w. Pristupljeno: 20. 10. 2018.
6. *Centers for Disease Control and Prevention.* Influenza (flu). National Early-Season Flu Vaccination Coverage, United States, November 2017. Dostupno na: https://www.cdc.gov/flu/fluvaxview/nifs-estimates-nov2017.htm. Pristupljeno: 20. 10. 2018.
7. *de Vries RP, Zhu X, McBride R i sur.* Hemagglutinin Receptor Specificity and Structural Analyses of Respiratory Droplet-Transmissible H5N1 Viruses. J Virol 2014;88:768–73.
8. *American Academy of Pediatrics. Committee On Infectious Diseases*. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2018–2019. Pediatrics 2018;142:1–26.
9. *Bodewes R, Kreijtz JH, Rimmelzwaan GF.* Yearly influenza vaccinations: a double-edged sword? Lancet Infect Dis 2009;9:784–8.
10. *Liu Q, Zhou YH, Yang ZQ.* The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. Cell Mol Immunol 2016;13:3–10.
11. *Hancock K, Veguilla V, Lu X i sur.* Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. N Engl J Med 2009; 361:1945–52.
12. *Ambrose CS, Levin MJ.* The rationale for quadrivalent influenza vaccines. Hum Vaccin Immunother 2012;8:81–8.
13. *Ray R, Dos Santos G, Buck PO i sur.* A review of the value of quadrivalent influenza vaccines and their potential contribution to influenza control. Hum Vaccin Immunother 2017;13:1640–52.
14. *Paules CI, Sullivan SG, Subbarao K, Fauci AS.* Chasing Seasonal Influenza – The Need for a Universal Influenza Vaccine. N Engl J Med 2018;378:7–9.
15. *Claeys C, Zaman K, Dbaibo G i sur.* Prevention of vaccine-matched and mismatched influenza in children aged 6–35 months: a multinational randomised trial across five influenza seasons. Lancet Child Adolesc Health 2018;2:338–49.
16. *Cox RJ, Brokstad KA, Ogra P.* Influenza Virus: Immunity and Vaccination Strategies. Comparison of the Immune Response to Inactivated and Live, Attenuated Influenza Vaccines. Scand J Immunol 2004;59:1–15.

In memoriam
Obituaries

Prof. dr. sc. BORIS HRANILOVIĆ, dr. med.
(1. travnja 1929. – 21. siječnja 2018.)



S tugom smo primili vijest da je 21. siječnja 2018. g. preminuo prof. dr. sc. Boris Hranilović, dugogodišnji ravnatelj Klinike za traumatologiju u Zagrebu. Tijekom četrdesetogodišnjeg rada u Klinici odgojio je niz kirurga-traumatologa i ortopeda. Stručnim i organizacijskim radom ostavio je neizbrisiv trag u traumatologiji ovog dijela Europe te u razvoju i opstojnosti ustanove.

Rođen je 3. travnja 1929. godine u Novoj Kapeli. Osnovnu školu i gimnaziju pohađao je u Zagrebu. Studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu upisao je 1947. g., a diplomirao 1953. g. (šestogodišnje trajanje studija medicine).

U Traumatološkoj bolnici počeo je volontirati 1. rujna 1952. još kao apsolvent. Nakon diplomiranja radio je kao pripravnik, a zatim, poslije završetka staža 1. listopada 1955. g. primljen je u stalni radni odnos kao bolnički liječnik. Radio je na različitim odjelima Klinike, gdje je bilo najteže i najpotrebnije. Poslije položenoga stručnog ispita 1957. g. započeo je specijalizaciju iz opće kirurgije. Tijekom specijalističkog staža boravio je godinu dana na Kirurškom odjelu bolnice u Vinogradskoj ulici te nekoliko mjeseci na Ortopedskoj klinici u Ljubljani. Rad u Traumatološkoj bolnici nastavlja 1961. g. kao specijalist. Uočivši organizacijske sposobnosti, tadašnji ravnatelj prof. Grujić 1962. g. postavlja ga za šefa Poliklinike Traumatološke bolnice. Godine 1971. stekao je zvanje primarijusa. S obzirom na to da je bio najuspješniji u operacijskom liječenju kompleksnih ozljeda šake, 1972. godine postavljen je za šefa V. traumatološkog odjela, današnjeg Zavoda za kirurgiju šake. Organizirao je i uveo mikrokirurško liječenje ozljeda, formirao ekipu i operacijsku salu. Godine 1984. postavljen je za ravnatelja i stručnog šefa Traumatološke bolnice, koja je krajem 1983. godine postala Klinika za traumatologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu baš njegovom zaslugom. Na toj je funkciji bio u kontinuitetu do umirovljenja 1. siječnja 1994. godine. Tijekom njegova obnašanja funkcije ravnatelja Klinika je znatno razvijena i unaprijeđena: proširen je i adaptiran dijagnostički laboratorij, formirana je transfuzijska stanica, organizirana je Znanstvena jedinica Klinike u okviru koje započinju istraživanja raznih problema iz traumatologije i biomehanike. Formiraju se CT jedinica, laboratorij za EEG s reografijom, ultrazvuk. Osnovan je i moderno koncipirani Odjel za liječenje ozljeda kralježnice s moderniziranom operacijskom salom. Uvedena je specifična rendgenografska dijagnostika (arteriografija, mijelografija i dr.). Također, učinjen je niz zahvata na infrastrukturi Klinike u pogledu modernizacije i bolje funkcionalnosti poput rekonstrukcije intenzivne njege. Kao stručni šef Klinike uspostavljao je znanstvene, stručne i kolegijalne veze s raznim klinikama i ustanovama, i u domovini i izvan nje. Posebno bih istaknuo dugogodišnju i plodnu suradnju s Klinikom za traumatologiju i rekonstruktivnu kirurgiju Katharinenhospital u Stuttgartu.

Uz svakodnevni rutinski posao znanje i stručnost proširivao je prisustvovanjem različitim tečajevima, studijskim putovanjima i posjetima različitim stručnim ustanovama u domovini i inozemstvu. U travnju 1978. godine obranio je doktorsku disertaciju „Prilog etiopatogenezi nastanka posttraumatskog osteomijelitisa s posebnim osvrtom na periost“, a u srpnju iste godine promoviran je u stupanj doktora medicinskih znanosti. Od 1976. do 1985. godine bio je nositelj projekta „Periost i posttraumatski osteomijelitis“. Kao suradnik sudjelovao je u projektima: „Dinamika cijeljenja prijeloma kosti“ (nositelj prof. dr. sc. V. Nikolić), „Rana – biokemijske i biomehaničke karakteristike ozljeda lokomotornog aparata“ (nositelj prof. dr. sc. J. Hančević), „Kralježnica – biomehanika i liječenje ozljeda degenerativnih i tumorskih bolesti“. Godine 1987. upisan je u registar istraživača u znanstveno-istraživačkom zvanju „viši znanstveni suradnik“. Sudjelovao je na nizu kongresa i intersekcijskih sastanaka s referatima i prikazima te objavio 105 radova (25 znanstvenih i 80 stručnih) u domaćim i međunarodnim časopisima.

Odmah nakon specijalističkog ispita uključen je u nastavu Ratne kirurgije. Godine 1961. imenovan je honorarnim voditeljem vježba iz kolegija Ratne kirurgije za studente X. semestra Medicinskog fakulteta. Godine 1982. izabran je u znanstveno-nastavno zvanje docenta, a 1988. u znanstveno-nastavno zvanje izvanrednog profesora u dopunskom radu na Katedri za kirurgiju, ratnu kirurgiju i anesteziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu za predmet Ratna kirurgija. Bavio se i poučavanjem jedinstvene statističke obrade prijeloma kostiju prema sustavu RBK. Sudjelovao je kao predavač i organizator poslijediplomskih tečajeva u Klinici za traumatologiju i na Medicinskom fakultetu. Bio je član Znanstveno-nastavnog vijeća Medicinskog fakulteta, član Odbora za traumatologiju Razreda za medicinske znanosti HAZU-a, a i član Savjeta za prometnu medicinu Republike Hrvatske.

Kao voditelj medicinske dokumentacije Traumatološke bolnice sudjelovao je pri izradi godišnjih statističkih izvještaja Klinike za traumatologiju Zagreb. Bio je član Glavnog odbora HUOT-a i predsjednik Društva traumatologa Jugoslavije i poslije Hrvatske. Također, bio je član Zbora liječnika Hrvatske i njegovih sekcija: Kirurške, Traumatološke, Biomehaničke i Sekcije za osteosintezu, kao i član *Österreichische Gesellschaft für Unfallchirurgie*. Bio je član uređivačkog odbora časopisa „Čovjek i promet"', redakcijskih odbora časopisa „Acta Chirurgica" i „Acta Orthopaedica" te član Savjeta „Liječničkog vjesnika". Kao sudski vještak proveo je niz ekspertiza i vještačenja.

Za svoj rad primio je brojne diplome i priznanja, među kojima je i priznanje Hrvatskoga liječničkog zbora za osobit doprinos u njegovanju časne tradicije Hrvatskoga liječničkog zbora, medicinske znanosti i zdravstva u Republici Hrvatskoj.

Draško Boljkovac

Primarijus ERMAR JUNKER, dr. med.
(18. svibnja 1924. – 13. svibnja 2018.)



Ermar Junker rođen je 18. svibnja 1924. u Hoheneichu, Donja Austrija, u učiteljskoj obitelji kao drugi blizanac. Od najranije mladosti naučio je što su točnost, marljivost i pouzdanost. Godine 1934. obitelj se preselila u Beč gdje je Ermar pohađao realnu gimnaziju. U siječnju 1943. nakon obvezatne mobilizacije upućen je na ratište u Rusiju gdje je dva puta ranjavan. Prostrijelna rana desne potkoljenice ostavila je trajne posljedice, ali ga u kasnijem životu nije spriječila da planinari (osvojio je Matterhorn i Mont Blanc!), skija, istražuje podzemne špilje i puno putuje. Ratom prekinut studij medicine u Beču nastavio je 1945. te je promoviran 1950. Godine 1957. priznata mu je specijalizacija iz plućnih bolesti i tuberkuloze. U početku je radio kao primarijus u sanatorijima za tuberkulozu u Štajerskoj, a od 1960. voditelj je Referade za tuberkulozu u Beču i na toj je funkciji ostao 12 godina.

Svoj je rad usmjerio na modernizaciju borbe protiv tuberkuloze i zajedno s pokojnim primarijusom Herbertom Sighartom uspio u nastojanju da se 1968. u Austriji prihvati suvremeni Zakon o tuberkulozi. Godine 1972. postao je direktor Zemaljskog zavoda za zdravstvo grada Beča i na toj je dužnosti ostao do umirovljenja. Prestižnu titulu dvorskog savjetnika stekao je 1979. godine. Svoj je rad uvelike posvetio socijalnoj medicini, pomagao je u organizaciji rada antituberkuloznih dispanzera i ujedno održavao dobre kontakte s političkim strukturama kako bi svoje napredne zamisli mogao provesti u djela. Neumorno je pisao te je objavio više od 100 znanstvenih radova. Od 1954. član je Austrijskoga znanstvenog društva za borbu protiv tuberkuloze (kako se Društvo tada zvalo), a od 1999. i počasni član Austrijskoga pulmološkog društva, kako se zove danas.

U mirovini je nastavio pisati te objavio brojne knjige, posebice o problemu tuberkuloze, ali i Kroniku Austrijskoga pulmološkog društva. Tijekom svojeg aktivnog djelovanja zajedno s primarijusom Herbertom Sighartom uspostavio je vrlo dobre odnose s društvima za plućne bolesti i tuberkulozu u susjednim zemljama. Suradnja s Hrvatskim pulmološkim društvom Hrvatskoga liječničkog zbora započela je sredinom prošlog stoljeća. Dr. Ermar Junker pozivao je pulmologe iz istočne Europe (pa tako i iz Hrvatske) na znanstvene i stručne pulmološke kongrese u Austriju, brinući se da sva financijska sredstva za stručnu edukaciju budu unaprijed osigurana. Vrlo je često posezao i za vlastitim sredstvima. Za svoj je stručni rad prim. dr. Ermar Junker primio brojna visoka odličja Republike Austrije, a 1972. imenovan je počasnim članom Hrvatskoga pulmološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora (tada Zbora liječnika Hrvatske). Iz službenih kontakata razvila su se iskrena i trajna prijateljstva koja su obuhvatila tri generacije hrvatskih pulmologa. Prijateljstvo s hrvatskim pulmolozima započelo je u generaciji prim. dr. Krstića, nastavilo se u vrijeme prof. dr. Pardona i ostalo do vremena prim. dr. Miculinića. Zaslugom dr. Junkera stručno Hrvatsko pulmološko društvo HLZ-a ostvarilo je važnu suradnju ne samo s kolegama iz Austrije već i iz cijele regije, ali i na nivou Europskoga respiratornog društva.

Ermar Junker aktivno je sudjelovao na godišnjim sastancima Hrvatskoga pulmološkog društva HLZ-a. U listopadu 2002., u Velikoj dvorani HAZU-a u Zagrebu, održao je zanimljivo predavanje o stanju tuberkuloze u našim krajevima za vrijeme Austro-Ugarske Monarhije. U Hrvatsku je uvijek dolazio s voljenom suprugom Helgom, a kao zaljubljenici u glazbu (sam je odlično svirao glasovir i violinu) posjetili su Varaždinske barokne večeri 2004. Posjetili su i Čakovec,

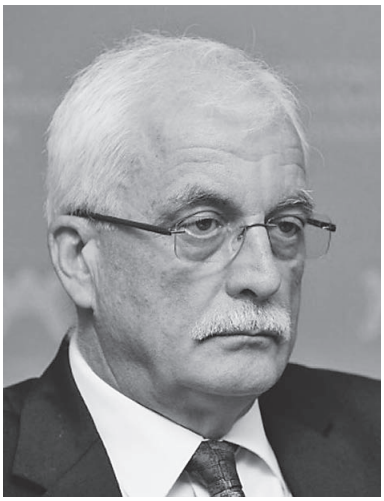
a kao odlični poznavatelji povijesti raspravljali su s nama o ulozi obitelji Zrinjskih i Frankopana. Doputovali su iz Beča samo da dožive operu Nikola Šubić Zrinski Ivana pl. Zajca. Budući da je Ermar bio čovjek koji se o svemu želio potanko informirati, prethodno je u vlaku pročitao dramu Theodora Körnera *Niklas Graf Zriny.* Ermarov je životni princip bio: „Aktualno znanje koje imam iznimno je važno, svoje znanje rado dajem drugima, no isto tako s radošću primam i znanje drugih.“ U privatnom je životu bio uzoran suprug, otac, djed i pradjed. Kći Ilse Holtenau dermatolog je u Beču, a sin Wilfrid krenuo je očevim stopama i radi kao pulmolog u Referadi za tuberkulozu te vodi privatnu ordinaciju koju je naslijedio od oca.

Ermara je smrt nikad prežaljene supruge Helge prije nešto više od dvije godine teško pogodila – postupno se povukao od svijeta, znanaca i prijatelja. Preminuo je 13. svibnja 2018., samo pet dana prije svojega 94. rođendana.

Otišao je od nas vrlo skroman, no velik čovjek, a u nama ostaju trajno sjećanje, poštovanje i ljubav za velikog stručnjaka, pravog erudita i prijatelja.

Prim. mr. sc. Milica Krstić-Burić, dr. med.
Prim. mr. sc. Neven Miculinić, dr. med.

Prof. dr. sc. IVO JURIĆ, dr. med.
(16. svibnja 1956. – 12. kolovoza 2018.)



Naš cijenjeni profesor, kolega, liječnik i nadasve prijatelj, Ivo Jurić, 12. kolovoza 2018. godine ostavio nas je zauvijek. Na sebi svojstven način: brzo i samozatajno. Ne poznajem osobu koju ova tužna vijest nije duboko potresla.

Prof. Ivo Jurić rođen je u Splitu 16. 5. 1956. godine, gdje je završio osnovnu školu i gimnaziju. Nakon završetka gimnazije upisao se na Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, gdje je diplomirao 1980. godine. Poslije položenoga državnog ispita, od 1982. do 1985. godine radio je u Ustanovi za hitnu medicinsku pomoć u Splitu, a u listopadu 1985. započeo je specijalizaciju iz dječje kirurgije u KBC-u Split. Od tada do 2016. požrtvovno je radio kao dječji kirurg u KBC-u Split, a u svibnju 2016. izabran je za ravnatelja KBC-a Split. Tijekom Domovinskog rata nesebično je i hrabro boravio na prvoj liniji bojišnice i operirao najteže ranjenike.

Profesor Jurić bio je vrsni dječji kirurg. Svojim radom i angažmanom pomogao je brojnim malim pacijentima te je također odgojio mnoge generacije dječjih kirurga. Posebno treba istaknuti njegov rad u području dječje abdominalne kirurgije. Unaprijedio je i razvio dječju kolorektalnu kirurgiju (liječenje Hirschsprungove bolesti i anorektalnih anomalija) i što je najvažnije, nesebično je prenosio znanje i na mlađe naraštaje koji danas suvereno mogu nastaviti ondje gdje je on stao. Pacijenti su mu uvijek bili na prvome mjestu, a odnos s kolegama bio je besprijekoran. Svatko je uvijek i bez okolišanja mogao zatražiti i dobiti potporu, savjet i pomoć kada je bilo potrebno.

Danas kada smo napredovali i postali Klinika, svakako treba napomenuti da je profesor Jurić bio najvažnija karika i osnivač Klinike za dječju kirurgiju. Njegova smrt velik je gubitak za dječju kirurgiju u Splitu, ali u našim srcima uvijek će ostati lijepo sjećanje na dobrog i dragog prijatelja i kolegu, koji je uvijek bio vedar i nasmijan, pun duha i u svakom trenutku spreman pomoći. Ništa mu nije bilo teško, pa čak i od kuće doći kada je kolegi zatrebala pomoć. Ivo, hvala na tome! Nedostajat će nam njegova vedrina i mirnoća te čuvena uzrečica na pitanje kako si: „Vrlo savršeno!“ Poseban je privilegij bio s prof. Ivom Jurićem zajedno raditi, dijeliti s njim vrijeme, odgovornosti, radosti i tuge. Radni dan proveden s njim značio je otići kući barem za jednu spoznaju pametniji, za jedno druženje plemenitiji, za jednu misao mudriji. Uvijek je bio smiren, pa čak i u najtežim trenutcima. Operirao je s lakoćom, a krasile su ga jednostavnost i kirurška logika.

Poticao je i razvio međunarodnu suradnju s drugim Klinikama za dječju kirurgiju pa je danas, zahvaljujući njegovu angažmanu, omogućena edukacija dječjim kirurzima u inozemnim klinikama. Bio je jedan od osnivača Hrvatske liječničke komore te je od 2007. do 2015. godine bio predsjednik Županijskog povjerenstva Hrvatske liječničke komore Splitsko-dalmatinske županije. Bio je član Upravnog odbora Podružnice Split Hrvatskoga liječničkog zbora od 2013. do 2017. godine, član Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za dječju kirurgiju i Hrvatskoga kirurškog društva. Dobitnik je brojnih odličja Hrvatskoga liječničkog zbora (Zahvalnica 1997. godine; Diploma 2003. godine; Povelja 2010. godine i Nagrada „Ladislav Rakovac“ 2015. godine).

Također, treba napomenuti njegov angažman i na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu, gdje je u travnju 2015. godine izabran u znanstveno-nastavno zvanje izvanrednog profesora. Dugi niz godina sudjelovao je u izvođenju nastave iz kirurgije na dodiplomskom i poslijediplomskom studiju. Publicirao je brojne radove u indeksiranim međunarodnim časopisima te je bio koautor poglavlja u nekoliko knjiga i udžbenika. Od 2014. godine bio je predstojnik Katedre za kirurgiju.

Velika mu hvala na svemu što je učinio za naš grad, Bolnicu i Kliniku te društvo u cjelini i sigurno je da će ostaviti neizbrisiv trag za našu budućnost. Svima nama, koji smo više ili manje surađivali s profesorom Jurićem, ostat će putokaz i primjer kako se uzoran liječnik mora ponašati i živjeti te koje mu vrijednosti u životu moraju biti na prvome mjestu.

* * * * * * *

Ostavio nas je kada smo to najmanje očekivali. Otišao je kada je itekako bio potreban:
i djelatnicima KBC-a Split
i studentima Medicinskog fakulteta
i svojim prijateljima i suradnicima
i, dakako, najviše – svojim najbližima.
Što ostaje nakon Ive Jurića?
Život vrijedan poštovanja. Uspomene kojih ćemo se rado sjećati.
Radni vijek ostvarenih rezultata, ali i još mnogo praznih nenapisanih stranica.
I iznad svega ovoga:
tiha tuga i duboka praznina koje se ne mogu ispuniti ni protekom vremena ni bilo kakvim našim riječima.
Neka ga dragi Bog nagradi svojim milosrđem za sve dobro koje je učinio za ovozemaljskog života.
Neka mu je laka hrvatska zemlja koju je toliko volio i za koju se borio. Počivao u miru Božjem!

Doc. dr. sc. Zenon Pogorelić, dr. med.