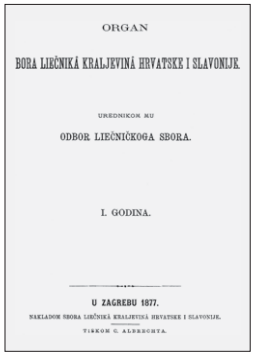
LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.

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


ORGAN

BORA LIEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.

UREDNIKOM MU

ODBOR LIEČNIČKOGA SBORA.

I. GODINA.

U ZAGREBU 1877.

NAKLADOM SBORA LIEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.

TISKOM C. ALBRECHTA.

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

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

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

SAVJET

Predsjednik
Mladen Belicza

Tajnik
Miroslav Hromadko

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

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

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

Zagreb 2020.

Opis

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

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

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

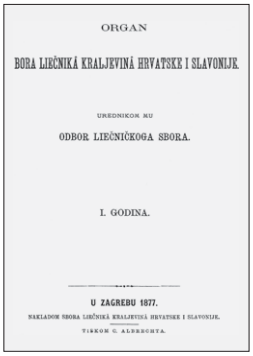
Tiskano u Hrvatskoj

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

LIJEČNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION
Founded 1877

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


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

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

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

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

ADVISORY BOARD

President
Mladen Belicza

Secretary
Miroslav Hromadko

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

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

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

Zagreb 2020

Description

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

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

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

Printed in Croatia

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

SADRŽAJ / CONTENT

SMJERNICE / *GUIDELINES*

Maurizio Gallieni, Markus Hollenbeck, Nicholas Inston, Mick Kumwenda, Steve Powell, Jan Tordoir, Julien Al Shakarchi, Paul Berger, Davide Bolignano, Deirdre Cassidy, Tze Yuan Chan, Annemieke Dhondt, Christiane Drechsler, Tevfik Ecder, Pietro Finocchiaro, Maria Haller, Jennifer Hanko, Sam Heye, Jose Ibeas, Tamara Jemcov, Stephanie Kershaw, Aurangzaib Khawaja, Laura Labriola, Carlo Lomonte, Marko Malovrh, Anna Marti i Monros, Shona Matthew, Damian McGrogan, Torsten Meyer, Sotirios Mikros, Ionut Nistor, Nils Planken, Ramon Roca-Tey, Rose Ross, Max Troxler, Sabine van der Veer, Raymond Vanholder, Frank Vermassen, Gunilla Welander, Teun Wilmink, Muguet Koobasi, Jonathan Fox, Wim Van Biesen, Evi Nagler uime ERBP-ove Radne skupine za razvoj smjernica o krvožilnom pristupu

Kliničke praktične smjernice za perioperacijsku i poslijeoperacijsku skrb o arterijsko-venskim fistulama i umetcima za hemodijalizu u odraslih
Sažetak Europske najbolje bubrežne prakse
Clinical Practice Guideline on peri- and postoperative care of arteriovenous fistulas and grafts for haemodialysis in adults
Summary by European Renal Best Practice (ERBP) 359

IZVORNI RADOVI / *ORIGINAL ARTICLES*

Dražen Pulanić, Ena Ranković, Ivan Krečak, Viktor Blaslov, Marijo Vodanović, Ana Boban, Velka Gverić-Krečak, Marinka Jakić-Bubalo, Lana Desnica, Zinaida Perić, Toni Valković, Ranka Serventi-Seiwerth, Silva Zupančić Šalek, Igor Aurer

Eltrombopag u liječenju aplastične anemije u Hrvatskoj – KROHEM-ova studija
Eltrombopag in the treatment of aplastic anemia in Croatia – a CROHEM study 372

Mirela Raos, Ines Bojanić, Sandra Bašić Kinda, Josip Batinić, Branka Golubić Ćepulić

Prijetransfuzijsko ispitivanje i transfuzijsko liječenje pri primjeni monoklonskog protutijela anti-CD38
Compatibility testing and blood transfusion in the treatment with anti-CD38 monoclonal antibody 377

Dina Lešin Gaćina, Smiljka Popović-Suić, Sonja Jandroković, Tomislav Jukić, Josip Knežević, Petra Kristina Ivkić

Procjena učinka periferne laserske iridotomije na biometrijske parametre prednjeg segmenta oka u bolesnika s pigmentnim glaukomom
Assessment of effect of peripheral laser iridotomy on biometric parameters of anterior eye segment in pigmentary glaucoma 389

KLINIČKA ZAPAŽANJA / *CLINICAL OBSERVATIONS*

Anita Visković, Renata Curić Radivojević, Slobodan Mihaljević, Krešimir Gršić

Anesteziološki pristup bolesniku s transplantiranim plućima – prikaz bolesnika s pregledom literature
Anesthesia management in a patient with lung transplantation – a case report and literature review 395

Branko Bakula, Ivan Zoričić, Marko Sever, Marinko Marušić, Rosana Troskot-Perić, Martin Grbavac, Domagoj Štritof

Adenokarcinom dvanaesnika u oboljelog od celijakije: prikaz bolesnika
Duodenal adenocarcinoma in a patient with celiac disease: a case report 398

PREGLED / *REVIEW*

Marijana Knežević Praveček, Blaženka Kljaić Bukvić, Blaženka Miškić

Uloga inhibitora renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava u patogenezi koronavirusne bolesti (COVID-19)
The role of inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of COVID 19 405

LIJEKOVI I METODE / *DRUGS AND PROCEDURES*

Ivan Šklebar, Tomislav Šklebar, Sanja Berić Lerotić

Patofiziološke osnove i indikacijsko područje primjene lasera male snage u liječenju akutne i kronične boli
Pathophysiological basis and indication range of low level lasers in the treatment of acute and chronic pain 410

OSVRT / *COMMENTARY*

Goran Arbanas
Novosti u MKB-11 u području seksualnog zdravlja
Novelties in ICD-11 in the area of sexual health 414

IZ HRVATSKE MEDICINSKE PROŠLOSTI / *FROM CROATIAN MEDICAL HISTORY*

Stella Fatović-Ferenčić, Silvija Brkić Midžić
Tuberkuloza i naličje grada: fotografije zagrebačke stambene bijede iz zbirke Vladimira Ćepulića
Tuberculosis and the reverse of the city: photographs of Zagreb's housing misery from the collection of Vladimir Ćepulić 420

PISMO UREDNIKU / *LETTER TO THE EDITOR*

Nediljko Šućur, Ivan Pećin, Lucija Ermacora, Diana Muačević-Katanec, Ana Godan Hauptman, Dražen Perica, Dunja Leskovar, Ksenija Fumić, Željko Reiner
Manjak lizosomske kisele lipaze: rijetka nasljedna bolest prerušena u nealkoholnu bolest masne jetre s dislipidemijom
Lysosomal Acid Lipase Deficiency: rare genetic disease disguised as nonalcoholic fatty liver disease with dyslipidemia 430

IN MEMORIAM / *OBITUARIES*
Davorka Dušek 432

VIJESTI / *NEWS* 404

CC BY NC ND

Poštovane kolegice i poštovani kolege, dragi prijatelji!

Ima trenutaka na lenti vremena koji su ispunjeni neočekivanim izazovima, mijenjaju svekoliki pogled na našu svakodnevicu i trajanje, a ostavljaju trag dubok poput bolnog ožiljka. Virus SARS CoV-2 i epidemija koronavirusne bolesti (COVID-19) te potresi u Zagrebu i na Banovini upravo su takav usud.

Ozračje Božića i ulazak u novu godinu ne uspijevaju nas odmaknuti od realnosti godine od koje se želimo što prije oprostiti vjerujući u bolje sutra.

Hrvatski liječnički zbor od daleke 1874. godine nosi povijesno pamćenje brojnih društvenih i zdravstvenih izazova. Ratovi, prirodne katastrofe i epidemije dio su iskustva povijesnog bića našeg staleža. Od samih početaka svih naših aktivnosti ciljevi su bili isti – skrb za stalež i zaštita zdravlja naroda.

Bliži se kraj godine koja kao da je u naše živote ušetala iz najgorih noćnih mora. Epidemija, pandemija, SARS CoV-2 i koronavirusna bolest te potresi ušli su duboko u naš život mijenjajući brojne planove i rušeći snove mnogima od nas. Broj bolesnih dovodi zdravstveni sustav do ruba, broj umrlih otvara složena pitanja, a stalež proživljava herojsko doba, od izazova do frustracija, od lutanja do inata. Ne izostaju ni vrhunski dosezi, stručni i znanstveni, ali i ljudski. Kolegice i kolege, kao i naši bližnji koji su nas napustili u ovoj godini ostavili su dubok trag u našim životima.

Ipak, u nevolji smo najjači, ojačalo je zajedništvo u okviru staleža s jednim jedinim ciljem: pomoći građanima uza sva moguća odricanja. Zahtjevna vremena traže odlučne aktivnosti, ponovo se pokazuju fleksibilnost sustava i kvaliteta svih naših zdravstvenih djelatnika. Hrvatska liječnička komora, Hrvatski liječnički sindikat i Hrvatski liječnički zbor bez zadrške djeluju u zajedništvu ne zanemarujući ni svoje posebnosti. Medicinski fakulteti nastavljaju edukacijske aktivnosti unatoč brojnim izazovima.

Lgotovo da sam zaboravio spomenuti potres u Zagrebu, sada tako dalek događaj, potisnut u podsvijest aktualnim vijestima o pandemiji kad se dogodila nova prirodna katastrofa. Potres na Banovini! Nevolja na nevolju, ali sustav funkcionira zahvaljujući entuzijazmu svih dionika. Ne mogu to nazvati drugim riječima negoli entuzijazmom u danima kada heroji dobivaju niže plaće, a o mogućim nagradama od par postotaka govori se kao o velikom naporu za sustav.

Nažalost, neki lažni proroci opet nas doživljavaju kao trošak, ne prepoznaju ili ne razumiju pozive struke, bagateliziraju naš rad i ignoriraju zalaganja brojnih kolegica i kolega koji, radeći svoj posao, uz krajnja odricanja zanemaruju i svoj život i život svojih najdražih. No, te nas nespretnosti ne mogu spriječiti pri obavljanju naše temeljne zadaće, skrbi za zdravlje naroda.

Hrvatski liječnički zbor i Liječnički vjesnik kroničari su hrvatskog liječništva, a u situaciji pandemije koronavirusne bolesti i potresa hrvatsko je liječništvo još jedanput našlo snage da pokaže svu jakost struke i djelovanja. Kontinuirani razvoj Liječničkog vjesnika u protekle 143 godine jezgra je razvoja medicinske znanosti i vještina u domovini i svijetu.

Na poziv HLZ-a brojna su stručna društva, kao i pojedinci – kolegice i kolege – našli dovoljno snage da napišu više od sedamdeset radova usmjerenih ponajprije djelovanju u situacijama novih izazova zbog pandemije koronavirusne bolesti (COVID-19). Svi radovi dostupni su na poveznici: https://www.hlz.hr/category/covid-19/.

Objavljivanjem preporuka za dijagnostiku i liječenje koronavirusne bolesti stručna društva Hrvatskoga liječničkog zbora ispunjavaju svoju temeljnu zadaću i izravno utječu na boljitak struke i svih onih kojima su potrebni naše vještine i znanja.

Broj edukacijskih aktivnosti tek je neznatno smanjen, ali oblik je znatno drugačiji. Neki novi virtualni svijet.

Prvi put u 146 godina zborske povijesti Izvještajna skupština održana je virtualno, u skladu sa Statutom HLZ-a i svim pozitivnim zakonskim propisima. Nedvojbeno je da će tako biti i s Izbornom skupštinom HLZ-a koju moramo održati do konca veljače 2021. godine.

Liječnički vjesnik popratio je 1881. godine i stradanja zdravstvenih ustanova u Zagrebu i okolici nakon Velikog potresa 1880. godine. Danas imamo osjećaj ne samo ponavljanja povijesti već i gustoće povijesnog trenutka u kojem živimo.

U ovogodišnjem potresu stradali su, sad već u drugom navratu, i prostori Središnjice HLZ-a u Šubićevoj 9, u Zagrebu. Veći dio nastalih šteta saniran je, a dio je u postupku sanacije. Velika dvorana, kao i svi ostali prostori HLZ-a opet su u funkciji i omogućuju barem minimum aktivnosti sukladno aktualnim epidemiološkim mjerama.

Ipak, svemu tomu usprkos ulazimo u najljepši dio godine. Adventsko razdoblje uvijek je prožeto osjećajima topline, iščekivanja, nježnosti i veselja. Ove će godine sve to izgledati drugačije. Kao, uostalom, i čitava godina. Obitelj i najdraži u središtu, a za naše kolegice i kolege i svi oni koji trebaju njihovu pomoć.

Dragi kolegice i kolege, pošaljimo poruku dobrih želja za novu 2021. godinu. Potaknimo mlade naraštaje, sadašnje i buduće liječnike, da budu dio našeg tima te svojom aktivnošću i zalaganjem pomognu štititi interese hrvatskih liječnika i pacijenata. Neka ih i ovo iskustvo učini boljima na čast liječničkog staleža!

Rijetko kad čovjek osjeti ljubav, sreću, toplinu i potrebu za bližnjima kao u vrijeme blagdana. Neka taj osjećaj prati i sve vas tijekom cijele godine! Dragi kolegice i kolege, prijatelji i suradnici, iskoristit ću ovu prigodu i poželjeti vam obilje zdravlja, ljubavi i radosti, blagosti i mira, sreće i blagostanja, osmijeha i topline u godini koja slijedi.

Sretan vam Božić i uspješna nova 2021. godina!

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

UPUTE AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

O ČASOPISU

Liječnički vjesnik (LV), službeni recenzirani časopis Hrvatskoga liječničkog zbora objavljuje uvodnike, stručne i znanstvene radove, preglede, prikaze bolesnika, lijekova i metoda, prethodna znanstvena i stručna priopćenja, osvrte, pisma uredništvu, prikaze knjiga i druge priloge uz uvjet da već nisu u istom obliku objavljeni u drugim časopisima ili knjigama. Časopis izlazi šest (6) puta godišnje.

Sadržaj iz časopisa *Liječnički vjesnik* smije se bez naknade koristiti u nastavne i istraživačke svrhe, uz potpuno navođenje izvora. Svaka druga uporaba zabranjena je bez izričitog pisanog dopuštenja izdavača.

PREDAJA RADA / OBJAVA RUKOPISA

Svi prilozi šalju se na adresu: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb. (telefon +385 1 46 93 310)

LV se pridržava i upućuje autore na preporuke za pripremu rukopisa objavljene u tekstu Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE; http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf) i Svjetske udruge medicinskih urednika (*World Association of Medical Editors* – WAME; http://www.wame.org). Etički standardi sukladni su onima Odbora publicističke etike (*Committee on Publication Ethics* – COPE; https://publicationethics.org/resources) i Vijeća znanstvenih urednika (*Council of Science Editors* – CSE; https://www.councilscienceeditors.org/wp-content/uploads/entire_whitepaper.pdf).

Čitav rukopis, uključujući sve priloge, treba poslati u jednom tiskanom primjerku te na mail: (lijecnicki-vjesnik@hlz.hr). Mora se rabiti dvostruki prored, veličine slova 11 točaka, na jednoj strani lista. Svaki dio rukopisa treba započeti na novoj stranici. Uz rukopis je obavezno priložiti popratne dokumete koje možete naći na: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr

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

Rukopisi upućeni bez priloženih dokumenata neće biti razmatrani.

Radovi se ne objavljuju prema redoslijedu prispijeća rukopisa u uredništvo časopisa. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali pošiljateljima se ne vraćaju.

AUTORSTVO

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

Uz rukopis treba priložiti pisanu izjavu da rad prethodno nije bio objavljen ili ponuđen/prihvaćen za objavu u nekom drugom časopisu, da su ga pročitali i odobrili svi autori te izjavu da ne postoji financijski ili bilo kakav drugi sukob interesa. Također, uz rukopis treba priložiti i izjavu o prijenosu autorskih prava na časopis.

PLAGIRANJE I POVLAČENJE RADA

Svi se radovi provjeravaju na originalnost i plagiranje, umnažanje, dupliciranje i prekomjernu prijavu/publikacije i teksta i slikovnih prikaza iz drugih izvora (s pomoću, na primjer, programa Duplichecker, Plagiarism Checker, Plagium, PlagScan). Plagirani ili na bilo koji drugi neetički način objavljeni radovi bit će povučeni u skladu s COPE-ovim Uputama o povlačenju radova (COPE – *Retraction Guidelines;* https://publicationethics.org/files/retraction%20guidelines.pdf).

Uredništvo preporučuje autorima da se registriraju kod ORCID-a (https://orcid.org) i prilikom prijave rada dostave ORCID-ov identifikacijski broj (ID), koji će radi bolje vidljivosti autorstva i publiciranja biti naveden prije Literature.

Svi koji su sudjelovali u radu, a nisu autori trebaju biti spomenuti u Zahvali.

KATEGORIZACIJA, FORMAT I OPSEG RADOVA

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

Uvodnik *(Editorial):* maksimalno 1200 riječi; do 1 slike ili tablice; do 20 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; nestrukturirani sažetak do 300 riječi (ako je primjenjivo).

Originalni rad *(Original Research Article):* maksimalno 6000 riječi; do 6 slika i 6 tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi (izuzetak su radovi iz povijesti medicine koji mogu imati nestrukturirani sažetak).

Stručni rad *(Professional Article):* maksimalno 5000 riječi; do 5 slika i 5 tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi (izuzetak su radovi iz povijesti medicine koji mogu imati nestrukturirani sažetak).

Kratko priopćenje *(Short Communication, Brief Report):* maksimalno 1200 riječi; do 3 slike ili tablice; do 15 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi.

Prethodno priopćenje *(Preliminary Communication):* maksimalno 1200 riječi; do 3 slike ili tablice; do 15 referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi.

Prikaz bolesnika (s pregledom literature) *(Case Report (with Review of the Literature)):* maksimalno 5000 riječi; do 5 slika ili tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; nestrukturirani sažetak do 300 riječi.

Pismo uredniku *(Letter to the Editor):* maksimalno 1000 riječi; do 7 referencija.

Ispravak *(Erratum):* omogućuje korekciju pogrješaka koje su se pojavile kod pisanja, printanja ili u procesu publikacije članaka.

Šalje se na adresu: *Liječnički vjesnik*, Uredništvo, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb ili elektroničkom poštom na: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr

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 Uredrički odbor može dopisivati. Na dnu stranice potrebno je predložiti skraćeni naslov članka koji će se tiskati kao tekući naslov.
2. ***Sažetak i ključne riječi***

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

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

3. ***Uvod***

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

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

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

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

ABOUT THE JOURNAL

Liječnički vjesnik (LV), the official peer-reviewed journal of the Croatian Medical Association, publishes editorials, professional and research articles, review articles, case reports, drugs and methods reviews, preliminary scientific and professional communications, commentaries, letters to the editor, book reviews, and other contributions, provided they have not been published in the same format in another journal or book. The journal is published six times a year.

The contents of *Liječnički vjesnik* may be used free of charge for educational and research purposes, with full reference to the source. Any other use is prohibited without express permission by the publisher.

PAPER SUBMISSION / MANUSCRIPT PUBLICATION

All contributions should be mailed to: Uredništvo Liječničkog vjesnika, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb, Croatia. (telephone +385 1 46 93 310)

LV follows the instructions for the manuscript preparation published by the *International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE (http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf) and the *World Association of Medical Editors* – WAME (http://www.wame.org), and recommends the same to authors. Ethical standards comply with those of the *Committee on Publication Ethics* – COPE (https://publicationethics.org/resources) and the *Council of Science Editors* – CSE (https://www.councilscienceeditors.org/wp-content/uploads/entire_whitepaper.pdf).

The complete manuscript, including all the supplements, should be sent in one printed copy, and submitted electronically to: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr. The text should be double-spaced, typed in 11-point font, printed on one side. Each section of the manuscript should begin on a new page. It is required to include with the manuscript the following documents (to be found at: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr):

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

Manuscripts submitted without the above attachments will not be considered.

Manuscripts are not published in the order in which they are received by the editorial board. Manuscripts and other submitted material are not returned to senders.

AUTHORSHIP

Individuals designated as authors must meet the criteria for authorship. Following the recommendations of the *International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE, authors are required to include with the manuscript a written statement indicating that they have made substantial contributions to the conception or design of the work, or to the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; that they have drafted the work or revised it critically for important intellectual content; that they give final approval of the version to be published; and that they agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. Individuals who do not meet the criteria for authorship, e.g. persons who have provided intellectual assistance, technical help, or special equipment or materials, should be listed under Acknowledgements.

It is required to include with the manuscript a written statement indicating that the paper has not been previously published or submitted/accepted for publication in another journal, that all the authors have read it and approved, and the statement that there is no financial or any other conflict of interest. Also, it is required to include with the manuscript a statement that the authors of the paper agree to transfer their copyright to the journal.

PLAGIARISM AND RETRACTION OF PAPERS

All papers are screened for originality and plagiarism, copying, the duplicate and redundant submission/publication of texts and images from other sources (with checker tools such as Duplichecker, Plagiarism Checker, Plagium, PlagScan). Plagiarized papers or papers unethically published in any other way will be retracted following COPE's Retraction Guidelines (https://publicationethics.org/files/retraction%20guidelines.pdf).

The editorial board recommends authors to register with ORCID (https://orcid.org) and, when submitting a paper, to provide their ORCID ID number that will be shown at the end of the paper and before the References to provide access to information on authorship and publications and to ensure better visibility.

All individuals who have participated in the paper and who are not authors should be mentioned under Acknowledgements.

CATEGORIZATION, FORMATTING AND WORD LIMIT FOR PAPERS

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

Editorial: 1200 words maximum; up to 1 figure or table; up to 20 references; 3 – 6 keywords; unstructured abstract up to 300 words (if applicable).

Original Research Article: 6,000 words maximum; up to 6 figures and 6 tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words (except for articles on the history of medicine that may have an unstructured abstract).

Professional Article: 5,000 words maximum; up to 5 figures and 5 tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words (except for articles on the history of medicine that may have an unstructured abstract).

Short Communication, Brief Report: 1,200 words maximum; up to 3 figures or tables; up to 15 references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words.

Preliminary Communication: 1,200 words maximum; up to 3 figures or tables; up to 15 references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words.

Case Report (with Review of the Literature): 5,000 words maximum; up to 5 figures or tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; unstructured abstract up to 300 words.

Letter to the Editor: 1,000 words maximum; up to 7 references.

Erratum: enables correction of errors made in writing, printing or in the process of publication of an article. To be sent to: *Liječnički vjesnik,* Uredništvo, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb, Croatia, or via email: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

ARTICLE / MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscript should include:

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

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

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

3. ***Introduction***

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

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

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

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

5. ***Results***

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

5. ***Rezultati***

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

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

6. ***Rasprava***

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

7. ***Zaključci***

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

8. ***Statistička obrada***

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

9. ***Etika i etički standardi***

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

U radovima koji se bave istraživanjima na životinjama treba navesti da je poštovan institucionalni ili nacionalni pravilnik o brizi o laboratorijskim životinjama i njihovu korištenju.

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

10. ***Kratice***

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

11. ***Simboli***

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

12. ***Tablice***

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

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

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

13. ***Slike***

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

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

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

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

14. ***Popis literature***

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

Primjeri citiranja literature:

Članak u časopisu

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

Suplement časopisa:

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

Knjige i monografije

Autor(i) pojedinci

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

Urednik

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

Poglavlje u knjizi

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

Članak na internetu

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

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

16. ***Zahvala***

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

PROCES OCJENE RADA

Svaki će se rukopis tretirati kao strogo povjerljiv materijal, a proces ocjene rada provodi se anonimno. Prispjele rukopise najprije procijenjuje urednički 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 urednički odbor razmotri pristigle recenzije upućuje ih autoru/ima na uvid i popravak rukopisa. Ovisno o naravi recenzentskih primjebi popravljeni rukopis se može ponovno uputiti na recenziju istim recenzentima. Prihvaćeni radovi ne moraju se objavljivati onim redom kojim pristižu. Izneseni stavovi predstavljaju mišljenje autora.

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

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

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

6. ***Discussion***

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

7. ***Conclusions***

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

8. ***Statistics***

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

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

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

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

10. ***Abbreviations***

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

11. ***Symbols***

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

12. ***Tables***

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

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

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

13. ***Figures***

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

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

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

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

14. ***References***

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

Citing references – examples:

Journal article

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

Journal supplement

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

Books and monographs

Individual author(s)

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

Editor

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

Chapter in a book

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

Article on the Internet

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

15. ***Letter of submission***

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

16. ***Acknowledgements***

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

REVIEW PROCESS

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

After all the submitted reviews have been considered by the editorial board, they are returned to the author(s) for checking and amendment. The amended manuscript may be resent for another revision to the same reviewers, depending on the nature of the reviewers' comments. Accepted manuscripts are not necessarily published in the order in which they are received. The views expressed are those of the author.

Manuscripts are not returned, and all printed contributions are owned by the Croatian Medical Association. The contents of *Liječnički vjesnik* may be reproduced providing the source is acknowledged in the form: "taken from Liječnički vjesnik".

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

Liječ Vjesn 2020;142:359–371
https://doi.org/10.26800/LV-142-11-12-54

Smjernice | Guidelines

Kliničke praktične smjernice za perioperacijsku i poslijeoperacijsku skrb o arterijsko-venskim fistulama i umetcima za hemodijalizu u odraslih Sažetak Europske najbolje bubrežne prakse*

Clinical Practice Guideline on peri- and postoperative care of arteriovenous fistulas and grafts for haemodialysis in adults Summary by European Renal Best Practice (ERBP)*

Maurizio Gallieni[1]✉, Markus Hollenbeck[2], Nicholas Inston[3], Mick Kumwenda[4], Steve Powell[5], Jan Tordoir[6], Julien Al Shakarchi[7], Paul Berger[8], Davide Bolignano[9,10], Deirdre Cassidy[11], Tze Yuan Chan[12], Annemieke Dhondt[13], Christiane Drechsler[10,14], Tevfik Ecder[15], Pietro Finocchiaro[16], Maria Haller[10,17], Jennifer Hanko[18], Sam Heye[19], Jose Ibeas[20], Tamara Jemcov[21], Stephanie Kershaw[22], Aurangzaib Khawaja[23], Laura Labriola[24], Carlo Lomonte[25], Marko Malovrh[26], Anna Marti i Monros[27], Shona Matthew[28], Damian McGrogan[7], Torsten Meyer[29], Sotirios Mikros[30], Ionut Nistor[10,31], Nils Planken[32], Ramon Roca-Tey[33], Rose Ross[34], Max Troxler[35], Sabine van der Veer[36], Raymond Vanholder[13], Frank Vermassen[13], Gunilla Welander[37], Teun Wilmink[38], Muguet Koobasi[10], Jonathan Fox[10,39], Wim Van Biesen[10,13], Evi Nagler[10,13] uime ERBP-ove Radne skupine za razvoj smjernica o krvožilnom pristupu

[1] ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano, Italija
[2] Knappschaftskrankenhaus Bottrop, Bottrop, Njemačka
[3] University Hospital Birmingham, Birmingham, Ujedinjeno Kraljevstvo
[4] Glan Clwyd Hospital, Denbighshire, Ujedinjeno Kraljevstvo
[5] Rutherford Diagnostics, Newport, Ujedinjeno Kraljevstvo
[6] Maastricht University Medical Centre, Maastricht, Nizozemska
[7] West Midlands deanery, Birmingham, Ujedinjeno Kraljevstvo
[8] Zilveren Kruis, Leiden, Nizozemska
[9] Institute of Clinical Physiology of the Italian National Council of Research, Reggio Calabria, Italija
[10] European Renal Best Practice, London, Ujedinjeno Kraljevstvo
[11] GE Healthcare, Chalfont St. Giles, Ujedinjeno Kraljevstvo
[12] Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, Ujedinjeno Kraljevstvo
[13] Ghent University Hospital, Gent, Belgija
[14] University of Würzburg, Würzburg, Njemačka
[15] Istanbul Bilim University School of Medicine, Istanbul, Turska
[16] GOM, Reggio Calabria, Italija
[17] Ordensklinikum Linz Elisabethinen, Linz, Austrija
[18] Belfast Health and Social Care Trust, Belfast, Ujedinjeno Kraljevstvo
[19] Jessa Hospital, Hasselt, Belgija
[20] Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Španjolska
[21] Klinički bolnički centar Zemun, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija
[22] Norfolk and Norwich University Hospital, Norfolk, Ujedinjeno Kraljevstvo
[23] Queen Elisabeth Hospital, University Hospitals Birmingham, West Midlands deanery, Birmingham, Ujedinjeno Kraljevstvo
[24] Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgija
[25] Miulli General Hospital, Acquaviva delle Fonti, Italija
[26] Medicinski center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija
[27] Hospital General Universitario, Valencija, Španjolska
[28] University of Dundee, Dundee, Ujedinjeno Kraljevstvo
[29] City Hospital Braunschweig, Braunschweig, Njemačka
[30] Thriassion General Hospital, Atena, Grčka
[31] University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Rumunjska
[32] Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, Nizozemska
[33] Hospital de Mollet, Fundació Sanitària Mollet, Barcelona, Španjolska
[34] Ninewells Hospital Scotland, Dundee, Ujedinjeno Kraljevstvo
[35] Leeds Teaching Hospitals Trust, Leeds, Ujedinjeno Kraljevstvo
[36] University of Manchester, Manchester, Ujedinjeno Kraljevstvo
[37] Centralsjukhuset Karlstad, Karlstad, Švedska
[38] Heart of England NHS foundation Trust, Birmingham, Ujedinjeno Kraljevstvo
[39] University of Glasgow, Glasgow, Ujedinjeno Kraljevstvo

Deskriptori
ZAVRŠNI STUPANJ KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI – liječenje; HEMODIJALIZA – metode; ARTERIJSKOVENSKI KIRURŠKI ŠANT – standardi; ENDOVASKULARNI ZAHVATI – metode, standardi; PERIOPERACIJSKA SKRB – standardi; POSLIJEOPERACIJSKA SKRB – standardi; VASKULARNA PROHODNOST; EUROPA; SMJERNICE

Descriptors
KIDNEY FAILURE, CHRONIC – therapy; RENAL DIALYSIS – methods; ARTERIOVENOUS SHUNTS, SURGICAL – standards; ENDOVASCULAR PROCEDURES – methods, standards; PERIOPERATIVE CARE – standards; POSTOPERATIVE CARE – standards; VASCULAR PATENCY; EUROPE; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC

* Prijevod smjernica:
Lada Zibar, Nikolina Bukal, Branislav Čingel, Melanija Kolarić, Ita Jelić Pranjić, Siniša Šafer, Tamara Knežević, Ines Bosnić, Vanja Ivković, Lana Gellineo, Ivan Neretljak, Klara Smolić uime Radne skupine za prijevod smjernica Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Maurizio Gallieni, https://orcid.org/0000-0002-2011-2160
ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano, Italija, e-pošta: Maurizio.Gallieni@unimi.it
Primljeno 8. srpnja 2020., prihvaćeno 20. srpnja 2020.

Uvod

Krvožilni pristup omogućuje hemodijalizu koja spašava život. Stoga je nužna dobra funkcija krvožilnog pristupa koja omogućuje prikladan krvni protok radi uklanjanja tvari koje se u uremiji zadržavaju u krvi bolesnika, uz istodobno sniženje rizika od sustavne infekcije na najmanju moguću mjeru. Godine 2007. Europske smjernice najbolje prakse (engl. *European Best Practice Guidelines* – EBPG), prethodnice trenutačne Europske najbolje bubrežne prakse (engl. *European Renal Best Practice* – ERBP), donijele su nacrt skupine preporuka – vodiča pri donošenju odluka o upućivanju na pregled radi krvožilnog pristupa, o procjeni i nadzoru izbora pristupa te o postupcima kod komplikacija.[1] Otad su se znatno razvili ne samo dokazi na kojima se temelje ove preporuke nego i procesi nastajanja smjernica.[2] Kao odgovor na to, ERBP je ažurirao prethodno djelo u suradnji s raznim stručnjacima iz tog područja uključujući i predstavnike Društva za krvožilni pristup (engl. *Vascular Access Society* – VAS), kirurge za krvožilni pristup, radiologe, medicinske sestre za dijalizu, znanstvenike, bolesnike i one koji se za njih brinu. Nastojanje da se pridržavaju sve strože metodike izrade smjernica nalagalo je određena odricanja u pogledu područja obuhvata ovih smjernica. Posljedično, one ne „pokrivaju" baš sve iste teme kao njihova prethodna verzija. Neka su područja zajednička, a neka su arhivirana da bi ustupila mjesto novim pitanjima kojima su prednost dali i pružatelji zdravstvene skrbi i oni za koje se skrbi. Odvojeno su objavljene pojedinosti postupka izbora djelokruga problematike koju su smjernice obuhvatile.[3]

Nastajanje ovih smjernica slijedilo je strog proces pregleda i procjene dokaza koji se temeljio na sustavnim pregledima rezultata kliničkih istraživanja te opservacijskih podataka gdje je to bilo potrebno. Strukturirani pristup slijedio je model sustava GRADE (hrv. stupanj), koji svakoj preporuci pripisuje stupanj s obzirom na sigurnost sveukupnih dokaza te snagu.[4] Gdje je to bilo primjereno skupina za izradu smjernica unijela je nestupnjevan savjet za kliničku praksu, a koji nije proistekao iz pregleda sustavnih dokaza.

Kliničke praktične smjernice iz 2019. godine specifično pokrivaju peritransplantacijske i poslijetransplantacijske aspekte arterijsko-venskih (AV) fistula i umetaka (graftova). Drugi dio, koji je bio u nastajanju kada su ove smjernice išle u tisak, pokrit će aspekte izbora krvožilnog pristupa, prijeoperacijske procjene krvnih žila i središnje venske katetere. Unatoč nedostatku dokaza velike sigurnosti za većinu područja krvožilnih pristupa, ERBP se posvetio izradi smjernica velike kakvoće, dajući smjernicu gdje god je moguće, a popis preporuka za istraživanje ondje gdje se nije moglo uputiti smjernicom. Nadamo se da će ove smjernice i one planirane pomoći stručnoj zajednici pri donošenju odluka o postupcima, postupnicima i skrbi vezanima s krvožilnim pristupima, pomoći bolesnicima i onima koji se za njih brinu da steknu uvid u problematiku te olakšati zajedničko donošenje odluka u tom području.

Prvo poglavlje

Medicinski postupci usmjereni na poboljšanje razvoja AV fistule

1. 1. Savjetujemo da se pri donošenju odluke o propisivanju aspirina, tiklopidina ili klopidogrela u odraslih sa završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti tijekom prvih dvaju mjeseci nakon kreiranja AV fistule, a samo radi poboljšanja njezina razvoja, odvagne između sprječavanja tromboze (ev. manje tromboza uz nabrojene lijekove) i nesigurnog učinka na razvoj fistule (ev. bolje uz nabrojene lijekove), s jedne strane, te, s druge strane, mogućnosti krvarenja (ev. češće uz nabrojene lijekove) (2C).

1. 2. Savjetujemo da se pri donošenju odluke o perioperacijskoj primjeni heparina u odraslih sa završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti tijekom kreiranja AV fistule odvagne između postizanja prohodnosti AV fistule mjesec dana nakon njezina kreiranja (ev. češće uz heparin), s jedne strane, i, s druge strane, znatno više komplikacija krvarenja (ev. češće uz heparin) (2C).

1. 3. Savjetujemo da se pri donošenju odluke o primjeni udaljene infracrvene terapije u odraslih sa završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti tijekom prvih triju mjeseci nakon kreiranja AV fistule odvagne između sprječavanja tromboze (ev. manje tromboza uz udaljenu infracrvenu terapiju) i nesigurnog učinka na razvoj fistule (ev. bolje uz udaljenu infracrvenu terapiju), s jedne strane, te, s druge strane, mogućnosti krvarenja (ev. češće uz udaljenu infracrvenu terapiju) (2C).

1. 4. Nema dovoljno randomiziranih kontroliranih istraživanja (engl. *Randomized controlled trial* – RCT) da bi se donijele preporuke za tikagrelor, prasugrel, dipiridamol, sulfinperazon, varfarin i druge oralne antikoagulantne lijekove, riblje ulje, statine, vonapanitazu, gliceriltrinitrat, iontoforeznu injekciju *Salviae miltiorrhizae* ili prednizolon, a radi poboljšanja razvoja AV fistule u odraslih sa završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti (-D).

Savjet za kliničku praksu:

- Ne treba prestati davati monoterapiju protutrombocitnim lijekom odraslim bolesnicima koji idu na kirurški zahvat kreiranja AV fistule.

Obrazloženje

Nađeno je sedam sustavnih preglednih članaka o randomiziranim kontroliranim istraživanjima (RCT) koja su procjenjivala korist i štetu od pojedinih dodatnih načina liječenja namijenjenih sveukupnom povećanju broja prohodnih AV fistula i AV umetaka.[5–11] Svi su ti pregledni članci ocijenjeni kao umjerene do velike kakvoće, AMSTAR-ovim bodovima od 8 do 10/11. Pregledni su članci uključivali istraživanja koja su mjerila kao ishod razvoj (sazrijevanje) AV fistula ili AV umetaka šest do 12 mjeseci nakon njihova kreiranja te ishod njihove prohodnosti nekoliko mjeseci poslije. Nažalost, metaanaliza nije razlikovala izvješća o ishodu razvoja (sazrijevanja) od ishoda prohodnosti AV fistula ili umetaka. Sljedeći odlomak opisuje prirodu i sadržaj uključenih sustavnih preglednih članaka prema kojima su odabrana relevantna randomizirana istraživanja. Skupina se usuglasila da u ovom poglavlju razmatra samo ona randomizirana kontrolirana istraživanja i metaanalize koji su mjerili prohodnost do i uključujući 12 tjedana nakon kreiranja AV pristupa. To je vrijeme prihvaćeno kao arbitrarno, tzv. *cut-off* vrijeme za razlikovanje razvoja od dugoročne prohodnosti. Razmatrana su samo ona izvješća koja su procjenjivala AV fistule.

Interpretiranje raspoloživih podataka o razvoju AV fistule izazovno je zbog različitih razloga. Većina istraživanja koja su procjenjivala protutrombocitne lijekove izvijestila je o krvožilnoj trombozi tijekom kratkog praćenja, a ne o uspješnom provođenju dijalize s pomoću tog pristupa. To je problematično jer smanjenje učestalosti tromboze AV fistula ne znači istodobno i poboljšanje njihova razvoja. Istina je da tromboza AV fistule isključuje uspješnu uporabu AV pristupa za dijalizu. Međutim, ako aktualno liječenje usmjereno na smanjenje agregacije trombocita i zgrušavanja ponajprije povisuje rizik od krvarenja, tada lokalni hematom može dovesti do trenutačnoga gubitka tog pristupa i prije nego je ikad uporabljen. Osim toga, tromboza pristupa može se liječiti endovaskularnim i kirurškim postupcima, dok protutrombocitni lijekovi imaju nesiguran učinak na smanjenje intervencija radi poboljšanja razvoja fistule.

Autori rabe različite definicije koncepta razvoja (sazrijevanja) AV fistule, što također čini interpretaciju podataka složenom. Neki istraživači pod razvojem (sazrijevanjem) smatraju ishod prije venepunkcije utemeljen na surogatnim biljezima kao što su promjer žile i protok krvi. Često se pritom zanemaruje hoće li fistula poslije biti uporabljena za dijalizu. Radna skupina za razvoj smjernica nije procijenila da bi poboljšanje razvoja fistule na temelju tih definicija prije venepunkcije bilo dovoljno obrazloženje za ovu preporuku.

Naposljetku, mnogi istraživači izvješćuju o primarno nepotpomognutoj prohodnosti nakon jedne godine i ne razlikuju fazu razvoja (sazrijevanja) fistule od dugoročne prohodnosti razvijene AV fistule. Budući da se štetni učinci liječenja mogu s vremenom mijenjati, razlike u primarnoj nepotpomognutoj prohodnosti mogu biti također nerazmjerne. Drugim riječima, koristi od procesa razvoja fistule mogu biti različite od onih razvijene AV fistule.

Radna skupina za izradu smjernica osjećala je da bi za preporuku intervencije trebalo pokazati da ona uspješno poboljšava uporabu AV pristupa. Procijenili smo da u nedostatku dokaza o pozitivnom učinku na uspješnu venepunkciju, dokaz o učinku na intermedijarne ishode kao što je tromboza AV fistule ne bi bio dovoljan da opravda takvu terapiju. No, umjesto da zauzme neutralno stajalište, skupina je radije naglasila postojeću ambivalentnost artikulirajući pitanja koja je morala odvagnuti pri donošenju odluke.

Nakon što su zacrtane početne preporuke skupina je odlučila dodati stajalište kojim savjetuje da se ne prekida već postojeće liječenje s pomoću protutrombocitnog lijeka uvedenoga zbog drugog razloga. Iako ovo poglavlje nije bilo izravno usmjereno da odgovori na ovo pitanje, osjećali smo da trenutačan dokaz koji podupire nastavak liječenja protutrombocitnim lijekom u odraslih što se podvrgavaju kirurškom zahvatu koji nije na srcu ipak ide u prilog koristi za razvoj fistule, premda nesigurnoj.[12]

Drugo poglavlje

Kirurške i endovaskularne intervencije radi poboljšanja razvoja AV fistule

2. 1. Savjetujemo primjenu regionalne blokadne anestezije umjesto lokalne anestezije za kreiranje AV fistule u odraslih sa završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti (2C).

2. 2. Nedovoljno je dokaza koji daju prednost kreiranju latero-terminalne anastomoze arterije i vene nasuprot latero-lateralnoj anastomozi arterije i vene u odraslih sa završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti (2C).

Obrazloženje

Nađena su dva sustavna pregledna članka[13,14] i šesnaest RCT-a koji su procjenjivali osam različitih intervencija.[15–30] Provedeni RCT-i pokazali su malu do srednju sigurnost. Međutim, nedostatak standardizacije u izvješću o rezultatima otežao je zaključivanje. Pet RTC-a pruža dokaze za blokadnu anesteziju u usporedbi s lokalnom anestezijom. Samo jedan RTC

smatra da postoji niski rizik od sustavne pogreške, a ostala četiri da postoji visok rizik od sustavne pogreške. Sva istraživanja potvrđuju prednost primjene regionalne blokadne anestezije, no bilo je nekoliko razmatranja koja su smanjila snagu preporuke. Prvo, rizik od sustavne pogreške u ovim istraživanjima općenito je bio visok, a rezultati su uglavnom bili ograničeni na surogatne ishode. Drugo, prelazak s lokalne anestezije na regionalnu blokadnu anesteziju mogao bi neželjeno komplicirati postupak, povisiti troškove i, možda, odgoditi početak zahvata. Treće, glavna prednost regionalne blokadne anestezije jest dilatacija vene, koja se može postići i na druge načine kao što su, primjerice, topli uvjeti okoline.

Za usporedbu LT (latero-terminalne) anastomoze arterije i vene nasuprot LL (latero-lateralnoj) anastomozi bila su tri RTC-a koja potvrđuju visok rizik od iskrivljenja (engl. *bias*), s dostupnim rezultatima nedovoljnima za preporuku jedne vrste anastomoze pred drugom, ali i podjednako nedovoljnima da upozore na njihovu jednaku vrijednost. Nađena su tri izvješća o usporedbi klipsa i šavova pri kreiranju AV fistule. Veličine uzoraka bile su malene, a istraživanja su imala važne nedostatke, ostavljajući znatnu neizvjesnost u prednosti jedne tehnike pred drugom. Uzimajući u obzir navedeno, razvojna skupina smatra da izbor tehnike treba prepustiti iskustvu i osobnim preferencijama kirurškog tima. Smatramo da bi preporuka više zbunila krajnjeg korisnika nego mu pomogla, tako da nije formulirana nikakva preporuka.

Skupina smatra da su druga istraživanja u najboljem slučaju preliminarna čime pružaju ograničene osnove za formuliranje preporuke. Stoga smo odlučili suzdržati se od davanja izjava u vezi s ligacijom vena, tehnikama šivanja, angioplastikom ili tehnikama kreiranja brahiobazilične AV fistule.

Savjeti za kliničku praksu:

- Odluku kako postupati s AV fistulom koja se ne razvija (ne sazrijeva) vjerojatno je najbolje donijeti ovisno o lokalnim mogućnostima, iskustvu i rezultatima.
- Ustanove bi vjerojatno imale koristi od stvaranja specijaliziranog tima za krvožilni pristup koji bi uključivao specijaliste iz više struka s kliničkim iskustvom u različitim tehnikama popravka AV fistula koje se ne razvijaju (ne sazrijevaju).

Treće poglavlje

Kirurške i endovaskularne intervencije na AV fistulama koje se ne razvijaju

3. 1. Smatramo da ne postoji dovoljno dokaza koji bi govorili u prilog otvorenom kirurškom zahvatu nasuprot endovaskularnoj intervenciji kao postupku izbora za popravak AV fistule koja se ne razvija (sazrijeva) u odraslih sa završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti (2D).

Obrazloženje

Nisu nađeni RCT-i koji uspoređuju prednosti ili nedostatke kirurškog ili radiološkog pristupa u liječenju i/ili usporedbe s rezultatima bez liječenja.

Nedavnom preglednom raščlambom koja je obuhvatila pretragu višestrukih baza podataka nađeno je 28 nerandomiziranih nekontroliranih istraživanja koja pokazuju kliničke rezultate jednogodišnje primarne i sekundarne prohodnosti nakon različitih kirurških i radioloških endovaskularnih postupaka.[31]

Dostupno je nekoliko kirurških i endovaskularnih zahvata koji pomažu da AV fistule koje se ne razvijaju (ne sazrijevaju) dostignu stanje da se mogu uspješno iskoristiti za hemodijalizu. Oba pristupa, kirurški i endovaskularni, postižu umjerenu primarnu prohodnost i prilično dobru sekundarnu prohodnost u godinu dana od kreiranja AV pristupa. Varijabilnost u ishodima za obje je skupine velika, vjerojatno zbog velikih razlika u proučavanoj populaciji, a i zbog razlika u stručnosti tima za krvožilni pristup. Negativna strana agresivnog nastojanja da se maksimalizira razvoj (sazrijevanje) AV fistule može biti produljena uporaba katetera jer se odgađa konstrukcija alternativnoga trajnog krvožilnog pristupa. Višestruki ponovni zahvati mogu opterećivati bolesnika i smanjiti kakvoću života u usporedbi s brzom konstrukcijom alternativnog pristupa ili postavljanjem trajnog katetera. Na mnoga od tih pitanja nemamo odgovor.

Također, podatci su ograničeni na primarnu i sekundarnu prohodnost u godinu dana od kreiranja AV pristupa i rijetko pružaju pravi uvid u dugotrajnost AV pristupa. AV fistule koje nalažu zahvat prije postizanja prikladne prohodnosti imaju kraće vrijeme sekundarne prohodnosti u odnosu prema AV fistulama koje su primarno funkcionalne. Ukupno preživljenje AV fistule naglašeno je lošije u bolesnika koji trebaju dva zahvata ili više njih za postizanje prohodnosti nego u onih kojima je potreban jedan ili nijedan zahvat. Dodatno, AV fistule koje su trebale više od jednog zahvata za postizanje prikladne prohodnosti trebaju i više intervencija da bi održale dugoročnu prohodnost nakon što se počnu rabiti za hemodijalizu.

Razumno je zaključiti da kliničko iskustvo i suradnja više struka u odsutnosti jasnih smjernica mogu biti i važniji nego u drugim područjima. Osnivanje i usavršavanje tima specijaliziranoga za krvožilni pristup može dati najbolje rezultate. Tim omogućuje članovima stjecanje iskustva s raznim postojećim tehnikama, kao i praćenje rezultata i komplikacija na lokalnoj razini. U nedostatku jasnih dokaza, koji bi dali prednosti jednom zahvatu pred ostalima ili čak poredbenih istraživanja koja procjenjuju negativne strane povezane s vrstom zahvata što pomaže razvoj AV fistule, strukturirani pristup može popraviti ishode.

Poredbena istraživanja kirurških i endovaskularnih zahvata rijetka su, retrospektivna i nekontrolirana za osnovna obilježja skupina koje mogu utjecati na izbor zahvata i ishode. S obzirom na dostupne podatke, skupina za izradu smjernica smatra da postojeći dokazi nisu dostatni za preporuku bilo kojeg pristupa.

Savjet za kliničku praksu:

- Aktivno uključivanje bolesnika u pripremu za hemodijalizu može poboljšati vještine samopomoći, zdravstvenu pismenost, a time i njegovu dobrobit.

Četvrto poglavlje

Postupci koje provodi bolesnik radi poboljšanja razvoja AV fistule

4. 1. Smatramo da standardizirani program vježba koji uključuje vježbe šaka – ruka može poboljšati razvoj (sazrijevanje) AV fistule u odraslih osoba sa završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti (2C).

4. 2. Ne postoji dovoljno dokaza koji bi upućivali na to da specifični programi vježba ili fizičkih intervencija unaprjeđuju razvoj (sazrijevanje) AV fistule u odraslih osoba sa završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti (-D).

Obrazloženje

Pronašli smo dva RCT-a koji uspoređuju različite vježbe šake što ih bolesnik sam izvodi.[32,33] Ni za jednu od intervencija nema pokazatelja da bi bila nadmoćnija od druge, ali podatci su bili oskudni, a istraživanja s visokim rizikom od sustavne pogreške. Nadalje, jedan je RCT uspoređivao strukturirane programe vježba u odnosu prema nevježbanju, a pruža i neke dokaze da bi takav program vježba mogao biti koristan.[34]

Smatramo da su ovi dokazi niske pouzdanosti s obzirom na rizik od sustavne pogreške i širokog intervala pouzdanosti zbog ograničene veličine uzorka. Što je još važnije, rezultati mjerenja bili su surogatne prirode, koristeći se kao temeljnim kriterijem kliničkim i ultrazvučnim nalazima radije negoli uspješnošću provođenja hemodijalize. Mjesec dana može biti prerano za završnu procjenu procesa razvoja (sazrijevanja) i podatci mogu biti različiti ako su AV fistule revidirane dva tjedna poslije.

Skupina za razvoj smjernica smatra da bi bilo manje vjerojatno da jednostavna vježba kao što je stisak šake može imati štetne posljedice, pod pretpostavkom da pacijenti čekaju dok se ne dogodi potpuno zacjeljivanje rane. Doista, kontrolna skupina „nevježbača" nije izvijestila ni o kakvim štetnim događajima. Unatoč ograničenjima u istraživanju, skupina za razvoj smjernica smatra da postoje neki pokazatelji koji govore u prilog tomu da bi strukturirani program vježba bio koristan i ne bi imao važne implikacije na resurse. Stoga, a budući da nije došlo do važnih štetnih događaja, podupiru primjenu takvih programa u poslijeoperacijskom razdoblju kreiranja AV fistule.

Jedno je istraživanje testiralo novi pneumatički uređaj, ali njegovi rezultati ponajprije su preliminarni, a proučavani su samo surogatni ishodi.

Savjet za kliničku praksu:

- Jednostavni zahvati AV pristupa uključuju oblikovanje nativne radiocefalične ili nativne brahiocefalične AV fistule, a složeni zahvati AV pristupa jesu oni koji ne spadaju u jednostavne.

Peto poglavlje

Perioperacijska antibiotička profilaksa radi sprječavanja infekcije AV fistule

5. 1. Preporučujemo prijeoperacijsku antibiotičku profilaksu pri postavljanju AV umetka (grafta) u odraslih sa završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti (1C).

5. 2. Savjetujemo prijeoperacijsku antibiotičku profilaksu kod kompliciranih zahvata AV pristupa u odraslih sa završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti (2D).

5. 3. Savjetujemo da se prijeoperacijska antibiotička profilaksa ne daje kod jednostavnih zahvata AV pristupa u odraslih sa završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti (2D).

Obrazloženje

Ne postoje randomizirana istraživanja podataka o perioperacijskoj antibiotičkoj profilaksi pri kreiranju AV fistule. Skupina za izradu smjernica osjećala je da se u nedostatku izravnih dokaza treba osloniti na ekstrapolaciju dokaza o antibiotičkoj profilaksi u sprječavanju infekcija kirurških mjesta općenito. Temeljili su se na pregledu dokaza koje je proveo Britanski nacionalni institut za izvrsnost zdravlja i njege (engl. *British National Institute for Health and Care Excellence*) u siječnju 2017. godine.[35] Postupak pregleda utvrdio je dokaze koji podupiru primjenu antibiotičke profilakse u bolesnika prije čistih kirurških zahvata što su uključivali ugradnju proteze ili usatka (implantata), a to se predominantno temelji na dokazima u prilog klinički znatnom smanjenju infekcija kirurškog mjesta u ovoj kategoriji. Znatno je manje dokaza kod čistih i jednostavnih zahvata, a jedno randomizirano istraživanje upozorilo je na dokaze u prilog nedostatku učinka. Radna skupina za izradu smjernica smatrala je da oblikovanje nativne fistule spada u „čiste" i kratke kirurške postupke ako se izvodi u čistim uvjetima. Stoga je odlučila da antibiotička profilaksa nije obvezatna u tim okolnostima.

Pri uporabi protetičkih materijala dva su RCT-a pružila dokaze male sigurnosti o klinički znatnom smanjenju infekcija kirurškog mjesta. Ovo je u skladu sa zaključcima pregleda dokaza koje je provedeno za smjernice NICE-a.[35] Nismo našli dokaze o prednosti uporabe određenih antibiotika u odnosu prema drugima u ovim okolnostima.

Skupina za izradu smjernica ocijenila je da se može razmotriti uporaba cefalosporina prve generacije, kao i vankomicina ili teikoplanina, ovisno o lokalnoj praksi i epidemiologiji rezistencije na meticilin.

Šesto poglavlje

Optimalno vrijeme za prvu venepunkciju arterijsko-venske fistule

Arterijsko-venska fistula

6. 1. U odraslih osoba kojima je potrebna hemodijaliza predlažemo da se AV fistule mogu punktirati četiri tjedna poslije kreiranja ako se kliničkim pregledom utvrdi da je fistula pogodna za punktiranje (2C).

6. 2. U odraslih osoba kojima je potrebna hemodijaliza ne preporučujemo punktiranje AV fistule prije nego što prođu dva tjedna od njezina kreiranja (1B).

6. 3. U odraslih osoba kojima je potrebna hemodijaliza ne preporučujemo punktiranje AV fistule između dva i četiri tjedna nakon njezina kreiranja, osim ako se time može izbjeći postavljanje središnjega venskog katetera za hemodijalizu (2C).

Arterijsko-venski umetci

6. 4. U odraslih osoba kojima je potrebna hemodijaliza, a imaju ugrađenu vrstu umetka (grafta) „za rano punktiranje", umetci se mogu punktirati čim cijeljenje rane to dopusti (1B).

6. 5. U odraslih osoba kojima je potrebna hemodijaliza, a imaju ugrađen umetak „standardnog tipa", ne preporučujemo punktiranje AV umetka prije nego što prođu dva tjedna od ugradnje, osim ako se time može izbjeći postavljanje središnjega venskog katetera za hemodijalizu (2B).

Savjeti za kliničku praksu:

U praksi se pogodnost za punktiranje utvrđuje kliničkim pregledom palpabilne vene i dobrim strujanjem krvi. Ako klinički pregled nije dovoljno uvjerljiv, tada ultrazvučno mjerenje protoka krvi može pomoći u odlučivanju treba li fistulu punktirati ili ne. Da bi se izbjegle komplikacije i smanjio broj neuspješnih punkcija, pomoć mogu biti ultrazvučno vođena punkcija, primjena jednoiglene (engl. *single-needle*) dijalize, sporija brzina krvne pumpe i primjena igala manjeg promjera (17 G), čime se može spriječiti oštećenje AV fistula koje se rano punktiraju. Cijeljenje rana odnosi se na cijeljenje tkiva oko umetka, a ne samo na incizijsko mjesto kroz koje je on ugrađen.

Obrazloženje

Nismo našli randomizirana kontrolirana istraživanja, nego samo opservacijska istraživanja koja procjenjuju učinak vremena prve punkcije na ishod AV fistula.[36–43] Nekoliko opservacijskih istraživanja dosljedno pokazuje da punktiranje AV fistule u roku od 14 dana nakon njezina kreiranja znatno povisuje – gotovo udvostručuje – rizik od neuspješne dijalize i/ili kasnijeg zatajenja AV fistule u usporedbi s punktiranjem AV fistula nakon 14 dana od dana kreiranja. Dokazi da se čeka još 14 dana manje su dojmljivi i nisu dosljedni. Osim toga, negativni učinci daljnjeg kašnjenja, odnosno potreba za hitnim postavljanjem središnjega venskog katetera, nikada nisu proučavani i mogu izjednačiti pozitivne učinke na dugovječnost fistule. U nedostatku ovih dokaza skupina za razvoj smjernica smatrala je da se izbjegavanju stavljanja katetera teži više nego dopuštanju daljnjih 14 dana za razvoj (sazrijevanje) AV fistule. Nema li potrebe za hitnom dijalizom, razumno je dopustiti dodatnih 14 dana za daljnji razvoj (sazrijevanje) AV fistule prije nego što ju se pokuša punktirati. To vrijedi i za one u kojih je već

učinjena hemodijaliza putem tuneliranoga središnjeg venskog katetera, osim ako postoji neki problem vezan uz kateter.

AV fistule s dobro palpabilnom venom i dobrim strujanjem u većine se bolesnika mogu uspješno punktirati već četiri tjedna nakon kreiranja. Pritom dodatna ultrazvučna mjerenja vjerojatno neće biti potrebna. U skladu s kliničkom praksom, ako je strujanje slabije, a AV fistula promjera > 4 do 5 mm ili protok krvi > 500 mL/min, to upućuje na to da je fistula sazrela i da može biti uspješno punktirana. Ako se ne osjeti strujanje, a AV fistula je promjera < 4 mm i protok krvi < 400 mL/min vrlo je sigurno da će AV fistula biti neuporabljiva bez intervencije. Iako su predložene druge tehnike za procjenu svojstava AV fistule, potrebna su daljnja istraživanja da bi se procijenila njihova dodatna vrijednost.

Jedan mali RCT i nekoliko opservacijskih istraživanja[37,41,45–48] pružaju dokaz umjerene sigurnosti da punktiranje AV umetka u roku od dva dana nakon ugradnje nema negativne posljedice za kratkoročan ili dugoročan ishod AV umetka, uključujući stopu infekcije. To je slučaj čak i sa standardnim umetcima od PTFE-a (politetrafluoretilen). Iako ne postoji porast stope komplikacija, rano punktiranje standardnih umetaka od PTFE-a nikada nije našlo svoj put u rutinskoj praksi diljem svijeta. Randomizirana kontrolirana istraživanja novih umetaka dizajniranih za rano punktiranje nisu dostupna. Jedno retrospektivno istraživanje nije pokazalo porast komplikacija kada je punktiranje takvog umetka učinjeno u prva 72 sata u usporedbi s punktiranjem nakon 3 tjedna. Kako to utječe na dodatnu korist od izbjegavanja postavljanja privremenog i tuneliranoga središnjeg venskog katetera nije jasno, ali može se očekivati da će dodatno preokrenuti ravnotežu između koristi i štete u prilog potpori ranom punktiranju kad je to potrebno.

Sedmo poglavlje

Nadzor nad arterijsko-venskom fistulom

Arterijsko-venske fistule

7. 1. Dokazi o tehničkom nadzoru uz kliničko praćenje funkcionalnosti AV fistule radi otkrivanja i preventivnog popravka hemodinamički znatne stenoze AV pristupa u odraslih nisu uvjerljivi pa su potrebna daljnja istraživanja (2C).

Arterijsko-venski umetci

7. 2. Ne preporučujemo tehnički nadzor uz kliničko praćenje funkcionalnosti AV umetka (grafta) radi otkrivanja i preventivnog popravka hemodinamički znatne stenoze AV pristupa u odraslih, osim u kontekstu kliničkih istraživanja (2C).

Obrazloženje

Da bi program probira bio uspješan, potrebna su dva važna elementa. Probirni test trebao bi biti uspješan u detekciji podležeće znatne stenoze AV pristupa, a potrebna su daljnja istraživanja i dokazi o utjecaju popravka stenoze na dugotrajnost AV pristupa.

Pri ocjenjivanju korisnosti i štetnosti preporuka radna je skupina najveću vrijednost dodijelila preživljenju bolesnika i trajnom gubitku pristupa.

Cochraneov sustavni pregled, koji je uključio 14 RCT-a, uporabljen je kao temelj dokaza koji su rabljeni u sastavljanju preporuke.[49] Dosad prikupljeni dokazi govore u prilog tvrdnji da tehnički nadzor i posljedični preventivni popravak stenoze arterijsko-venskog pristupa mogu neznatno sniziti rizik od trajnoga gubitka AV fistule. Također, čini se da je ovaj učinak, ako uopće postoji, manji za AV umetke. Učinak je neovisan o tehnici nadzora ili vrsti intervencije. Nadalje, postoje dokazi na razini umjerene kakvoće da čak i potencijalno rješiv gubitak pristupa vjerojatno nije znatno rjeđi uz preventivnu intervenciju, bez obzira na njezinu vrstu.

Čini se da je učinak tehničkog nadzora i preventivnog popravka za AV fistule veći od onoga cjelokupnoga, no potreban je oprez u tumačenju relativnih i apsolutnih veličina učinka dobivenih u tom sustavnom pregledu. Iako se vizualnim pregledom grafikona raspona pouzdanosti (engl. *forest plot*) čini da vrsta žilnog pristupa modificira učinak, nije bilo statističkog pokazatelja heterogenosti. Poopćavanje procjena učinaka pojedinih podskupina vjerojatno precjenjuje pravi učinak. Konzervativnija procjena rezultirala je ukupnim relativnim rizikom od 0,8 s pripadajućim rasponom pouzdanosti. Pripadajući apsolutni učinak znatno je ovisio o početnom riziku od gubitka žilnog pristupa u kontrolnoj skupini za koji se očekuje da je (prilično) viši u osoba koje su pod sumnjom da imaju stenozu pristupa nego u ostalih. Procjenom početnog rizika iz uključenih istraživanja, relativan učinak od 0,8 odgovara procijenjenom smanjenju gubitka od 5 AV fistula za svakih 100 bolesnika u probiru i procijenjenom smanjenju gubitka od 6 AV fistula za svakih 100 bolesnika kojima je izveden preventivan popravak stenoze godinu dana nakon kreiranja pristupa. Kad je riječ o trombozi AV fistule, postoje dokazi bolje kakvoće. Dokazi umjerene razine kakvoće pokazuju da nadzor i preventivan popravak snizuju rizik od razvoja tromboze AV fistule s relativnim rizikom od 0,5, koji odgovara procijenjenom apsolutnom smanjenju od 15 tromboza AV fistula za svakih 100 nadziranih bolesnika godinu dana nakon kreiranja pristupa i procijenjenom apsolutnom smanjenju od 23 tromboze AV fistula za svakih 100 bolesnika podvrgnutih preventivnom popravku dokumentirane stenoze. Oba smanjenja moraju biti sagledana s obzirom na povećan broj dijagnostičkih angiograma, što na kraju može

rezultirati nepromijenjenim brojem invazivnih postupaka. Vrijednost koju bolesnici pridaju planiranim intervencijama – u slučaju nadzora nasuprot hitnim intervencijama – pri trombozi pristupa može pomaknuti ravnotežu između primijećene koristi i štete. Može biti potreban veći broj katetera, no nejasan je učinak na stopu infekcija. Povećan broj zahtjeva za pojedine radiološke pretrage također može ograničiti izvedivost rutinskih programa nadzora. Zbog nejasnoća oko apsolutnog sniženja rizika od gubitka AV fistule, koji mora biti promatran s obzirom na povećan broj dijagnostičkih angiograma, radna skupina na kraju nije donijela preporuku koja se odnosi na tehnički nadzor AV fistula.

Nedavno je jedan RCT usporedio dvije strategije nadzora: „klasičan" ili nadzor prve generacije i „klasičan na temelju protoka krvi kroz AV pristup" ili nadzor druge generacije.[50] Dokazi umjerene razine kakvoće pokazali su da je nadzor na temelju protoka krvi kroz AV pristup rezultirao smanjenjem broja tromboza pristupa i napuštanjem uporabe AV fistule bez povećanja ukupnog broja intervencija.

Iako spomenuti rezultati ne pružaju izravan odgovor na pitanje, čini se da govore u prilog nadmoći nadzora na temelju protoka krvi kroz AV pristup pred klasičnim postupcima nadzora. Ipak, radna skupina u ovom trenutku smatra da su potrebna daljnja istraživanja prije donošenja preporuke.

Osmo poglavlje

Medicinski postupci usmjereni na dugoročnu prohodnost arterijsko-venske fistule

Arterijsko-venske fistule

8. 1. Savjetujemo da se pri donošenju odluke o primjeni ribljeg ulja u odraslih sa završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti tijekom godine dana nakon kreiranja AV fistule odvagne između poboljšane prohodnosti fistule poslije godinu dana i neutvrđenog rizika od krvarenja i ostalih nuspojava (2C).

8. 2. Savjetujemo da se primjena udaljene infracrvene terapije može razmotriti za dugoročno poboljšanje prohodnosti arterijsko-venske fistule u odraslih sa završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti (2C).

8. 3. Nema dovoljno RCT-a za donošenje preporuka da se aspirin, klopidogrel, tiklopidin, varfarin, sulfinpirazon, vonapanitaza, natrijev beraprost, kolekalciferol, statini, dipiridamol ili dipiridamol kombiniran s aspirinom daju za dugoročno održavanje prohodnosti AV fistule u odraslih sa završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti (-D).

Arterijsko-venski umetci

8. 4. Ne preporučuje se varfarin u kombinaciji s antitrombocitnim lijekovima i klopidogrel u kombinaciji s aspirinom u visokoj dozi za smanjenje učestalosti tromboze AV umetka (grafta) u odraslih sa završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti (1C).

8. 5. Savjetujemo da se pri donošenju odluke o primjeni ribljeg ulja u odraslih sa završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti tijekom godine dana nakon kreiranja AV umetka odvagne između poboljšane prohodnosti umetka poslije godinu dana i neutvrđenog rizika od krvarenja (2C).

8. 6. Nema dovoljno RCT-a za donošenje preporuka da se aspirin, klopidogrel, tiklopidin, varfarin, natrijev beraprost, statini, dipiridamol ili dipiridamol kombiniran s aspirinom daju za dugoročno održavanje prohodnosti AV umetka u odraslih sa završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti (-D).

Obrazloženje

Nađeno je pet sustavnih preglednih članaka o randomiziranim kontroliranim istraživanjima koja su procjenjivala korist i štetu od pojedinih dodatnih načina liječenja radi sveukupnog povećanja broja prohodnih AV fistula i AV umetaka. Svi su ti pregledni članci ocijenjeni kao umjerene do velike kakvoće, AMSTAR-ovim bodovima od 8 do 10/11.[5,6,9–11] Pregledni su članci uključivali istraživanja koja su mjerila kao ishod prohodnost AV fistula ili AV umetaka šest do 12 tjedana poslije njihova kreiranja, kao i ishode prohodnosti nakon nekoliko mjeseci. Skupina se usuglasila da za ovo poglavlje razmatra samo ona istraživanja koja su mjerila prohodnost nakon 12 tjedana kao arbitrarno, tzv. *cut-off* vrijeme za razlikovanje razvoja od dugoročne prohodnosti.

Skupina za izradu smjernica osjećala je da bi za preporuku intervencije trebalo pokazati da ona uspješno poboljšava uporabu AV pristupa. Procijenili smo da u nedostatku dokaza o pozitivnom učinku na uspješnu venepunkciju, dokaz o učinku na trombozu AV pristupa ne bi bio dovoljan da opravda takvu terapiju. Istina je da tromboza AV fistule isključuje uspješnu uporabu AV pristupa za dijalizu, ali smanjenje učestalosti tromboze AV fistula ne znači istodobno i poboljšanje u pogledu prohodnosti fistule. Ako ove intervencije, poglavito usmjerene smanjenju agregacije trombocita i zgrušavanja, povise rizik od krvarenja, tada lokalni hematom može uzrokovati nepopravljiv gubitak pristupa. S druge strane, tromboza pristupa može se liječiti endovaskularnim ili kirurškim postupcima, gdje se prohodnost održava ili vraća potpuno, ali vrlo je malen broj istraživanja pokazao pozitivne učinke spomenutih intervencija te su ti učinci rijetko potvrđeni od

neovisnih izvora. No, umjesto da zauzme neutralno stajalište, skupina je radije naglasila postojeću ambivalentnost artikulirajući pitanja koja je morala odvagnuti tijekom donošenja odluke.

Deveto poglavlje

Postupci venepunkcije arterijsko-venskih fistula

9. 1. Ne preporučujemo primjenu tzv. zonske tehnike (engl. *area*) za venepunkciju AV fistula u odraslih bolesnika koji se liječe hemodijalizom (2D).

9. 2. Preporučujemo primjenu tehnike „ljestava od užadi" (engl. *rope ladder*) ili „rupice za puce" (engl. *buttonhole*) za venepunkciju AV fistula u odraslih bolesnika koji se liječe hemodijalizom, a smatramo da odabir tehnike venepunkcije treba ovisiti o lokalnom iskustvu pojedinog središta i značajkama AV fistule (2D).

Savjet za kliničku praksu:

- Antiseptičke mjere i praktični aspekti venepunkcije važni su pri sniženju rizika od infekcije povezanoga s venepunkcijom koja je učinjena s pomoću tehnike „rupice za puce" (engl. *buttonhole*), dok se punkcija arterijsko-venskih umetaka izvodi gotovo jedino tehnikom „ljestava od užadi" (engl. *rope ladder*).

Obrazloženje

Nađena su tri sustavna pregleda literature,[51–53] uključujući pet RCT-a, koji su uspoređivali tehniku „rupice za puce" s „kontrolnom" venepunkcijom AV fistula.[54–59]

Učinak tehnike venepunkcije AV fistula na preživljenje bolesnika ili pristupa nije potpuno jasan. Podatci iz RCT-a malobrojni su i proturječni, a zaključivanje o ključnim ishodima tih istraživanja problematično je. Slično tomu, visokokvalitetni podatci o kakvoći života, koji bi mogli utjecati na donošenje odluke o optimalnoj tehnici, trenutačno ne postoje. Pretpostavka da tehnika „rupice za puce" uzrokuje manje boli pri venepunkciji nije potkrijepljena rezultatima RCT-a. Ipak, možda je uporaba lokalnog analgetika utjecala na objektivnu procjenu boli, a u većini istraživanja tehnika venepunkcije u kontrolnoj skupini nije bila dobro definirana.

Postoje dokazi da je tehnika „rupice za puce" povezana s povišenim rizikom od lokalnih i sustavnih infekcija u usporedbi s venepunkcijskom tehnikom „ljestava od užadi". Radna skupina za izradu smjernica smatrala je da je rizik djelomično promijenjen pravilnom primjenom antiseptičkih mjera. Dokazi male kakvoće iz dva istraživanja govore u prilog tomu da je venepunkcija tehnikom „rupice za puce" povezana s nižom stopom stvaranja aneurizma uz vjerojatno sličnu stopu prohodnosti.

Radna skupina smatra da ukupnost dokaza iz RCT-a nije dovoljna da bi se mogle dati jasne preporuke o nadmoći jedne od specifičnih tehnika venepunkcije. U nedostatku takvih dokaza radna skupina misli da bi preporuka trebala biti sastavljena od zaključaka velikog opservacijskog istraživanja s više od 7000 bolesnika koje bi pokazalo da je venepunkcija izvedena zonskom tehnikom povezana s kraćim preživljenjem AV fistule od onoga pri drugim dvjema venepunkcijskim tehnikama.[60]

Radna skupina smatra da je razumno preporučiti obje tehnike, i tehniku „ljestava od užadi" i onu „rupice za puce", ovisno o iskustvu pojedinog središta, značajkama AV fistule i sklonostima bolesnika. Često vrstu tehnike određuje dužina segmenta fistule pogodnoga za venepunkciju. Radna se skupina složila da će sva središta imati korist od održavanja barem minimalne razine iskustva s različitim tehnikama u okviru tima za krvožilni pristup.

Na temelju opservacijskih podataka jasno je da postoji velika varijabilnost u tome kako se različite tehnike rabe u kliničkoj praksi. Pojedini termin („rupica za puce", „ljestve od užadi", zonska venepunkcija) često podrazumijeva različite tehnike, što komplicira tumačenje dostupnih dokaza.

Zbog toga je radna skupina predložila da se provede program poboljšanja kakvoće kojim će se ishodi venepunkcije zabilježiti i analizirati u pravilnim razmacima.

Deseto poglavlje

Vrste igala za arterijsko-venske fistule

10. 1. Preporučujemo uporabu ili oštrih igala ili plastičnih kanila za venepunkciju AV fistula u odraslih liječenih hemodijalizom (2C).

10. 2. Preporučujemo uporabu tupih igala samo za venepunkciju AV fistula pomoću tehnike „rupice za puce" u odraslih liječenih hemodijalizom (1D).

Savjet za kliničku praksu:

- Program poboljšanja kakvoće bilježenja i praćenja vrste igala i tehnika venepunkcije, uz ishode AV pristupa, može pomoći pri praćenju kakvoće, usmjeravati na promjene u praksi venepunkcije ako je potrebno i poboljšati kakvoću brige o žilnom pristupu.
- AV umetci obično se punktiraju samo pomoću oštre čelične igle.

Obrazloženje

Tri su RCT-a vezana uz različite dizajne igala.[61–63] Tip igle koji se rabi za venepunkciju AV fistule ima vrlo neodređene učinke na preživljenje bolesnika i pristupa. Podatci iz RCT-a oskudni su, što otežava procjenu kritičnih ishoda. Slično tomu, visokopouzdani podatci o životnoj kakvoći, koji bi mogli utjecati na prosudbu pri donošenju odluka, trenutačno su nedostupni. Čini se da oštre čelične igle rjeđe rezultiraju neuspješnom venepunkcijom od onih tupih. Dodatno, korist od manje bolne venepunkcije tupom čeličnom iglom pomoću tehnike „rupice za puce" nije poduprta trenutačnim podatcima RCT-a. Nažalost, podatci su oskudni. Samo je jedno, vrlo malo istraživanje ispitalo oštre igle u venepunkciji AV fistula s pomoću tehnike „rupice za puce", a tehnika je bila izvorno opisana uz uporabu tupih igala – kako se ne bi ozlijedio kanulacijski put.[63]

Postoji samo jedno malo randomizirano istraživanje koje procjenjuje tvrdnju da uporaba sintetičkih materijala pri venepunkciji rezultira manjim oštećenjem žile u AV fistuli. Ipak, veličina uzorka bila je ograničavajući čimbenik pri donošenju odluke o prednosti jednog materijala pred drugim.[61]

Jedanaesto poglavlje

Optimalno vrijeme za intervenciju kod tromboze arterijsko-venske fistule

11. 1. Savjetujemo da se što prije pokuša izvesti trombektomija trombozirane AV fistule u odraslih pod optimalnim uvjetima i prije sljedeće hemodijalize (2D).

11. 2. Savjetujemo pokušaj trombektomije trombozirane arterijsko-venske fistule čak i pri odgodi zahvata od nekoliko dana ili tjedana (2D).

Obrazloženje

Ne postoje randomizirana kontrolirana istraživanja usporedbe štetnosti i koristi od ranije trombektomije trombozirane AV fistule ili kasnije. Postoje četiri retrospektivna istraživanja utjecaja vremena do intervencije na ishod AV fistule.[64–67] Sva su sadržavala vrlo znatan rizik od iskrivljenja zbog odabira sudionika, gubitka sudionika s vremenom i postizanja veličine uzorka koji će osigurati optimalne podatke. Ishodi AV fistula uglavnom su prikazani kao tehnička uspješnost, a nedostaju podatci o primarnoj i sekundarnoj prohodnosti.

Gubitak AV pristupa česta je i teška komplikacija koja dovodi do povećane uporabe privremenog katetera za dijalizu te kreiranja AV pristupa. Nakon mnogo godina i mnogih neuspjelih AV pristupa katkad to može dovesti do nemogućnosti provođenja hemodijalize. Tromboza je najčešći uzrok neuspjeha AV pristupa, a uspješna trombektomija može spasiti AV pristup od trajnog neuspjeha.

Mogli bismo pomisliti da će što prije izvedena intervencija (kirurška ili radiološka) rezultirati uspješnijim spašavanjem pristupa, jer odgoda dovodi do organizacije tromba i njegove fibroze. Zbog toga mnogi smatraju trombozu AV pristupa hitnim stanjem koje nalaže trenutačnu intervenciju. No, vrlo malo dokaza podupire tu tvrdnju. Ne postoje randomizirana istraživanja o učinku produljenja vremena do intervencije u nekome razumnom razdoblju na ishod AV pristupa. Opservacijski podatci ograničeni su i pod visokim rizikom od iskrivljenja.

Dodatno, možda postoje i biološki razlozi koji bi mogli osporiti postojeću paradigmu. Znamo da je akutna tromboza povezana s upalom žilne stijenke i endotelnom ozljedom, što je samo po sebi protrombogeno. Stoga je biološki moguće da odgodom intervencije možemo izbjeći brzi povrat tromboze nakon intervencije.

Također, preporuka za što bržu intervenciju može imati važne posljedice na pružanje usluga i zdravstvene resurse. U jednom od istraživanja glavni razlog odgode intervencije bio je nedostupnost interventnoga radiološkog tima.[65] Favoriziranje brze intervencije može dovesti i do lošijih rezultata ako intervenciju obavljaju manje iskusni operateri u suboptimalnim uvjetima tijekom dežurstava.

Na kraju, većina tromboza pristupa povezana je sa stenozom odljeva, što možda nije ni podložno kirurškom pristupu. Najbolje je simultano liječenje tromboze i stenoze prikladnim slikovnim postupcima.[68–71]

S obzirom na nejasno shvaćanje problema, čini se razumnim da se o vremenu intervencije odlučuje prema različitim čimbenicima koji uključuju hitnost funkcionalnoga dijaliznog pristupa i dostupnost optimalnih uvjeta za obavljanje najbolje moguće intervencije.

Iako postoji malo podataka koji podupiru što raniju intervenciju, oni postojeći podupiru intervenciju bez obzira na to kada se učini. Čak i nakon dva dana 70% intervencija tehnički je uspješno (s primarnom prohodnosti od 63% poslije 3 mjeseca). I nakon tjedan dana jedan od pet pristupa može biti spašen.[64,65] Ovo dovodi u pitanje opće stajalište da je kasnija intervencija uzaludna. Moderni mehanički uređaji za trombektomiju mogli bi biti još uspješniji u vraćanju prohodnosti nekoliko dana nakon tromboze.[72,73]

Dvanaesto poglavlje

Kirurške i endovaskularne intervencije kod tromboze arterijsko-venske fistule

12. 1. Predlažemo da se izbor između kirurške i endovaskularne intervencije temelji na stanju pacijenta i žilnog pristupa, kao i na lokalnoj stručnosti, jer nema dokaza da odabir jednog od pristupa poboljšava ishod (2B).

Obrazloženje

Dostupno je malo randomiziranih dokaza o ovoj problematici. Tri dostupna RCT-a dizajnirana su da bi vrednovala nadmoćnost i sigurnost specifičnih (endovaskularnih) tehnika i materijala, a ne radi usporedbe kirurških i endovaskularnih intervencija kod tromboze AV pristupa.[74–76] K tomu, nijedno istraživanje nije uspoređivalo dostupne terapijske pristupe u bolesnika s AV fistulama, nego su svi sudionici imali AV umetke. Naposljetku, na rezultate uspješnosti kirurških intervencija utječe iskrivljenje (engl. *bias*) ako se u sklopu kirurškog liječenja učini nova, proksimalnija AV fistula. Opservacijska istraživanja navode da trombektomija uz popratno liječenje podležećeg uzroka tromboze rezultira boljim ishodom od endovaskularnih intervencija.[77] Odgovarajuća usporedba bila bi suprotstavljanje kirurške trombektomije balonom (bez popravka anastomoze) endovaskularnoj intervenciji, no takvo istraživanje još nije provedeno. Heterogenost primijenjenih postupaka, raščlamba vrsta intervencija, komparatora i ishoda sprječava nas pri donošenju konačnih zaključaka ili preporuka u prilog jednom od navedenih terapijskih pristupa.

LITERATURA

1. *Tordoir J, Canaud B, Haage P i sur.* EBPG on Vascular Access. Nephrol Dial Transplant 2007;22(Supl. 2):ii88–117.
2. *Zoccali C, Abramowicz D, Cannata-Andia JB i sur.* European best practice quo vadis? From European best practice guidelines (EBPG) to European renal best practice (ERBP). Nephrol Dial Transplant 2008;23(7):2162–6.
3. *Van Der Veer SN, Haller MC, Pittens CACM i sur.* Setting priorities for optimizing vascular access decision making – An international survey of patients and clinicians. PLoS One 2015;10(7):e0128228.
4. *Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE i sur.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Brit Med J 2008;336(7650):924.
5. *Bashar K, Healy D, Browne LD i sur.* Role of far infra-red therapy in dialysis arterio-venous fistula maturation and survival: Systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 2014;9(8): e104931.
6. *Palmer SC, Di Micco L, Razavian M i sur.* Antiplatelet agents for chronic kidney disease. Cochrane Data Syst Rev 2013; (2):CD008834.
7. *Palmer SC, Di Micco L, Razavian M i sur.* Antiplatelet therapy to prevent hemodialysis vascular access failure: systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis 2013;61(1):112–22.
8. *Smith GE, Souroullos P, Cayton T i sur.* Systematic review and meta-analysis of systemic intraoperative anticoagulation during arteriovenous access formation for dialysis. J Vasc Access 2016;17(1):1–5.
9. *Tanner NC, Da Silva A.* Medical adjuvant treatment to increase patency of arteriovenous fistulae and grafts. Cochrane Dat Syst Rev 2015;2015(7):CD002786.
10. *Viecelli AK, Irish AB, Polkinghorne KR i sur.* Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation to prevent arteriovenous fistula and graft failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Kidney Dis 2018; 72(1):50–61.
11. *Wan Q, Yang S, Li L i sur.* Effects of far infrared therapy on arteriovenous fistulas in hemodialysis patients: a meta-analysis. Ren Fail 2017;39(1):613–22.
12. *Lewis SR, Pritchard MW, Schofield-Robinson OJ i sur.* Continuation versus discontinuation of antiplatelet therapy for bleeding and ischaemic events in adults undergoing noncardiac surgery. Cochrane Data Syst Rev 2018;7(7):CD012584.
13. *Bashar K, Medani M, Bashar H i sur.* End-To-Side versus Side-To-Side Anastomosis in Upper Limb Arteriovenous Fistula for Dialysis Access: A Systematic Review and a Meta-Analysis. Ann Vasc Surg 2018;47:43–53.
14. *Ismail A, Abushouk AI, Bekhet AH i sur.* Regional versus local anesthesia for arteriovenous fistula creation in end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. J Vasc Access 2017;18(3):177–84.
15. *Aitken E, Jackson A, Kearns R i sur.* Effect of regional versus local anaesthesia on outcome after arteriovenous fistula creation: a randomised controlled trial. Lancet 2016;388(10049): 1067–74.
16. *Beigi AA, Masoudpour H, Alavi M.* The effect of ligation of the distal vein in snuff-box arteriovenous fistula. Saudi J Kidney Dis Transpl 2009;20(6):1110–4.
17. *Kakkos SK, Tsolakis IA, Papadoulas SI i sur.* Randomized controlled trial comparing primary and staged basilic vein transposition. Front Surg 2015;2:14.
18. *Khan MW, Khan MM, Qadir I i sur.* Comparative study of efficacy of end-to-side with side-to-side arteriovenous fistula in patients on hemodialysis. Pakistan J Med Health Sci 2015;9 (1):235–8.
19. *Laskar M, Cornu E, Leman A i sur.* Anastomosis of small caliber vessels. Comparison between continuous or interrupted suture. Presse Med 1988;17(22):1152–3.
20. *Meena S, Arya V, Sen I i sur.* Ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus anaesthesia improves arteriovenous fistula flow characteristics in end-stage renal disease patients. South Afr J Anaesth Analg 2015;21(5):12–5.
21. *Mozaffar M, Fallah M, Lotfollahzadeh S i sur.* Comparison of efficacy of side to side versus end to side arteriovenous fistulae formation in chronic renal failure as a permanent hemodialysis access. Nephrourol Mon 2013;5(3):827–30.
22. *Sahin L, Gul R, Mizrak A i sur.* Ultrasound-guided infraclavicular brachial plexus block enhances postoperative blood flow in arteriovenous fistulas. J Vasc Surg 2011;54(3):749–53.
23. *Schild AF, Raines J.* Preliminary prospective randomized experience with vascular clips in the creation of arteriovenous fistulae for hemodialysis. Am J Surg 1999;178(1):33–7.

24. *Shoshiashvili V, Tataradze A, Beglarishvili L i sur.* Influence of type of anesthesia on hemodynamic parameters and outcome of dialysis arteriovenous fistula operations. Georgian Med News 2015;(249):20–7.
25. *Thomsen M, Bengtsson M, Lassvik C i sur.* Adjuvant intravenous sympathetic block with guanethidine in construction of arteriovenous fistulas for blood access. Acta Chir Scand 1983;149(2):141–5.
26. *Veroux P, Giaquinta A, Tallarita T i sur.* Primary balloon angioplasty of small (<2 mm) cephalic veins improves primary patency of arteriovenous fistulae and decreases reintervention rates. J Vasc Surg 2013;57(1):131–6.
27. *Walker S.* U Clips for arteriovenous anastomosis: a pilot, randomized study. ANZ J Surg 2012;82(9):630–2.
28. *Wedgwood KR, Wiggins PA, Guillou PJ.* A prospective study of end-to-side vs. side-to-side arteriovenous fistulas for haemodialysis. Brit J Surg 1984;71(8):640–2.
29. *Yildirim V, Doganci S, Yanarates O i sur.* Does preemptive stellate ganglion blockage increase the patency of radiocephalic arteriovenous fistula? Scand Cardiovasc J 2006;40(6): 380–4.
30. *Zeebregts CJ, van den Dungen JJ, van Det RJ i sur.* Randomized clinical trial of continuous sutures or non-penetrating clips for radiocephalic arteriovenous fistula. Brit J Surg 2004;91 (11):1438–42.
31. *Tordoir JHM, Zonnebeld N, van Loon MM i sur.* Surgical and endovascular intervention for dialysis access maturation failure during and after arteriovenous fistula surgery: review of the evidence. Eur J Vasc Endovasc Surg 2018;55(2):240–8.
32. *Kong S, Lee KS, Kim J i sur.* The effect of two different hand exercises on grip strength, forearm circumference, and vascular maturation in patients who underwent arteriovenous fistula surgery. Ann Rehab Med 2014;38(5):648–57.
33. *Salimi F, Majd NG, Moradi M i sur.* Assessment of effects of upper extremity exercise with arm tourniquet on maturity of arteriovenous fistula in hemodialysis patients. J Vasc Access 2013;14(3):239–44.
34. *Fontseré N, Mestres G, Yugueros X i sur.* Effect of a postoperative exercise program on arteriovenous fistula maturation: a randomized controlled trial. Hemodial Int 2016;20(2): 306–14.
35. *National Institute for Health and Care Excellence.* Surgical site infections: prevention and treatment (NICE Guideline CG74). Dostupno na: https://www.nice.org.uk/guidance/ng125/resources/surgical-site-infections-prevention-and-treatment-pdf-66141660564421. Pristupljeno: 28. 12. 2020.
36. *Allon M, Imrey PB, Cheung AK i sur.* Relationships Between Clinical Processes and Arteriovenous Fistula Cannulation and Maturation: A Multicenter Prospective Cohort Study. Am J Kidney Dis 2018;71(5):677–89.
37. *Culp K, Flanigan M, Taylor L i sur.* Vascular access thrombosis in new hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1995;26 (2):341–6.
38. *Medkouri G, Aghai R, Anabi A i sur.* Analysis of vascular access in hemodialysis patients: a report from a dialysis unit in Casablanca. Saudi J Kidney Dis Transpl 2006;17(4):516–20.
39. *Ravani P, Brunori G, Mandolfo S i sur.* Cardiovascular Comorbidity and Late Referral Impact Arteriovenous Fistula Survival: A Prospective Multicenter Study. J Am Soc Nephrol 2004;15(1):204–9.
40. *Rayner HC, Pisoni RL, Gillespie BW i sur.* Creation, cannulation and survival of arteriovenous fistulae: Data from the dialysis outcomes and practice patterns study. Kidney Int 2003;63(1):323–30.
41. *Saran R, Dykstra DM, Pisoni RL i sur.* Timing of first cannulation and vascular access failure in haemodialysis: an analysis of practice patterns at dialysis facilities in the DOPPS. Nephrol Dial Transplant 2004;19(9):2334–40.
42. *Wilmink T, Hollingworth L, Stevenson T i sur.* Is early cannulation of an arteriovenous fistula associated with early failure of the fistula? J Vasc Access 2017;18(Supl. 1):92–7.
43. *Wilmink T, Powers S, Hollingworth L i sur.* Effect of first cannulation time and dialysis machine blood flows on survival of arteriovenous fistulas. Nephrol Dial Transplant 2018;33(5): 841–6.
44. *Sottiurai VS, Stephens A, Champagne L i sur.* Comparative results of early and delayed cannulation of arteriovenous graft in haemodialysis. Eur J Vasc Endovasc Surg 1997;13(2): 139–41.
45. *Dawidson IJ, Ar'Rajab A, Melone LD i sur.* Early use of the Gore-Tex Stretch Graft. Blood Purif 1996;14(5):337–44.
46. *Feldman L, Shani M, Mursi J i sur.* Effect of timing of the first cannulation on survival of arteriovenous hemodialysis grafts. Ther Apher Dial 2013;17(1):60–4.
47. *Glickman MH, Burgess J, Cull D i sur.* Prospective multicenter study with a 1-year analysis of a new vascular graft used for early cannulation in patients undergoing hemodialysis. J Vasc Surg 2015;62(2):434–41.
48. *Hakaim AG, Scott TE.* Durability of early prosthetic dialysis graft cannulation: results of a prospective, nonrandomized clinical trial. J Vasc Surg 1997;25(6):1002–5; discussion 1005–6.
49. *Ravani P, Quinn RR, Oliver MJ i sur.* Pre-emptive correction for haemodialysis arteriovenous access stenosis. Cochrane Data Syst Rev 2016;2016(1):CD010709.
50. *Aragoncillo I, Abad S, Caldes S i sur.* Adding access blood flow surveillance reduces thrombosis and improves arteriovenous fistula patency: a randomized controlled trial. J Vasc Access 2017;18(4):352–8.
51. *Grudzinski A, Mendelssohn D, Pierratos A, Nesrallah G.* A systematic review of buttonhole cannulation practices and outcomes. Semin Dial 2013;26(4):465–75.
52. *Muir CA, Kotwal SS, Hawley CM i sur.* Buttonhole cannulation and clinical outcomes in a home hemodialysis cohort and systematic review. Clin J Am Soc Nephrol 2014;9(1):110–9.
53. *Wong B, Muneer M, Wiebe N i sur.* Buttonhole versus rope-ladder cannulation of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a systematic review. Am J Kidney Dis 2014;64(6):918–36.
54. *Chow J, Rayment G, San Miguel S i sur.* A randomised controlled trial of buttonhole cannulation for the prevention of fistula access complications. J Ren Care 2011;37(2):85–93.
55. *MacRae J, Ahmed S, Atkar R i sur.* A randomized trial comparing buttonhole with rope ladder needling in conventional hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7(10):1632–8.
56. *MacRae J, Ahmed S, Hemmelgarn B.* Arteriovenous fistula survival and needling technique: long-term results from a randomized buttonhole trial. Am J Kidney Dis 2014;63(4): 636–42.
57. *Struthers J, Allan A, Peel R i sur.* Buttonhole needling of ateriovenous fistulae: a randomized controlled trial. Am Soc Art Int Org J 2010;56(4):319–22.
58. *Toma S, Shinzato T, Fukui H i sur.* A timesaving method to create a fixed puncture route for the buttonhole technique. Nephrol Dial Transplant 2003;18(10):2118–21.
59. *Vaux E, King J, Lloyd S i sur.* Effect of buttonhole cannulation with a polycarbonate PEG on in-center hemodialysis fistula

outcomes: a randomized controlled trial. Am J Kidney Dis 2013;62(1):81–8.

60. *Parisotto MT, Schoder VU, Miriunis C i sur.* Cannulation technique influences arteriovenous fistula and graft survival. Kidney Int 2014;86(4):790–7.
61. *Marticorena RM, Dacouris N, Donnelly SM.* Randomized pilot study to compare metal needles versus plastic cannulae in the development of complications in hemodialysis access. J Vasc Access 2018;19(3):272–82.
62. *Moore J, Jarvis E.* Comparison of large-gauge hollow-bore haemodialysis access needles: a randomised controlled trial. Nephrology 2015;20(53):60–89.
63. *Morselli C, Chiari P, Aliberti T i sur.* Sharp versus blunt dialysis needle use with buttonhole method: Open randomised trial. J Ren Care 2015;41(4):213–21.
64. *Diskin CJ, Stokes TJ, Panus LW, Thomas J, Lock S.* The importance of timing of surgery for hemodialysis vascular access thrombectomy. Nephron 1997;75(2):233–7.
65. *El-Damanawi R, Kershaw S, Campbell G i sur.* Successful restoration of arteriovenous dialysis access patency after late intervention. Clin Kidney J 2015;8(1):82–6.
66. *Graor RA, Risius B, Denny KM i sur.* Local thrombolysis in the treatment of thrombosed arteries, bypass grafts, and arteriovenous fistulas. J Vasc Surg 1985;2(3):406–14.
67. *Sadaghianloo N, Jean-Baptiste E, Gaid H i sur.* Early surgical thrombectomy improves salvage of thrombosed vascular accesses. J Vasc Surg 2014;59(5):1377–84.e1–2.
68. *Beathard GA.* Percutaneous transvenous angioplasty in the treatment of vascular access stenosis. Kidney Int 1992;42 (6):1390–7.
69. *Cohen MA, Kumpe DA, Durham JD i sur.* Improved treatment of thrombosed hemodialysis access sites with thrombolysis and angioplasty. Kidney Int 1994;46(5):1375–80.
70. *Kanterman RY, Vesely TM, Pilgram TK i sur.* Dialysis access grafts: anatomic location of venous stenosis and results of angioplasty. Radiology 1995;195(1):135–9.
71. *Trerotola SO, Vesely TM, Lund GB i sur.* Treatment of thrombosed hemodialysis access grafts: Arrow-Trerotola percutaneous thrombolytic device versus pulse-spray thrombolysis. Arrow-Trerotola Percutaneous Thrombolytic Device Clinical Trial. Radiology 1998;206(2):403–14.
72. *Maleux G, De Coster B, Laenen A i sur.* Percutaneous rheolytic thrombectomy of thrombosed autogenous dialysis fistulas: technical results, clinical outcome, and factors influencing patency. J Endovasc Ther 2015;22(1):80–6.
73. *Marcelin C, D'Souza S, Le Bras Y i sur.* Mechanical Thrombectomy in Acute Thrombosis of Dialysis Arteriovenous Fistulae and Grafts Using a Vacuum- Assisted Thrombectomy Catheter: A Multicenter Study. J Vasc Intervent Radiol 2018;29 (7):993–7.
74. *Barth KH, Gosnell MR, Palestrant AM i sur.* Hydrodynamic thrombectomy system versus pulse-spray thrombolysis for thrombosed hemodialysis grafts: a multicenter prospective randomized comparison. Radiology 2000;217(3):678–84.
75. *Uflacker R, Rajagopalan P, Selby J i sur.* Thrombosed dialysis access grafts: randomized comparison of the Amplatz thrombectomy device and surgical thromboembolectomy. Eur Radiol 2004;14(11):2009–14.
76. *Vogel PM, Bansal V, Marshall MW.* Thrombosed hemodialysis grafts: lyse and wait with tissue plasminogen activator or urokinase compared to mechanical thrombolysis with the Arrow-Trerotola percutaneous thrombolytic device. J Vasc Int Radiol 2001;12(10):1157–65.
77. *Lambert G, Freedman J, Jaffe S i sur.* Comparison of surgical and radiological interventions for thrombosed arteriovenous access. J Vasc Access 2018;19(6):555–60.

Liječ Vjesn 2020;142:372–376
https://doi.org/10.26800/LV-142-11-12-55

Izvorni rad | Original article

Eltrombopag u liječenju aplastične anemije u Hrvatskoj – KROHEM-ova studija

Eltrombopag in the treatment of aplastic anemia in Croatia – a CROHEM study

Dražen Pulanić[1,2]✉, Ena Ranković[1], Ivan Krečak[3], Viktor Blaslov[4], Marijo Vodanović[1], Ana Boban[1,2], Velka Gverić-Krečak[3], Marinka Jakić-Bubalo[4], Lana Desnica[1], Zinaida Perić[1,2], Toni Valković[5], Ranka Serventi-Seiwerth[1], Silva Zupančić Šalek[1,6], Igor Aurer[1,2]

[1] Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu
[3] Odjel za hematologiju, Opća bolnica Šibenik
[4] Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Split
[5] Zavod za hematologiju, Klinika za internu medicinu Kliničkoga bolničkog centra Rijeka i Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
[6] Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Deskriptori
APLASTIČNA ANEMIA – farmakoterapija;
TROMBOPOETINSKI RECEPTORI – agonisti;
BENZOATI – doziranje, terapijska uporaba;
HIDRAZINI – doziranje, terapijska uporaba;
PIRAZOLI – doziranje, terapijska uporaba;
ISHOD LIJEČENJA; HRVATSKA

Descriptors
ANEMIA, APLASTIC – drug therapy;
RECEPTORS, THROMBOPOIETIN – agonists;
BENZOATES – administration and dosage, therapeutic use; HYDRAZINES – administration and dosage, therapeutic use; PYRAZOLES – administration and dosage, therapeutic use;
TREATMENT OUTCOME; CROATIA

SAŽETAK. *Cilj istraživanja:* Cilj je ovog rada prikaz prvih hrvatskih iskustava pri primjeni eltrombopaga (peroralnog agonista trombopoetinskih receptora), nove opcije u liječenju aplastične anemije (AA). *Ispitanici i metode:* U ovu retrospektivnu analizu uključeni su odrasli bolesnici sa stečenom AA, liječeni eltrombopagom u hrvatskim hematološkim centrima. *Rezultati:* Od 2015. do 2019. eltrombopagom je liječeno 13-ero bolesnika s AA (9 žena (69%), medijan dobi 59 (26 – 79) godina): 6-ero ih je imalo tešku aplastičnu anemiju, 6-ero vrlo tešku, a 1 paroksizmalnu noćnu hemoglobinuriju s fenotipom teške AA. Svi su primili eltrombopag nakon prethodne, najmanje jedne linije terapije, i to ili kao monoterapiju ili u kombinaciji s ciklosporinom s niskom dozom metilprednizolona ili bez nje. Hematološki odgovor postiglo je 7-ero (54%) bolesnika: kompletnu remisiju njih četvero, parcijalnu remisiju dvoje, minimalan odgovor jedna bolesnica, a 6-ero (46%) bolesnika bilo je refraktorno. Medijan trajanja primjene eltrombopaga bio je 4 mjeseca (1,5 – 40 mjeseci). Primijenjena srednja doza eltrombopaga bila je 150 mg na dan, a opisane nuspojave bile su u skladu s poznatim podatcima o sigurnosti lijeka. Medijan praćenja iznosio je 16 (2 – 48) mjeseci, a u tom je razdoblju 69% bolesnika i dalje živo. U bolesnice, koja je postigla minimalan odgovor, nakon 8 mjeseci liječenja nastao je relaps AA i razvila se nova citogenska promjena (trisomija 8). Četiri su bolesnika umrla 7 (1 – 12) mjeseci poslije prekida terapije eltrombopagom, i to zbog komorbiditeta i infekcija. *Zaključak:* Prikazani podatci iz rutinskoga kliničkog rada hrvatskih hematoloških centara potvrđuju da je eltrombopag zanimljiva nova opcija liječenja odraslih bolesnika sa stečenom teškom AA, posebno onih koji su refraktorni na prethodnu imunosupresivnu terapiju i/ili nisu prikladni za transplantaciju alogenih krvotvornih matičnih stanica.

SUMMARY. *Aim:* The aim of this study was to present the first Croatian experience with eltrombopag (a peroral thrombopoietin receptor agonist) as the novel treatment option for aplastic anemia (AA). *Patients and Methods:* This was a retrospective analysis on the use of eltrombopag for adult patients with acquired AA among Croatian hematology centers. *Results:* Between 2015 and 2019, thirteen adult patients (nine female (69%), median age 59 (26-79) years) with acquired AA were treated with eltrombopag: six of them had severe AA, six very severe AA, and one had paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with severe AA fenotype. All patients received eltrombopag after at least one previous line of treatment, either as a monotherapy or in combination with cyclosporine +/- low dose methylprednisolone. Hematological response was achieved in seven (54%) patients: complete remission in four, partial remission in two, and minimal response in one patient, while six (46%) patients were refractory. Median duration of eltrombopag administration was four (1,5-40) months. Median dose of eltrombopag was 150 mg per day and adverse events were consistent with the known safety data of the drug. Sixty-nine percent of the patients were still alive at a median follow up of 16 (2-48) months. One patient who achieved minimal response relapsed after eight months of treatment and developed new cytogenetic change (trisomy 8). Four patients died, seven (1-12) months after discontinuation of eltrombopag therapy, due to comorbidities and infections. *Conclusion:* Presented data from Croatian hematology centers in the real-world setting confirm that eltrombopag is an interesting new modality to treat adult patients with acquired severe AA, especially for those who are refractory to prior immunosuppressive therapy and/or unsuitable for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Dražen Pulanić, dr. med.,
https://orcid.org/0000-0002-1177-8921
Odjel za hemostazu i trombozu
te benigne bolesti krvotvornog sustava,
Zavod za hematologiju,
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb
i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb;
e-pošta: drazen.pulanic@kbc-zagreb.hr

Primljeno 3. srpnja 2020.,
prihvaćeno 12. listopada 2020.

Aplastična anemija (skr. AA) bolest je koja zahvaća multipotentne matične krvotvorne stanice u koštanoj srži, zbog čega nastaje hipocelularna ili acelularna koštana srž, što rezultira pancitopenijom u perifernoj krvi.[1–4] Riječ je o rijetkoj bolesti s incidencijom od 2 do 5 oboljelih na milijun osoba na godinu.[1–4] Većinom je AA stečena bolest, dok rijetko nastaje kao posljedica nasljednog poremećaja poput Fanconijeve anemije. Stečena AA najčešće je idiopatska, no može biti i sekundarna, uzrokovana virusnim infekcijama, lijekovima, metaboličkim ili autoimunosnim poremećajima. U patofiziologiji stečene AA najvažniji su autoreaktivni T-limfociti, aktivirani toksičnom noksom, koji zatim suprimiraju ili uništavaju ishodišne matične krvotvorne stanice u koštanoj srži.[1–4] Klinički simptomi AA posljedica su citopenije periferne krvi. Uz blaže do izražene simptome hemoragijske dijateze zbog trombocitopenije prisutni su i simptomi anemije (umor, slabost, blijeda koža, zaduha…) i/ili neutropenije (ponavljane infekcije). *Teška* AA definira se hipocelularnošću koštane srži (celularnost manja od 25% ili celularnost od 25 do 50% s manje od 30% krvotvornih stanica u bioptatu koštane srži) i citopenijom u perifernoj krvi s barem dva od ova tri obilježja: a) manje od 20×10^9/L retikulocita, b) manje od $0{,}5 \times 10^9$/L neutrofilnih granulocita i c) manje od 20×10^9/L trombocita. *Vrlo teška* AA ima manje od $0{,}2 \times 10^9$/L neutrofilnih granulocita, uz ostale kriterije kao i *teška* AA. *Neteška* AA ne ispunjava kriterije ni za *tešku* niti za *vrlo tešku* aplastičnu anemiju uz hipocelularnost koštane srži.[1–4]

Strategija liječenja AA ovisi o težini bolesti i dobi bolesnika. Također, potrebno je liječiti potencijalno reverzibilni uzrok aplazije u sekundarnoj stečenoj AA. Za sve bolesnike važna je potporna terapija (transfuzijsko liječenje, profilaksa i liječenje infekcija).[1–4] Najučinkovitija metoda liječenja *teške* i *vrlo teške* AA jest transplantacija alogenih krvotvornih matičnih stanica (skr. aloTKMS). AloTKMS od srodnog donora s identičnim HLA-om prva je linija liječenja AA u bolesnika mlađih od 40 godina,[1–4] a, prema nekim radovima, i onih do 50 godina.[5,6] Za starije bolesnike aloTKMS metoda je izbora nakon neuspjeha liječenja imunosupresivnom terapijom (ako su podobni za takav način liječenja).[1–4] U starijih bolesnika i onih koji nisu kandidati za aloTKMS ili nemaju odgovarajućeg donora primjenjuje se imunosupresivna terapija (skr. IST) kombinacijom antitimocitnoga globulina (skr. ATG) i ciklosporina (skr. CSP).[1–4] Terapijski odgovor na standardni IST kreće se između 60 do 70%, međutim, u oko 35% bolesnika koji su inicijalno odgovorili na IST dolazi do povrata bolesti.[1–4] Stari bolesnici s teškim komorbiditetima nisu podobni za agresivnu terapiju (ni za aloTKMS niti za intenzivan IST), nego mogu imati zadovoljavajuću kvalitetu života samo uz potpornu terapiju.

Nova terapijska opcija pri liječenju AA jest eltrombopag, oralni agonist trombopoetinskog receptora, inicijalno odobren za liječenje imunosne trombocitopenije (skr. ITP). Novija su istraživanja pokazala da je učinkovit i u liječenju *teške* AA.[7–8] Eltrombopag potiče krvotvorni odgovor u sve tri loze u bolesnika s refraktornom *teškom* AA.[7] Veže se za trombopoetinski receptor c-MPL, izražen na krvotvornim matičnim stanicama, dovodeći do njihove proliferacije i ekspanzije, a možda ima i imunomodulatorne učinke. Rezultati kliničke studije faze II u bolesnika s refraktornom *teškom* AA pokazali su odgovor u 40% bolesnika na monoterapiju eltrombopagom,[7–8] što je dovelo do odobrenja tog lijeka za liječenje relapsno refraktorne *teške* AA u SAD-u (engl. *Food and Drug Administration* – skr. FDA) i Europi (engl. *European Medicines Agency* – skr. EMA).[9] Dodavanje eltrombopaga standardnom IST-u u prvoj liniji liječenja teške AA povezano je s višom stopom hematološkog odgovora nakon šest mjeseci u usporedbi s povijesnim kontrolama.[10] Eltrombopag je, prema sažetku opisa svojstava lijeka odobrenom od EMA-e, indiciran u odraslih bolesnika sa stečenom *teškom* AA koji su ili refraktorni na prethodnu imunosupresivnu terapiju ili jako pretretirani i neprikladni za transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica,[9] dok je američka FDA proširila indikaciju za eltrombopag i za prvu liniju liječenja *teške* AA u kombinaciji sa standardnim IST-om u odraslih bolesnika, kao i u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 godine ili starijih.[11] U ovom radu prikazujemo prve rezultate primjene eltrombopaga u Hrvatskoj pri liječenju odraslih bolesnika s aplastičnom anemijom.

Materijal i metode

U sklopu aktivnosti Radne skupine za benigne hematološke bolesti Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti (skr. KROHEM) provedena je retrospektivna analiza primjene eltrombopaga u liječenju bolesnika s aplastičnom anemijom u hrvatskim hematološkim centrima. Sudjelovala su četiri hematološka centra koja su bolesnike s AA liječili eltrombopagom: Klinički bolnički centar Zagreb, Klinički bolnički centar Split, Klinički bolnički centar Rijeka i Opća bolnica Šibenik. Analizirani su samo bolesnici koji su primali terapiju eltrombopagom barem 6 tjedana. Kompletna remisija (KR) definirana je kao oporavak krvne slike s hemoglobinom > 100 g/L, neutrofilima > $1{,}5 \times 10^9$/L i trombocitima > 100×10^9/L. Parcijalna remisija (PR) definirana je kao transfuzijska neovisnost s bilo kojim stupnjem poboljšanja krvne slike. Minimalan odgovor određen je kao poboljšanje u jednoj liniji ili više njih, bez ispunjavanja uvjeta PR-a, dok se izostanak odgovora odnosio na bolesnike koji nisu zadovoljavali nijedan od navedenih kriterija. Prisutnost klona paroksizmalne noćne hemoglobinurije (skr. PNH) detektirana

Tablica 1. Bolesnici sa stečenom AA koji su u Hrvatskoj liječeni eltrombopagom
Table 1. Patients with acquired AA treated with eltrombopag in Croatia

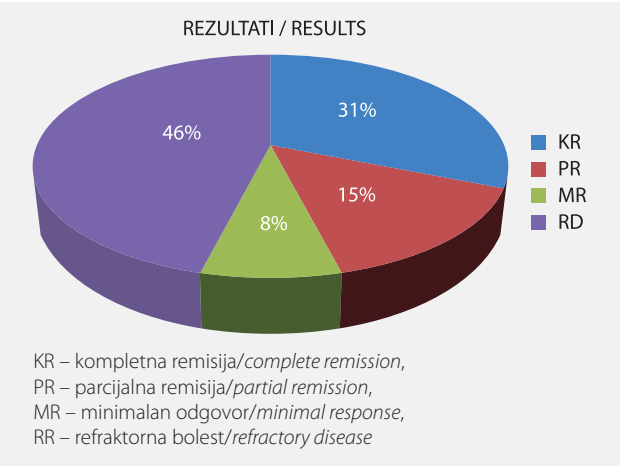
Karakteristike bolesnika/*Patients' characteristics*	N (%)
Spol/*Sex*	
Ženski/*Female*	9 (69%)
Muški/*Male*	4 (31%)
Dob (medijan, raspon)/*Age (median, range)*	59 (26 – 79)
Dijagnoza/*Diagnosis*	
Teška AA/*Severe AA*	6 (46%)
Vrlo teška AA/*Very Severe AA*	6 (46%)
PNH s fenotipom teške AA /*PNH with very severe AA phenotype*	1 (8%)
Prisutan klon PNH/*PNH clone present*	6 (46%)
Citogenske promjene/*Cytogenetic changes*	2 (15%)
Prethodne linije terapije (medijan, raspon) /*Previous lines of treatment (median, range)*	1 (1 – 4)
Vrijeme od dijagnoze do uvođenja eltrombopaga u mjesecima (medijan, raspon) /*Time from diagnosis to eltrombopag treatment in months (median, range)*	7 (2 – 276)
Način primjene eltrombopaga/*Eltrombopag administration*	
Monoterapija/*Monotherapy*	3 (23%)
uz CSP/*with CSP*	6 (46%)
uz steroid/*with steroid*	4 (31%)
Trajanje terapije eltrombopagom u mjesecima (medijan, raspon)/*Duration of eltrombopag treatment in months (median, range)*	4 (1,5 – 40)

CSP – ciklosporin/*cyclosporine*, AA – aplastična anemija/*aplastic anemia*, PNH – paroksizmalna noćna hemoglobinurija/*paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*

je protočnom citometrijom. Dijagnoza AA postavljena je prema etabliranim dijagnostičkim kriterijima.[2–4] Podatci su analizirani deskriptivnim statističkim metodama i grafičkim prikazima.

Rezultati

Od ožujka 2015. godine do svibnja 2019. godine trinaestero odraslih bolesnika (9 žena (69%), medijan dobi 59 (26 – 79) godina) sa stečenom AA liječeno je eltrombopagom u hrvatskim hematološkim centrima. Šestero ih je imalo tešku aplastičnu anemiju, 6-ero vrlo tešku, a 1 PNH s fenotipom teške AA (tablica 1.). U još 5-ero bolesnika metodom protočne citometrije detektiran je mali klon PNH (od 1 do 5%) prije započinjanja primjene eltrombopaga. Dvoje bolesnika imalo je citogenske promjene (jedan bolesnik duplikaciju 1q25, a jedna bolesnica nedostatak kromosoma X) prije početka liječenja eltrombopagom. Svi su bolesnici primili eltrombopag nakon najmanje jedne prethodne linije terapije za AA (raspon od 1 do 4 prethodne linije terapije). Jedna bolesnica prethodno je liječena pomoću dva aloTKMS-a, 5-ero bolesnika prije eltrombopaga primilo je ATG s CSP-om, dok su ostali prije eltrombopaga liječeni različitim kombinacijama i linijama terapije (sedmero bolesnika CSP-om s metilprednizolonom, tri samo CSP-om, dva samo metilprednizolonom, a jedna je bolesnica primala danazol pa eritropoetin), uz transfuzijsku potporu. Medijan vremena od dijagnoze do uvođenja eltrombopaga u terapiju bio je 7 mjeseci (raspon 2 – 276 mjeseci) (tablica 1.).



Slika 1. Rezultati liječenja eltrombopagom bolesnika sa stečenom AA u hrvatskim hematološkim centrima
Figure 1. Results of eltrombopag treatment of patients with acquired AA in Croatian hematology centers

Tri bolesnika primila su eltrombopag kao monoterapiju, 6-ero bolesnika liječeno je kombinacijom eltrombopaga i CSP-a, a 4 su bolesnika uz eltrombopag primala i niske doze metilprednizolona.

Hematološki odgovor postignut je u 7-ero (54%) bolesnika. Kompletnu remisiju postigla su 4 bolesnika, parcijalnu remisiju 2 bolesnika, minimalan odgovor jedna bolesnica, a njih 6-ero (46%) bilo je refraktorno na eltrombopag (slika 1.). Medijan trajanja primjene eltrombopaga bio je 4 mjeseca (1,5 – 40 mjeseci). Srednja doza eltrombopaga bila je 150 mg na dan. U dva bolesnika zabilježen je porast jetrenih transaminaza zbog čega je u jednog bolesnika prekinuto primanje eltrombopaga, a ujedno je bio i refraktoran na terapiju. U bolesnice, koja je inicijalno postigla minimalan odgovor, poslije 8 mjeseci liječenja razvio se relaps AA uz razvoj nove citogenske promjene (trisomija 8), nakon čega joj je prekinuto davanje eltrombopaga.

Nije uočen trend boljeg odgovora pojedinih podskupina bolesnika (podijeljenih prema kombinaciji lijekova, prema broju prethodnih linija terapije, s obzirom na prijašnju kombinaciju ATG-a i CSP-a ili onih s teškom AA u odnosu prema onima s vrlo teškom AA).

Nakon medijana praćenja od 16 (2 – 48) mjeseci 9-ero (69%) bolesnika i dalje je živo. Četiri su bolesnika umrla, tri s *teškom* AA i jedan s *vrlo teškom* AA, i to 7 (1 – 12) mjeseci poslije prekida terapije eltrombopagom, zbog komorbiditeta i infekcija.

Rasprava

Eltrombopag je svakako zanimljiva nova terapijska opcija u liječenju AA. Prema sažetku opisa svojstava lijeka odobrenom od EMA-e, indiciran je u odraslih bolesnika sa stečenom *teškom* AA koji su ili refraktorni na prethodnu imunosupresivnu terapiju ili jako pretretirani i neprikladni za transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica.[9] Američka FDA proširila je indikaciju za eltrombopag i za prvu liniju liječenja *teške* AA u kombinaciji sa standardnim IST-om u odraslih bolesnika, kao i u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 godine ili starijih.[11] Međutim, u svakodnevnoj kliničkoj praksi eltrombopag se često primjenjuje i u drugim terapijskim linijama i kombinacijama liječenja.[12,13] Primjerice, u radu koji je opisao uporabu eltrombopaga u Europi izvan kliničkih studija, 71,1% bolesnika s AA primalo je lijek ili kao prvu liniju terapije ili kao dio kombinirane terapije s drugim lijekovima neovisno o broju terapijskih linija.[13] Doziranje eltrombopaga u AA drukčije je nego u ITP-u, s višom dnevnom dozom lijeka i duljim vremenom dokad trebamo procijeniti učinkovitost terapije u odnosu prema primjeni lijeka u ITP-u.[9] Liječenje ne smije počinjati u bolesnika s postojećim citogenskim abnormalnostima na kromosomu 7. Liječenje eltrombopagom u AA u odraslih potrebno je započeti dozom od 50 mg jedanput na dan (za bolesnike azijskog podrijetla 25 mg/dan). Hematološki odgovor nalaže titraciju doze, do maksimalno 150 mg na dan.[9]

U objavljenim studijama navodi se apsolutni broj retikulocita prije započinjanja terapije eltrombopagom kao navješćivač (prediktor) odgovora na primanje lijeka,[7,8] dok dob, broj neutrofila, broj prijašnjih ciklusa imunosupresivne terapije, vrijeme od posljednjeg ciklusa imunosupresivne terapije, trajanje dijagnoze AA te primarno refraktorna bolest u odnosu prema relapsno refraktornoj bolesti nisu bili prediktori odgovora na primanje eltrombopaga,[7,8] kao ni razine trombopoetina.[8] U multivarijatnoj analizi studije uporabe eltrombopaga pri AA u stvarnom životu kombinacijska terapija eltrombopag + CSP + ATG bila je prediktor odgovora u odnosu prema monoterapiji eltrombopagom ($p = 0,04$).[13]

U naših bolesnika s AA, koji su primili barem jednu prethodnu liniju terapije, peroralnim eltrombopagom postignut je odgovor u njih 54%. Bolesnici su eltrombopag općenito dobro podnosili. Kod jednoga je zabilježena hepatotoksičnost koja je dovela do prekida liječenja eltrombopagom, no taj je bolesnik bio i refraktoran na terapiju. Nije zabilježen nijedan tromboembolijski incident. U jedne bolesnice, koja je inicijalno postigla minimalan odgovor, poslije 8 mjeseci liječenja nastala je nova citogenska promjena (trisomija 8) uz relaps AA, nakon čega joj je prekinuto davanje eltrombopaga.

Eltrombopag u liječenju AA terapijska je opcija koja obećava, no i dalje ostaju otvorena neka pitanja – optimalna uporaba lijeka, potreba za istodobnom imunosupresivnom terapijom, hoće li se rabiti i u sklopu aloTKMS-a, prediktori odgovora ili relapsa. U svijetu se provodi više kliničkih istraživanja koja bi mogla odgovoriti na neka od ovih pitanja.[14]

Tijekom nedavnoga, virtualno održanog kongresa Europskog udruženja za transplantaciju krvi i koštane srži (engl. *European Society for Blood and Marrow Transplantation* – EBMT) nagrađen je rad Radne skupine za tešku aplastičnu anemiju EBMT-a o prospektivnoj multicentričnoj studiji faze III koja je uspoređivala učinak prethodno neliječenih bolesnika s teškom AA koji su primali konjski ATG + CSP + eltrombopag (96 bolesnika) u odnosu prema onima koji su primali konjski ATG + CSP (101 bolesnik). Primarni cilj studije bio je hematološki kompletan odgovor tri mjeseca poslije početka terapije, što je statistički značajno bolje postignuto u skupini koja je primala ATG + CSP + eltrombopag (21,9% naspram 9,9%; $p = 0,012$). Sveukupan odgovor (koji je uključivao kompletan i parcijalan odgovor) bio je 59,4% u bolesnika koji su primali ATG + CSP + eltrombopag u odnosu prema 31,7% u onih koji su primali ATG + CSP. Nuspojave su bile podjednake u obje skupine bolesnika. Autori zaključuju da rezultati ove prospektivne studije faze III podupiru kombinaciju konjskog ATG-a, CSP-a i eltrombopaga kao sljedećeg standarda prve linije liječenja bolesnika s teškom i vrlo teškom AA koji nisu prikladni za aloTKMS.[15]

I dalje je potreban određen oprez zbog moguće klonske evolucije i transformacije u mijelodisplaziju uz primanje eltrombopaga. Incidencija klonskih poremećaja u objavljenim studijama iznosila je 19%, s pojavom displastičnih promjena u 5% bolesnika.[16]

Rezultati naše studije prikazuju prva iskustva liječenja AA eltrombopagom u Hrvatskoj u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Iako opisujemo relativno malen broj bolesnika, riječ je o svim odraslim bolesnicima u Hrvatskoj s tom rijetkom i teškom bolesti koji su liječeni novim modalitetom terapije u opisanom razdoblju. Potrebno je dulje praćenje ovih bolesnika, a podatci dobiveni liječenjem bolesnika u stvarnom životu izvan kliničkih ispitivanja dodatno će utvrditi poziciju eltrombopaga u liječenju bolesnika s AA.

Izjava o sukobu interesa:

Autori izjavljuju da nisu ni u kakvom sukobu interesa. Pisanje ovog rada nije financijski potpomognuto.

LITERATURA

1. *Bacigalupo A.* How I treat aplastic anaemia. Blood 2017;129 (11):1428–36.
2. *Pulanić D, Desnica L.* Aplastična anemija – dijagnostika i liječenje te složene bolesti. Medix 2019;136/137:151–5.
3. *Pulanić D, Desnica L, Boban A i sur.* Hrvatske smjernice za dijagnostiku i liječenje stečene aplastične anemije u odraslih. Bilten Krohema 2020;12(1):42–7.
4. *Killick SB, Bown N, Cavenagh J i sur.* Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. Br J Haematol 2016;172(2):187–207.
5. *Meyers G, Maziarz RT.* Is it time for a change? The case for early application of unrelated allo-SCT for severe aplastic anemia. Bone Marrow Transplant 2010;45(10):1479–88.
6. *Aljurf M, Al-Zahrani H, Van Lint MT, Passweg JR.* Standard treatment of acquired SAA in adult patients 18–40 years old with an HLA-identical sibling donor. Bone Marrow Transplant 2013;48:178–9.
7. *Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B i sur.* Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. Blood 2014;123(12):1818–25.
8. *Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR i sur.* Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. N Engl J Med 2012;367(1):11–9.
9. *EMA.* Sažetak opisa svojstava lijeka Revolade (eltrombopag). Posljednji odobreni sažetak. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revolade-epar-product-information_hr.pdf. Pristupljeno: 28. 6. 2020.
10. *Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T i sur.* Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. N Engl J Med 2017;376(16):1540–50.
11. *FDA.* Odobrene indikacije za lijek Promacta (eltrombopag). Dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022291s021lbl.pdf. Pristupljeno: 28. 6. 2020.
12. *Hwang Y-Y, Gill H, Chan T i sur.* Eltrombopag in the management of aplastic anaemia: real-world experience in a non-trial setting. Hematology 2018;23(7):399–404.
13. *Ecsedi M, Lengline É, Knol-Bout C i sur.* Use of eltrombopag in aplastic anemia in Europe. Ann Hematol 2019;98(6):1341–50.
14. *Scheinberg P.* Activity of eltrombopag in severe aplastic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2018; 2018(1):450–6.
15. *de Latour RP, Marsh J, Iacobelli S i sur.* Results of the EBMT SAAWP phase III prospective randomized multicenter RACE study of horse ATG and cyclosporin with or without eltrombopag in naïve SAA patients. EBMT 2020 46th Annual Meeting Congress Abstract – Van Bekkum Award. Dostupno na: https://www.professionalabstracts.com/ebmt2020/iPlanner/#/presentation/776. Pristupljeno: 7. 9. 2020.
16. *McCormack PL.* Eltrombopag: a review of its use in patients with severe aplastic anaemia. Drugs 2015;75(5):525–31.

Liječ Vjesn 2020;142:377–388
https://doi.org/10.26800/LV-142-11-12-56

Izvorni rad | Original article

Prijetransfuzijsko ispitivanje i transfuzijsko liječenje pri primjeni monoklonskog protutijela anti-CD38

Compatibility testing and blood transfusion in the treatment with anti-CD38 monoclonal antibody

Mirela Raos[1,2]✉, Ines Bojanić[1,2,3], Sandra Bašić Kinda[4], Josip Batinić[4], Branka Golubić Ćepulić[1,2,3,5]

[1] Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Zdravstveno veleučilište Zagreb
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[4] Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet, Klinički bolnički centar Zagreb
[5] Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Deskriptori
MONOKLONSKA PROTUTIJELA – imunologija, terapijska uporaba; MULTIPLI MIJELOM – imunologija, farmakoterapija; ERITROCITI – djelovanje lijeka, imunologija; TRANSFUZIJA KRVI – metode; DITIOTREITOL-farmakologija; ALOPROTUTIJELA – u krvi; ANTIGLOBULINSKI TEST; ODREĐIVANJE KRVNE GRUPE; SEROLOŠKI TESTOVI – metode; TRANSFUZIJSKA MEDICINA – metode

SAŽETAK. Daratumumab je prvo monoklonsko protutijelo anti-CD38 koje se primjenjuje u liječenju multiplog mijeloma. Njegova primjena uzrokuje panreaktivnost u testovima prijetransfuzijskog ispitivanja. Panreaktivnost je posljedica vezanja monoklonskog protutijela anti-CD38 na protein CD38 na površini eritrocita, što u standardnom testiranju onemogućuje otkrivanje antieritrocitnih aloprotutijela i osiguranje podudarne krvi za transfuzijsko liječenje. Cilj rada bila je retrospektivna analiza vlastitih iskustava u rješavanju smetnja prijetransfuzijskog ispitivanja uzrokovanih monoklonskim protutijelom anti-CD38 i u transfuzijskom liječenju tih bolesnika. Prikazani su postupci za prijetransfuzijsko ispitivanje i transfuzijsko liječenje bolesnika liječenih monoklonskim protutijelom anti-CD38 koji su provedeni u Kliničkome bolničkom centru Zagreb. U istraživanju je analizirano 10-ero bolesnika liječenih daratumumabom. Prije i poslije primjene daratumumaba pretražena su antieritrocitna protutijela i određen je direktan antiglobulinski test. Pri transfuzijskom liječenju napravljeni su test pretraživanja antieritrocitnih protutijela i križne reakcije standardnim testiranjem i specifičnim postupcima imunohematoloških ispitivanja za uklanjanje smetnja monoklonskog protutijela anti-CD38. Postupci su uključivali obradu eritrocita ditiotreitolom koncentracije 0,2 M i neutralizacijski test uz primjenu reagensa DaraEx. Kod svih bolesnika testovi pretraživanja antieritrocitnih protutijela i križne reakcije bili su nakon primjene daratumumaba pozitivni, dok je direktan antiglobulinski test zbog primjene daratumumaba bio pozitivan u gotovo polovine bolesnika. Nakon obrade eritrocita ditiotreitolom 0,2 M učestalost lažno pozitivnih rezultata testova pretraživanja antieritrocitnih protutijela i križnih reakcija iznosila je oko 40%, a poslije primjene reagensa DaraEx oko 20%. Oba specifična postupka, obrada eritrocita ditiotreitolom 0,2 M i neutralizacijski test primjenom reagensa DaraEx, nisu se pokazala dovoljno pouzdanima u rješavanju smetnja uzrokovanih monoklonskim protutijelom anti-CD38. Zato je za transfuzijsko liječenje tih bolesnika nužno osigurati eritrocitne pripravke podudarne prema klinički najvažnijim antigenima u sustavima krvnih grupa Rh, Kell, Kidd, Duffy i MNS. Dobra suradnja između odjela i transfuzijske službe te postojanje protokola za prijetransfuzijsko ispitivanje i transfuzijsko liječenje ostaju preduvjet za pravodobno i sigurno transfuzijsko liječenje te skupine bolesnika.

Descriptors
ANTIBODIES, MONOCLONAL – immunology, therapeutic use; MULTIPLE MYELOMA – drug therapy, immunology; ADP-RIBOSYLCYCLASE 1 – immunology; ERYTHROCYTES – drug effects, immunology; BLOOD TRANSFUSION – methods; DITHIOTHREITOL – pharmacology; ISOANTIBODIES – blood; COOMBS TEST; BLOOD GROUPING AND CROSSMATCHING; SEROLOGIC TESTS – methods; TRANSFUSION MEDICINE – methods

SUMMARY. Daratumumab is the first anti-CD38 monoclonal antibody used for the treatment of multiple myeloma. Its application causes pan-reactivity in the pre-transfusion testing. The pan-reactivity is a result of anti-CD38 monoclonal antibody binding to CD38 protein on the red blood cell surface, which in standard testing makes it impossible to detect red blood cell alloantibodies and to provide compatible blood for transfusion. The aim of the study was to retrospectively analyze our experience in solving anti-CD38 monoclonal antibody interference with the pre-transfusion testing of these patients. The procedures for pre-transfusion testing and blood transfusion of patients treated with anti-CD38 monoclonal antibody carried out in the Clinical Hospital Center Zagreb are presented. The study analysed ten patients treated with daratumumab. Before and after daratumumab treatment, red blood cell antibody screening test and direct antiglobulin test were done. In the case of blood transfusion, red blood cell antibody screening test and cross-matches were performed by standard testing and specific immunohematological procedures to eliminate anti-CD38 monoclonal antibody interference. Procedures included red blood cell treatment with 0.2 M dithiothreitol and neutralization test using DaraEx reagent. In all patients red blood cell antibody screening tests and cross-matches were positive after daratumumab treatment, whereas a direct antiglobulin test, for daratumumab treatment, was positive in almost half of the patients. After treatment of red blood cells with 0.2 M dithiothreitol, the incidence of false positive results in the antibody screening test and the cross-matches was approximately 40%, and after DaraEx reagent approximately 20%. Both specific procedures, red blood cell treatment with 0.2 M dithiotreitol and neutralization test using DaraEx reagent have not been shown to be sufficiently reliable in addressing the interference caused by the anti-CD38 monoclo-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Mirela Raos, dr. med.,
https://orcid.org/0000-0001-6588-7886
Klinički zavod za transfuzijsku medicinu
i transplantacijsku biologiju,
KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb;
e-pošta: mraos@kbc-zagreb.hr

Primljeno 17. veljače 2020.,
prihvaćeno 15. svibnja 2020.

nal antibody. Therefore, for blood transfusion of these patients it is necessary to provide red blood cell units matched with the most significant Rh, Kell, Kidd, Duff and MNS blood group systems. Good collaboration between the ward and the transfusion service, with protocols in place for pre-transfusion testing and blood transfusion, remains a precondition for timely and safe blood transfusion for this group of patients.

Multipli mijelom (skr. MM) zloćudna je novotvorina koja nastaje klonskom proliferacijom plazmatskih stanica. Iako je to i dalje neizlječiva bolest, u posljednjih 10-ak godina bilježi se znatan napredak u liječenju. Liječenje se temelji na inhibitorima proteasoma (bortezomib) i/ili imunomodulatornim lijekovima (talidomid), a u bolesnika mlađih od 70 godina i na transplantaciji autolognih krvotvornih matičnih stanica. Kod relapsa ili refraktorne bolesti primjenjuju se monoklonska protutijela i/ili inhibitori proteasoma nove generacije (karfilzomib, iksazomib) i imunomodulatori nove generacije (lenalid, pomalidomid).[1] Monoklonska protutijela trenutačno su najispitivaniji oblik liječenja u onkologiji i prominentna su skupina novih agensa s jedinstvenim mehanizmom djelovanja. U liječenju MM-a monoklonsko protutijelo anti-CD38 usmjereno je na protein mijelomskih stanica CD38, s posljedičnom inhibicijom rasta i smrti stanice višestrukim mehanizmima djelovanja uključujući i Fc-efektorske mehanizme.[2]

Daratumumab (skr. DARA) prvo je monoklonsko protutijelo za liječenje MM-a koje je nakon višegodišnjih kliničkih istraživanja u studenome 2015. godine odobrila američka Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration* – FDA), a u svibnju 2016. godine i Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency* – EMA.[3–6] U Hrvatskoj se primjenjuje od lipnja 2019. godine, i to u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom ili bortezomibom i deksametazonom, za liječenje odraslih bolesnika s MM-om koji su primili barem jednu prethodnu terapiju. Inicijalno se odobravaju 4 ciklusa liječenja, a nastavak liječenja moguć je samo kod pozitivnoga tumorskog odgovora na provedeno liječenje (potpuni odgovor, vrlo dobar djelomičan odgovor, djelomičan odgovor ili stabilna bolest). Daratumumab se najčešće primjenjuje jedanput na tjedan u prva dva mjeseca, a ako bolesnik dobro odgovara na terapiju, svaka dva tjedna iduća četiri mjeseca i zatim jedanput na mjesec do progresije bolesti.[7]

Budući da je anti-CD38 humano monoklonsko IgG1κ-protutijelo koje se specifično veže za protein CD38 izražen na eritrocitima, uzrokuje smetnje pri testovima prijetransfuzijskog ispitivanja koji se izvode u indirektnom antiglobulinskom testu (skr. IAT): pretraživanju, odnosno identifikaciji antieritrocitnih protutijela i križnoj reakciji. Vezanjem za protein CD38 monoklonsko protutijelo anti-CD38 uzrokuje panreaktivnost s testnim eritrocitima čime se teže otkrivaju prisutna antieritrocitna aloprotutijela. Katkad uzrokuje pozitivan direktni antiglobulinski test (skr. DAT), ali ne uzrokuje smetnje u određivanju krvne grupe (ABO/D).[8,9]

Radi rješavanja smetnja prijetransfuzijskog ispitivanja uzrokovanih monoklonskim protutijelom anti-CD38 potrebno je primijeniti specifične postupke imunohematološkog ispitivanja kojima se često odgađa transfuzijsko liječenje. Specifični postupci primijenjeni samostalno ili u kombinaciji uključuju: obradu testnih eritrocita tiolima ili tripsinom, pretraživanje antieritrocitnih protutijela eritrocitima iz pupkovine, neutralizaciju anti-CD38 topljivim rekombinantnim CD38 (sCD38) ili primjenu antiidiotipskih protutijela anti-CD38 i transfuzijsko liječenje eritrocitnim pripravcima podudarnima u antigenu nakon određivanja fenotipa odnosno genotipa bolesnika odnosno darivatelja. S obzirom na ograničenja specifičnih postupaka imunohematoloških ispitivanja, potrebno je odabrati metodu koja najbolje odgovara mogućnostima i potrebama transfuzijskog laboratorija. Dodatna ograničenja primjene ovih metoda jesu vremenski zahtjevno i složeno testiranje te nedostupnost reagensa u mnogim laboratorijima. Odabir postupka ovisi o dostupnosti i cijeni reagensa te o znanju i iskustvu djelatnika u laboratoriju.[10,11]

U ovom su radu prikazani postupci prijetransfuzijskog ispitivanja i transfuzijskog liječenja bolesnika liječenih DARA-om koji su uspostavljeni u Kliničkom zavodu za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju KBC-a Zagreb. Retrospektivno su analizirana naša iskustva u rješavanju smetnja prijetransfuzijskog ispitivanja uzrokovanih monoklonskim protutijelom anti-CD38 i u transfuzijskom liječenju bolesnika liječenih DARA-om.

Ispitanici i metode

U istraživanju su analizirani bolesnici s MM-om koji su od lipnja do listopada 2019. godine liječeni DARA-om u Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb. Prijetransfuzijsko ispitivanje prije primjene DARA-e i poslije nje provedeno je na Odjelu za transfuzijsku medicinu Kliničkog zavoda za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb.

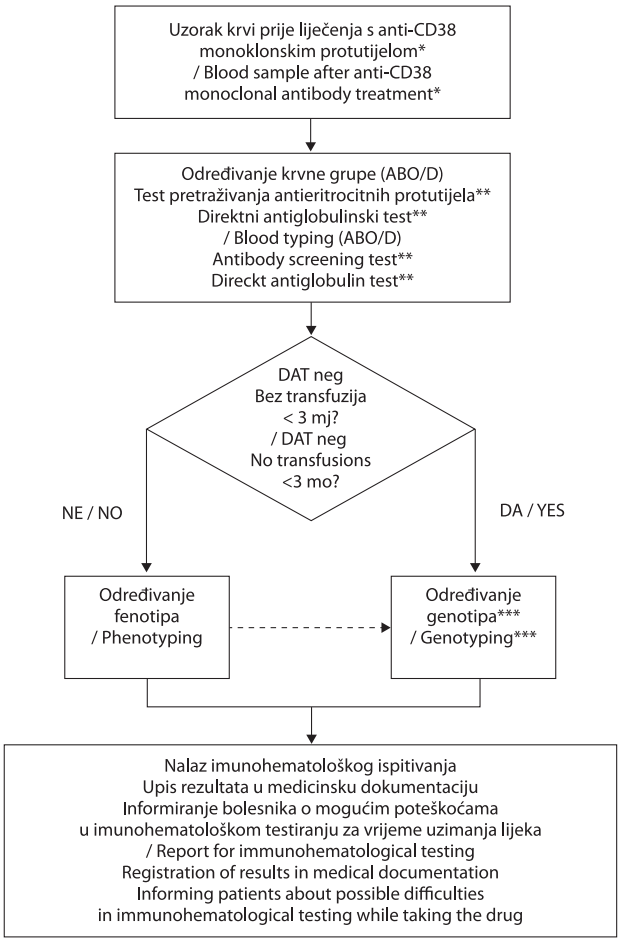
Pri planiranju liječenja DARA-om u transfuzijsku službu poslan je uzorak za prijetransfuzijsko ispitivanje uz najavu planiranog datuma početka primjene DARA-e. Iz uzorka krvi izvađenoga prije primjene

DARA-e određena je krvna grupa (ABO/D), pretražena su antieritrocitna protutijela, proveden je DAT, određeni su rezusni (Rh) fenotip i klinički najvažniji eritrocitni antigeni iz sustava krvnih grupa Kell, Kidd, Duffy i MNS. Za određivanje krvne grupe primijenjene su kartice Blood Grouping Reagents anti-A/anti-B/anti-D/Ctrl/A_1/B i 0,8%-tni testni eritrociti Affirmagen A_1/B, za DAT kartice Polyspecific, anti-IgG, -C3d, za pretraživanje antieritrocitnih protutijela kartice Polyspecific i 0,8%-tni dvostanični testni eritrociti Selectogen I i II, a eritrocitni antigeni određeni su primjenom seruma specifičnih za antigen (Ortho-Clinical Diagnostics, Inc., Raritan, NJ, SAD).

Za pouzdanost određivanja fenotipa morali su biti zadovoljeni ovi uvjeti: bolesnik posljednja 3 mjeseca nije transfundiran i DAT je negativan (zbog određivanja eritrocitnih antigena u IAT-u). Ako nisu bili zadovoljeni uvjeti za određivanje fenotipa, učinjena je genotipizacija. Određeni su geni iz sustava krvnih grupa Rh, Kell, Kidd, Duffy i MNS, ali i geni drugih sustava krvnih grupa kao što su Dombrock, Lutheran, Cartwright, Diego, Vel, Knops i Colton. Genotip je određen metodom PCR-a, u stvarnom vremenu, s pomoću kompleta RBC-Fluogene vERYfy eXtend (Inno-Train Diagnostik GmbH, Kronberg, Njemačka).

Nakon imunohematološke obrade u medicinsku dokumentaciju bolesnika upisana su upozorenja o planiranom liječenju DARA-om, rezultati prijetransfuzijskog ispitivanja i specifični zahtjevi za transfuzijsko liječenje eritrocitnim pripravcima podudarnima u antigenu.

Iz uzoraka krvi izvađenih nakon primjene DARA-e pretražena su antieritrocitna protutijela i određen je DAT. Pri potrebi za transfuzijskim liječenjem nakon primjene DARA-e u transfuzijsku službu poslan je uzorak za prijetransfuzijsko ispitivanje u kojem su standardnim testiranjem pretražena antieritrocitna protutijela i napravljene križne reakcije. Za transfuzijsko su liječenje, prema raspoloživosti, odabrani eritrocitni pripravci podudarni prema klinički najvažnijim antigenima iz sustava krvnih grupa Rh, Kell, Kidd, Duffy i MNS. Zatim su za test pretraživanja antieritrocitnih protutijela i za križnu reakciju primijenjeni specifični postupci imunohematološkog ispitivanja koji su uključivali: obradu eritrocita ditiotreitolom (skr. DTT) koncentracije 0,2 M, prema metodi koju su opisali Roback i suradnici,[12] i neutralizacijski test uz primjenu reagensa DaraEx u skladu s uputom proizvođača (Inno-Train Diagnostik GmbH, Kronberg, Njemačka), ako je reagens bio dostupan. Za pretraživanje antieritrocitnih protutijela obrađeni su testni eritrociti, a za križnu reakciju eritrociti doze. Predloženi postupci prijetransfuzijskog ispitivanja prije primjene monoklonskog protutijela anti-CD38 prikazani su na slici 1., a postupci tijekom njegove primjene i poslije



* Uputnica treba sadržavati podatke o prethodnom transfuzijskom liječenju bolesnika, trudnoćama i primjeni lijekova. / the referral should include information on prior transfusion treatment of patients, pregnancies and use of medication

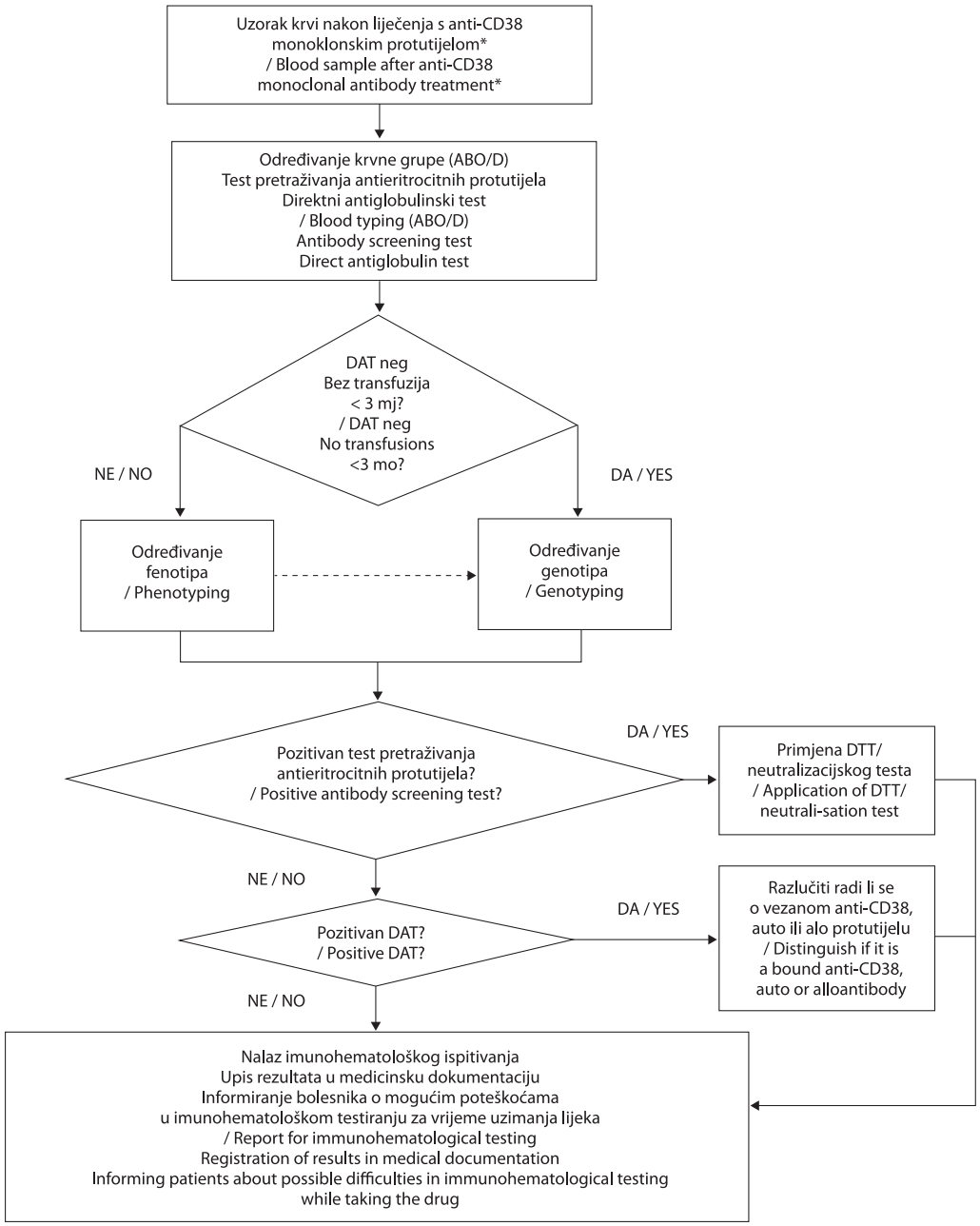
** Postupiti prema lokalnom protokolu za ispitivanje pozitivnih testova pretraživanja antieritrocitnih protutijela i/ili DAT-a. / proceed according to the local protocol for testing positive screening test and/or DAT

*** Preporučuje se učiniti genotip kad god je moguće, što može pomoći pri procjeni rizika od primjene DTT-a, bržem pronalaženju podudarne doze u budućem transfuzijskom liječenju i interpretaciji imunohematoloških rezultata u slučaju aloimunizacije. /it is recommended to genotype whenever possible which may help to assess the risk of using DTT, to find matched unit more quickly for the future blood transfusion and to help in interpretation of immunohematological results in case of alloimmunisation

Slika 1. Postupci prijetransfuzijskog ispitivanja prije primjene monoklonskog protutijela anti-CD38
Figure 1. Procedures of pre-transfusion testing before anti-CD38 monoclonal antibody treatment

nje na slici 2. Postupci pri transfuzijskom liječenju tijekom primjene monoklonskog protutijela anti-CD38 i 6 mjeseci poslije nje prikazani su na slici 3.

Za sva testiranja prije i poslije primjene DARA-e primijenjeni su svježi uzorci krvi izvađeni na antikoagulans etilendiamintetraoctenu kiselinu. Pretraživanje antieritrocitnih protutijela obavljeno je naknadno standardnim testiranjem i primjenom specifičnih postupaka imunohematoloških ispitivanja za uklanjanje



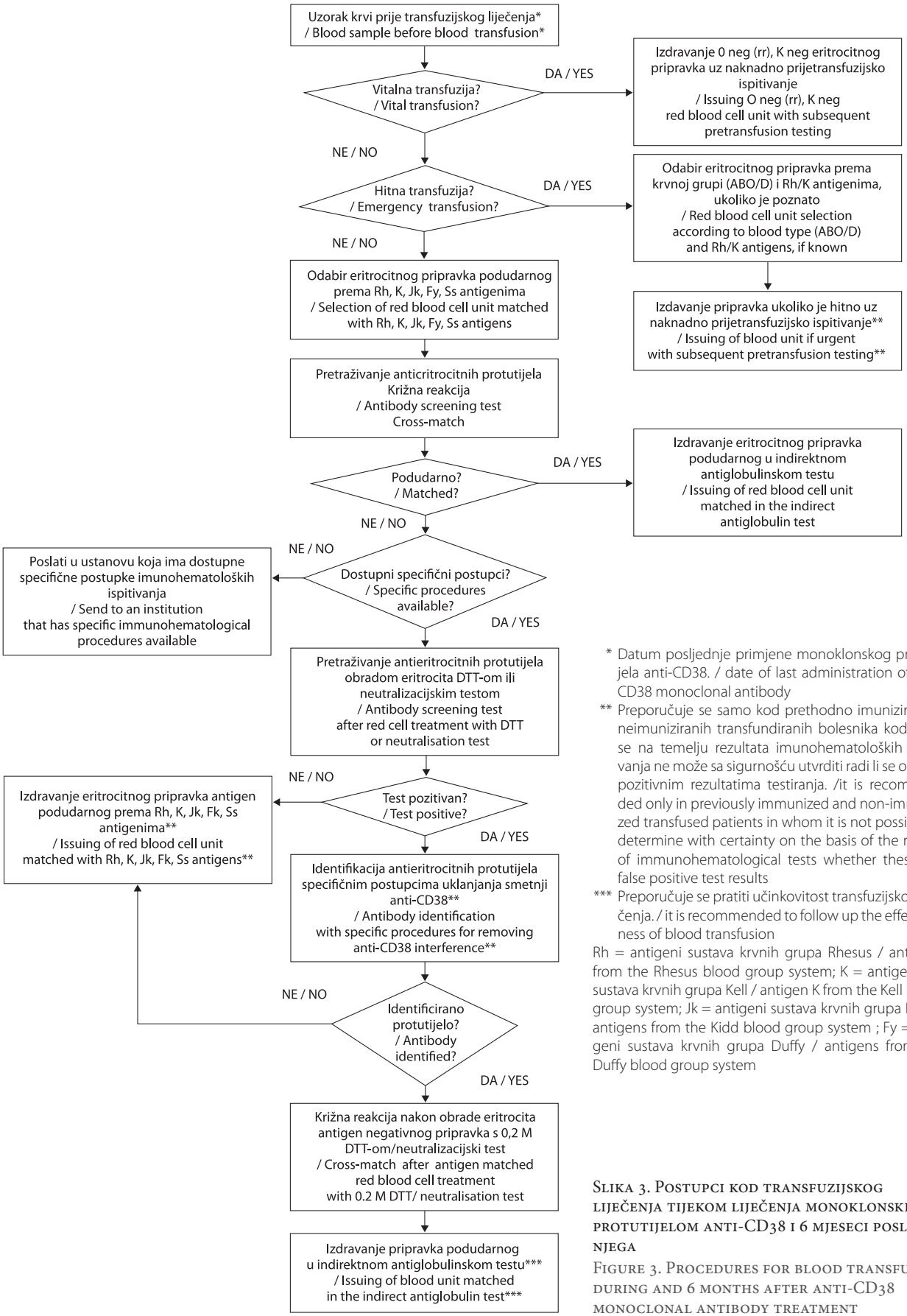
* Uputnica treba sadržavati podatke o datumu posljednje primjene monoklonskog protutijela anti-CD38, podatke o prethodnom transfuzijskom liječenju bolesnika, trudnoćama i primjeni lijekova. / the referral should include information on prior transfusion treatment of patients, pregnancies and use of medication

Slika 2. Postupci prijetransfuzijskog ispitivanja tijekom liječenja monoklonskim protutijelom anti-CD38 i 6 mjeseci poslije njega

Figure 2. Procedures of pre-transfusion testing during and 6 months after anti-CD38 monoclonal antibody treatment

smetnja monoklonskih protutijela anti-CD38: obradom eritrocita DTT-om 0,2 M i reagensom DaraEx. Da bi se usporedila učinkovitost specifičnih postupaka za uklanjanje smetnja uzrokovanih monoklonskim protutijelom anti-CD38, testiranja su naknadno provedena paralelno na 10 uzoraka plazme istih bolesnika, pohranjenih na -30 °C, koji su prethodno otopljeni i centrifugirani na 3000 okretaja/min.

Za statističku obradu podataka primijenjene su deskriptivne statističke metode. Podatci o transfuzijskom liječenju dobiveni su iz transfuzijskog informatičkog sustava. Vrijeme potrebno za transfuzijsko liječenje bolesnika liječenih DARA-om izračunano je razlikom vremena između primanja zahtjeva za transfuzijsko liječenje i izdavanja eritrocitnog pripravka. Transfuzijske reakcije bolesnika liječenih DARA-om provjerene



* Datum posljednje primjene monoklonskog protutijela anti-CD38. / date of last administration of anti-CD38 monoclonal antibody

** Preporučuje se samo kod prethodno imuniziranih i neimuniziranih transfundiranih bolesnika kod kojih se na temelju rezultata imunohematoloških ispitivanja ne može sa sigurnošću utvrditi radi li se o lažno pozitivnim rezultatima testiranja. /it is recommended only in previously immunized and non-immunized transfused patients in whom it is not possible to determine with certainty on the basis of the results of immunohematological tests whether these are false positive test results

*** Preporučuje se pratiti učinkovitost transfuzijskog liječenja. / it is recommended to follow up the effectiveness of blood transfusion

Rh = antigeni sustava krvnih grupa Rhesus / antigens from the Rhesus blood group system; K = antigen K iz sustava krvnih grupa Kell / antigen K from the Kell blood group system; Jk = antigeni sustava krvnih grupa Kidd / antigens from the Kidd blood group system ; Fy = antigeni sustava krvnih grupa Duffy / antigens from the Duffy blood group system

Slika 3. Postupci kod transfuzijskog liječenja tijekom liječenja monoklonskim protutijelom anti-CD38 i 6 mjeseci poslije njega

Figure 3. Procedures for blood transfusion during and 6 months after anti-CD38 monoclonal antibody treatment

su pregledom prijava transfuzijskih reakcija u medicinskoj dokumentaciji.

Rezultati

U istraživanju je analizirano 10-ero bolesnika liječenih DARA-om, 6 muškaraca i 4 žene u dobi od 43 do 78 godina. Prosječna doza primljenog lijeka po bolesniku iznosila je 14,8 mg/kg. U jednog bolesnika liječenje je bilo prekinuto zbog neželjenih reakcija na DARA-u unatoč primljenoj premedikaciji.

U transfuzijsku službu upućeno je 5 od 10 (50%) uzoraka prije primjene DARA-e. DAT je bio negativan u 4 (80%) uzoraka, a testovi pretraživanja antieritrocitnih protutijela bili su negativni u svim uzorcima prije primjene DARA-e. Fenotip je bio određen u 7 (70%) bolesnika, a u 3 (30%) bolesnika bio je određen genotip jer nisu bili zadovoljeni uvjeti za određivanje fenotipa.

U svim uzorcima upućenima u transfuzijsku službu nakon primjene DARA-e testovi pretraživanja antieritrocitnih protutijela bili su pozitivni. DAT je bio pozitivan u petero (50%) bolesnika nakon primjene DARA-e, od kojih je u njih četvero prije primjene lijeka bio negativan, u jednog bolesnika pozitivan, a kod ostalih nije određen.

Transfuzijsko liječenje eritrocitnim pripravcima kod bolesnika liječenih DARA-om prikazano je na tablici 1. U transfuzijsku je službu za 9-ero bolesnika upućeno 30 zahtjeva za transfuzijsko liječenje eritrocitnim pripravcima nakon primjene DARA-e. Od ukupno traženih 58 doza koncentrata eritrocita transfundirane su 43 (74,1%) doze. Od toga je prema najvažnijim antigenima u sustavima krvnih grupa Rh, Kell, Kidd, Duffy i MNS podudarno bilo 38 (88,4%) doza, u sustavima krvnih grupa Rh, Kell i Kidd podudarale su se 3 (7,0%) doze, dok su dvije (4,7%) doze koncentrata eritrocita bile podudarne samo prema sustavima Rh i Kell. Medijan vremena od primanja zahtjeva do izdavanja krvi za transfuzijsko liječenje iznosio je 8 sati i 21 minutu (raspon 1 sat i 32 min do 171 sat i 15 min), a u 8 (26,6%) zahtjeva transfuzijsko liječenje bilo je odgođeno za više od 24 sata zbog traženja eritrocitnih pripravaka podudarnih u antigenu. Samo je jedan zahtjev bio hitan, ali je nakon razgovora s liječnikom zaduženim za bolesnika transfuzijsko liječenje bilo odgođeno i taj je bolesnik bio transfundiran za 10 sati i 45 minuta, dok su ostali zahtjevi bili upućeni redovitim postupkom. Nije zabilježena nijedna transfuzijska reakcija.

Ukupno je napravljeno 30 testova pretraživanja antieritrocitnih protutijela i 53 križne reakcije. Rezultati svih testova pretraživanja antieritrocitnih protutijela i križnih reakcija standardnim su testiranjem kod bolesnika liječenih DARA-om bili pozitivni. Jačina reakcija najčešće je bila 2+ (od 1+ do 2+). Testni eritrociti

Tablica 1. Transfuzijsko liječenje eritrocitnim pripravcima bolesnika liječenih daratumumabom
Table 1. Blood transfusion with red blood cell units in patients treated with daratumumab

Transfuzijsko liječenje (N = 9) / Blood transfusion (N=9)	N	Medijan (raspon) / Median (raspon)
Broj zahtjeva za transfuzijsko liječenje / Number of requests for blood transfusion	30	3 (1 – 7)
Broj traženih doza koncentrata eritrocita / Number of requested red blood cell units	58	6 (2 – 14)
Broj transfundiranih doza / Number of transfused blood units	43	3 (1 – 12)
Broj transfundiranih doza podudarnih u sustavima krvnih grupa Rhesus, Kell, Kidd, Duffy, MNS / Number of transfused blood units matched in Rhesus, Kell, Kidd, Duffy, MNS blood group systems	38	3 (1 – 12)
Broj transfundirahih doza podudarnih u sustavima krvnih grupa Rhesus, Kell i Kidd / Number of transfused blood units matched in Rhesus, Kell and Kidd blood group systems	3	1 (1)
Broj transfundiranih doza podudarnih samo u sustavima krvnih grupa Rhesus i Kell / Number of transfused blood units matched only in Rhesus and Kell blood group systems	2	2 (2)
Vrijeme od primanja zahtjeva do izdavanja krvi za transfuzijsko liječenje (sati:min) / Time from receiving the request until issuing the blood for blood transfusion (hours:min)	30	8:21 (1:32 – 171:15)

obrađeni su DTT-om 0,2 M nakon čega je 12 (40,0%) testova pretraživanja bilo pozitivno. Od 13 testova pretraživanja antieritrocitnih protutijela u kojima su testni eritrociti obrađeni reagensom DaraEx, tri (23,1%) su bila pozitivna (tablica 2.). Eritrociti svih doza također su obrađeni DTT-om 0,2 M nakon čega je 21 (39,6%) križna reakcija bila pozitivna. Od 23 doze čiji su eritrociti obrađeni reagensom DaraEx, pet (21,7%) ih je bilo pozitivno (tablica 3.). Jačina reakcija kod pozitivnih testova pretraživanja antieritrocitnih protutijela i križnih reakcija poslije primjene specifičnih postupaka imunohematoloških ispitivanja bila je smanjena i najčešće je bila slabo pozitivna.

Bolesnicima koji su nakon primjene obaju postupaka ili, zbog nedostatka reagensa, samo jednoga specifičnog postupka imali pozitivne testove pretraživanja antieritrocitnih protutijela (0% poslije primjene obaju postupaka odnosno 26,7% nakon primjene samo postupka DTT-om) ili križnu reakciju (1,9% poslije primjene obaju postupaka odnosno 28,3% nakon primjene samo postupka DTT-om) nije obavljena identifikacija antieritrocitnih protutijela s obzirom na to da je, prema transfuzijskoj anamnezi (bolesnici nisu transfundirani), rezultatima prije primjene DARA-e (negativni testovi prijetransfuzijskog ispitivanja) i rezulta-

Tablica 2. Rezultati testova pretraživanja antieritrocitnih protutijela bolesnika liječenih daratumumabom prije i poslije primjene specifičnih postupaka imunohematološkog ispitivanja

Table 2. Results of red blood cell screening tests in patients treated with daratumumab before and after application of specific immunohematological procedures

Pretraživanje antieritrocitnih protutijela (N = 30) / Antibody screening test (N=30)			N (%)
Prije primjene specifičnih postupaka imunohematološkog ispitivanja / Before application of specific immunohematological procedures	Poslije primjene specifičnih postupaka imunohematološkog ispitivanja / After application of specific immunohematological procedures		
	Obrada eritrocita doze DTT-om 0,2 M / Red blood cell treatment with 0.2 M DTT (N = 30)	Obrada eritrocita doze reagensom DaraEx / Red blood cell treatment with DaraEx reagent (N = 13)	
POZ / POS	NEG	NEG	6 (20,0)
POZ / POS	POZ / POS	NEG	4 (13,3)
POZ / POS	NEG	POZ / POS	3 (10,0)
POZ / POS	POZ / POS	POZ / POS	0 (0,0)
POZ / POS	NEG	NT	9 (30,0)
POZ / POS	POZ / POS	NT	8 (26,7)

NT = nije testirano / not tested; POZ/POS = pozitivno / positive; NEG = negativno / negative, DTT = ditiotreitol / dithiothreitol

Tablica 3. Rezultati križnih reakcija ispitivanja bolesnika liječenih daratumumabom prije i poslije primjene specifičnih postupaka imunohematološkog ispitivanja

Table 3. Results of cross-match tests in patients treated with daratumumab before and after application of specific immunohematological procedures

Križne reakcije (N = 53) / Cross-match test (N=53)			N (%)
Prije primjene specifičnih postupaka imunohematološkog ispitivanja / Before application of specific immunohematological procedures	Poslije primjene specifičnih postupaka imunohematološkog ispitivanja / After application of specific immunohematological procedures		
	Obrada eritrocita doze DTT-om 0,2 M / Red blood cell treatment with 0.2 M DTT (N = 53)	Obrada eritrocita doze reagensom DaraEx / Red blood cell treatment with DaraEx reagent (N = 33)	
POZ / POS	NEG	NEG	13 (24,5)
POZ / POS	POZ / POS	NEG	5 (9,4)
POZ / POS	NEG	POZ / POS	4 (7,6)
POZ / POS	POZ / POS	POZ / POS	1 (1,9)
POZ / POS	NEG	NT	15 (28,3)
POZ / POS	POZ / POS	NT	15 (28,3)

NT = nije testirano / not tested; POZ/POS = pozitivno / positive; NEG = negativno / negative, DTT = ditiotreitol / dithiothreitol

tima imunohematološkog ispitivanja poslije primjene DARA-e (doza podudarna u svim važnim antigenima, nepodudarna križna reakcija, a negativni testovi pretraživanja antieritrocitnih protutijela i isključen pozitivan DAT doze), zaključeno da se radi o lažno pozitivnim rezultatima testiranja zbog primjene DARA-e u kojima su specifični postupci rješavanja smetnja uzrokovanih monoklonskim protutijelom anti-CD38 bili neučinkoviti. Testovi pretraživanja antieritrocitnih protutijela i križne reakcije nakon obrade eritrocita DTT-om i reagensom DaraEx nisu bili pozitivni kod tih bolesnika.

Naknadnim pretraživanjem antieritrocitnih protutijela iz pohranjenih plazmatskih uzoraka, svi su testovi standardnim testiranjem bili pozitivni. Nakon obrade testnih eritrocita DTT-om 0,2 M četiri su testa (40%) bila pozitivna, a poslije obrade testnih eritrocita reagensom DaraEx dva su (20%) testa pretraživanja antieritrocitnih protutijela bila pozitivna (tablica 4.).

Rasprava

U ovom su istraživanju utvrđene smetnje prijetransfuzijskog ispitivanja u testovima pretraživanja antieritrocitnih protutijela i u križnim reakcijama na svim testiranim uzorcima bolesnika s MM-om nakon primjene DARA-e, što je u skladu s drugim istraživanjima o prijetransfuzijskom ispitivanju poslije primjene DARA-e.[8,9] Zbog liječenja monoklonskim protutijelom anti-CD38 dolazi do vezanja tog protutijela za protein CD38 na površini eritrocita, što uzrokuje panreaktivnost u testovima prijetransfuzijskog ispitivanja u IAT-u: pretraživanju, odnosno identifikaciji antieri-

Tablica 4. Rezultati pretraživanja antieritrocitnih protutijela iz pohranjenih uzoraka bolesnika liječenih daratumumabom prije i poslije primjene specifičnih postupaka imunohematološkog ispitivanja
Table 4. Results of red blood cell antibody screening from stored samples in patients treated with daratumumab before and after application of specific immunohematological procedures

Pretraživanje antieritrocitnih protutijela (N = 10) / Antibody screening test (N=10)			N (%)
Prije primjene specifičnih postupaka imunohematoloških ispitivanja / Before application of specific immunohematological procedures	Poslije primjene specifičnih postupaka imunohematoloških ispitivanja / After application of specific immunohematological procedures		
	Obrada testnih eritrocita DTT-om 0,2 M / Red blood cell treatment with 0.2 M DTT	Obrada testnih eritrocita reagensom DaraEx / Red blood cell treatment with DaraEx reagent	
POZ / POS	NEG	NEG	5 (50,0)
POZ / POS	POZ / POS	NEG	3 (30,0)
POZ / POS	NEG	POZ / POS	1 (10,0)
POZ / POS	POZ / POS	POZ / POS	1 (10,0)

POZ/POS = pozitivno / positive; NEG = negativno / negative, DTT = ditiotreitol / dithiothreitol

trocitnih protutijela i križnoj reakciji. Osim na eritrocitima, protein CD38 izražen je i na drugim limfoidnim i mijeloidnim stanicama, kao i na nekim nehematopoetskim stanicama. Rezultati analize proteina CD38 metodom *Western blot* pokazuju povećan izražaj CD38 na membrani eritrocita bolesnika s tumorom, a slabiji izražaj na eritrocitima zdravih osoba.[13] Iako su reakcije s monoklonskim protutijelom anti-CD38 slične onima koje uzrokuju autoprotutijela, ostali testovi kao što su autokontrola, DAT i eluat često su negativni, što može dovesti do pogrešnog zaključka da se radi o aloprotutijelu na antigen velike učestalosti.

Monoklonsko protutijelo anti-CD38 uzrokuje panreaktivnost s testnim eritrocitima jačine od 1+ do 3+ u svim metodama koje se izvode u IAT-u (s fiziološkom otopinom, otopinom slabe ionske jakosti i polietilen glikolom), kao i u svim tehnikama (u epruveti, mikrostupcu ili čvrstoj fazi). Jačina reakcije ovisi o tome koliko je vremena prošlo od datuma primjene posljednje doze DARA-e, a smetnje u testiranju mogu trajati do 6 mjeseci nakon posljednje primjene lijeka.[14] U ovom su istraživanju smetnje prijetransfuzijskog ispitivanja u mikrostupcu, uz primjenu otopine slabe ionske jakosti u IAT-u, najčešće iznosile 2+ (od 1+ do 2+), a prijetransfuzijsko ispitivanje provedeno je u 6 mjeseci nakon primjene lijeka.

Zbog lažno pozitivnih rezultata pretraživanja antieritrocitnih protutijela teže se otkrivaju antieritrocitna aloprotutijela, a ako se ona previde, ugrožena je sigurnost transfuzijskog liječenja bolesnika. Iako je rizik od imunizacije u općoj populaciji svega 2 do 3%,[15], u hematološko-onkoloških bolesnika on iznosi oko 9% unatoč imunosupresivnim učincima kemoterapije koju primaju.[16] Jednom kada dođe do aloimunizacije, vjerojatnost stvaranja dodatnih aloprotutijela velika je. U dvadesetčetverogodišnjem retrospektivnom istraživanju koje je provedeno u Nizozemskoj 25 (21,7%) od 115 imuniziranih bolesnika stvorilo je dodatna aloprotutijela nakon transfuzije eritrocitnih pripravaka. Medijan intervala između otkrivanja prvog i dodatno stvorenog protutijela iznosio je 4 mjeseca. Dijagnoza i intenzitet liječenja nisu znatno utjecali na stvaranje dodatnih antieritrocitnih aloprotutijela.[17]

Nadalje, ovim je ispitivanjem utvrđen pozitivan DAT u gotovo polovine testiranih uzoraka nakon primjene DARA-e (u jednog bolesnika DAT je bio pozitivan prije primjene DARA-e). DAT može u početku primjene DARA-e biti pozitivan budući da u bolesnika s velikim izražajem CD38 dolazi do vezanja monoklonskog protutijela anti-CD38 na vlastite eritrocite. Njegovo uklanjanje djelovanjem makrofaga u slezeni praćeno je vrlo blagim padom hemoglobina (otprilike za 1,6 g/dL) i porastom broja retikulocita.[9] Osim što nakon primjene DARA-e dolazi do uklanjanja eritrocita s velikim izražajem CD38, smanjeni izražaj proteina CD38 kod bolesnika može se tumačiti supresijom koju uzrokuje monoklonsko protutijelo anti-CD38 usmjereno na antigen.[18] Smetnje u prijetransfuzijskom ispitivanju nisu specifične za DARA-u, nego su opažene i kod novih monoklonskih protutijela anti-CD38 koja su još u fazi istraživanja kao što su izatuksimab i MOR202.[19,20] S obzirom na to da se monoklonska protutijela anti-CD38 primjenjuju i za liječenje solidnih tumora i autoimunosnih bolesti, smetnje prijetransfuzijskog ispitivanja mogu se očekivati i kod te skupine bolesnika, a ne samo u bolesnika koji se liječe zbog MM-a.[21]

Obrada eritrocita ditiotreitolom pokazala se najprihvaćenijom metodom za rješavanje smetnja prijetransfuzijskog ispitivanja uzrokovanih monoklonskim protutijelom anti-CD38, a budući da je DTT 0,2 M lako dostupan i primjenjuje se u mnogim laboratorijima.[22] Njegovim djelovanjem cijepa se protein CD38 na membrani testnih eritrocita pa se monoklonsko protutijelo anti-CD38 ne može vezati za eritrocite i uzrokovati smetnje testiranja. Može se također primijeniti

6%-tni 2-aminoetilizotiuronij bromid (AET).[23] Neželjeni učinci primjene tih reagensa jesu uništavanje eritrocitnih antigena pojedinih sustava krvnih grupa (Kell, Dombrock, Indian, John Milton Hagen, Knops, Landsteiner-Wiener) i različito djelovanje na antigene iz sustava krvnih grupa Yt, Lutheran, Raph i Cromer.[24] Stoga postoji rizik da će primjenom tako obrađenih eritrocita biti propušteno otkrivanje protutijela iz navedenih sustava krvnih grupa. Budući da je u praksi od navedenih antigena najčešća aloimunizacija na K-antigen, transfuzijska reakcija zbog propuštenog protutijela anti-K može se spriječiti tako da se u transfuzijskom liječenju svih bolesnika negativnih na K-antigen, kao i onih nepoznatog antigenskog statusa, primijene K-negativni eritrocitni pripravci. Primjenom DTT-a 0,01 M, prema metodi iz Osake, uspješno se uklanjaju smetnje uzrokovane monoklonskim protutijelom anti-CD38 uz očuvanje K-antigena.[25] Višestrukim postupcima adsorpcije s neobrađenim eritrocitima, ali i s eritrocitima obrađenima reagensom ZZAP u čijem je sastavu DTT (DTT 0,2 M i 0,1%-tni papain), nisu se uspjele ukloniti smetnje testiranja uzrokovane monoklonskim protutijelom anti-CD38, najvjerojatnije zbog premalog izražaja antigena CD38 na eritrocitima za adsorpciju.[8] Tripsin nije u rutinskoj primjeni u laboratorijima, a i manje je učinkovit od DTT-a pri cijepanju proteina CD38 pa se vrlo rijetko primjenjuje za rješavanje smetnja prijetransfuzijskog ispitivanja uzrokovanih monoklonskim protutijelom anti-CD38. Tripsin također uništava ili oslabljuje reaktivnost s antigenima nekih sustava krvnih grupa (npr., MN, Lutheran, Chido/Rogers, Dombrock, Indian, JMH, Knops, Raph, Gerbich), ali ne djeluje na antigene sustava krvnih grupa Kell. Ostali proteolitički enzimi (npr., papain, bromelin ili ficin) u imunohematološkom su testiranju za primjenu kao dio postupka identifikacije antieritrocitnih protutijela.

Iako je obrada eritrocita DTT-om općeprihvaćena kao robustna i reproducibilna validirana metoda za uklanjanje smetnja uzrokovanih monoklonskim protutijelom anti-CD38,[22] u ovom je istraživanju obradom testnih eritrocita i eritrocita doze DTT-om 0,2 M lažno pozitivno bilo oko 40% križnih reakcija i testova pretraživanja antieritrocitnih protutijela. Tijekom međunarodnog foruma Međunarodnog društva za transfuziju krvi (engl. *International Society of Blood Transfusion* – ISBT) o strategijama testiranja kod bolesnika liječenih monoklonskim protutijelom anti-CD38 prijavljena je 25 – 40%-tna neuspješnost ove metode s preostalim nespecifičnim reakcijama nakon obrade eritrocita DTT-om, uključujući i nesukladne rezultate kontrolnih testiranja,[26] što odgovara rezultatima našeg istraživanja.

Ako je pretraživanje antieritrocitnih protutijela DTT-om pozitivno, valja provesti identifikaciju protutijela panel-testom eritrocita obrađenih DTT-om, a pri transfuzijskom liječenju izdati specifične eritrocitne pripravke negativne na antigen, obrađene DTT-om i podudarne u IAT-u. Do danas nisu dostupni komercijalni testni eritrociti obrađeni DTT-om, a laboratoriji nemaju dostupne dovoljne količine eritrocita za pretraživanje ili identifikaciju specifičnosti antieritrocitnih aloprotutijela koje bi obradili DTT-om. Za tu se primjenu mogu skupljati i zamrzavati eritrociti darivatelja iz kojih se priprema jedanaestostanični panel-test eritrocita za određivanje specifičnosti antieritrocitnih protutijela, a eritrociti se mogu obraditi DTT-om ili AET-om, što je vrlo zahtjevno. U našem istraživanju, imunohematološkim ispitivanjem nakon primjene DARA-e, ni u jednog bolesnika nisu otkrivena antieritrocitna aloprotutijela u plazmi. U bolesnika kojima su poslije primjene specifičnih postupaka imunohematoloških ispitivanja testovi pretraživanja antieritrocitnih protutijela i križne reakcije bili pozitivni, a na temelju negativne transfuzijske anamneze, negativnih testova pretraživanja antieritrocitnih protutijela prije primjene DARA-e i rezultata nakon primjene tog lijeka u sklopu križne reakcije (doza podudarna u svim važnim antigenima, nepodudarna križna reakcija, a negativni testovi pretraživanja antieritrocitnih protutijela i isključen pozitivan DAT doze), zaključeno je da se radi o lažno pozitivnim rezultatima testiranja zbog neučinkovitosti specifičnih postupaka pa identifikacija protutijela nije provedena.

Neutralizacija monoklonskog protutijela anti-CD38 drugi je pristup blokiranju vezanja tog protutijela u plazmi bolesnika s pomoću testnih eritrocita, dodatka rekombinantnoga topljivog CD38 (sCD38) i protutijela anti-CD38. Iako su obje neutralizacijske metode vrlo učinkovite u sprječavanju vezanja monoklonskog protutijela anti-CD38, njihovi su nedostatci visoka cijena i nedostupnost. Primjenom rekombinantnog sCD38 neutralizira se monoklonsko protutijelo anti-CD38 u plazmi bolesnika. sCD38 komercijalno je dostupan, jednostavan, brz i učinkovit, ali njegov je nedostatak visoka cijena. Za blokiranje monoklonskog protutijela anti-CD38 mogu se primijeniti antiidiotipska protutijela koja se vežu specifično za anti-CD38, čime je blokirana reaktivnost tog protutijela s testnim eritrocitima. Antiidiotipska protutijela dostupna su samo za potrebe istraživanja. U ovom istraživanju za neutralizaciju monoklonskog protutijela anti-CD38 primijenjen je reagens DaraEx koji sadržava protutijelo anti-CD38 bez humane Fc-regije. Kad su eritrociti obrađeni reagensom DaraEx, protutijelo se veže na CD38 i blokira epitope na koje bi se vezao lijek DARA. Učestalost lažno pozitivnih rezultata ispitivanja iznosila je oko 20% za testove pretraživanja antieritrocitnih protutijela i križne reakcije. Druga iskustva s primjenom reagensa DaraEx nisu dostupna u literaturi.

Primjenom eritrocita krvi iz pupkovine i eritrocita DARA-e koji su negativni na DAT i krvne grupe O omogućeno je prijetransfuzijsko ispitivanje bez smetnja testiranja uzrokovanih monoklonskim protutijelom anti-CD38, a izbjegnute su potreba obrade eritro-

cita tiolima ili primjena neutralizacijskih protutijela. Eritrociti iz pupkovine slabo izražavaju CD38, stoga se anti-CD38 neće vezati na njih, što se može iskoristiti za pretraživanje antieritrocitnih protutijela. Međutim, eritrociti krvi iz pupkovine nisu lako dostupni. Njihova je primjena praktički nemoguća u identifikaciji antieritrocitnih protutijela jer se komercijalni identifikacijski paneli teško mogu kontinuirano proizvoditi. Uz navedeno, ne izražavaju ili slabo izražavaju eritrocitne antigene P_1 te one sustava krvnih grupa Lewis i Lutheran, čime ograničavaju njihovu učinkovitost pri isključivanju aloprotutijela.[10] Eritrociti bolesnika liječenih DARA-om, odnosno eritrociti DARA-e mogu se rabiti za prijetransfuzijsko ispitivanje jer su negativni na CD38- i DAT, a s obzirom na to da nakon primjene monoklonskog protutijela anti-CD38 može doći do vezanja na eritrocite s većim sadržajem proteina CD38 i hemolize.

Transfuzijsko liječenje bolesnika monoklonskim protutijelom anti-CD38 i prijetransfuzijsko ispitivanje

Potrebe za transfuzijom eritrocitnih pripravaka bolesnika liječenih monoklonskim protutijelom anti-CD38 kreću se u rasponu od 30 do 80%.[27] Pri transfuzijskom liječenju potrebno je odabrati eritrocitne pripravke podudarne u antigenu da bi se spriječila aloimunizacija i snizio rizik od budućih transfuzijskih reakcija. Iako je ovim pristupom spriječena imunizacija na klinički najvažnije eritrocitne antigene, postoji nekoliko nedostataka: 1. pripravci podudarni u antigenu nisu uvijek dostupni, 2. traženje eritrocitnih pripravaka podudarnih u antigenu može odgoditi transfuzijsko liječenje, 3. nije isključena mogućnost imunizacije na ostale antigene. U transfuzijskom liječenju preporučuje se primjena eritrocitnih pripravaka podudarnih prema klinički najvažnijim antigenima u sustavima krvnih grupa Rh, Kell, Kidd, Duffy i MNS, čime je rizik od hemolitičke transfuzijske reakcije snižen za otprilike 90%.[17] Dostupnost eritrocitnih pripravaka podudarnih u antigenu ovisi o zahtjevu za antigenima negativnima na antigen za pojedinog bolesnika, a prema broju negativnih eritrocitnih antigena u bolesnika, kao i o udjelu darivatelja krvi kojima su određeni eritrocitni antigeni, uz opseg određivanja tih antigena. Genotipizacija osigurava veću točnost od fenotipizacije, a njezinom primjenom u automatiziranom testiranju darivatelja očekuje se kraće odgađanje transfuzijskog liječenja, kao i sniženje njegovih troškova. Za razliku od pretraživanja antieritrocitnih protutijela i križne reakcije koji imaju rok valjanosti, genotipizacijom će se omogućiti trajno izdavanje eritrocitnih pripravaka podudarnih u antigenu.[28] Međutim, određivanje genotipa eritrocitnih sustava krvnih grupa znatno je skuplja pretraga koja se izvodi samo u specijaliziranim laboratorijima, što ju čini nedostupnijom. Genotipizacijom moraju biti obuhvaćeni najmanje geni iz sustava krvnih grupa Rh, Kell, Kidd, Duffy i MNS, ali mogu se odrediti i geni drugih sustava krvnih grupa, što može pomoći u interpretaciji rezultata pri imunizaciji na druge eritrocitne antigene. Valja naglasiti da pri hitnom transfuzijskom liječenju koje je potrebno u roku od dva sata, redovito nema dovoljno vremena za specifične postupke prijetransfuzijskih ispitivanja. Podatci o prethodnim aloimunizacijama, rezultati fenotipiziranja ili genotipizacije u tim su slučajevima neprocjenjivo važni i tada treba primijeniti eritrocitne pripravke podudarne s prethodno određenim antigenima bolesnika. Naposljetku, klinička odluka o odabiru eritrocitnog pripravka podudarnog u antigenu ovisi o hitnosti zahtjeva za transfuzijsko liječenje i mogućnosti odabira takvog pripravka.[29] Pri hitnom transfuzijskom liječenju treba izdati eritrocitne pripravke podudarne s ABO/D, po mogućnosti prema najvažnijim eritrocitnim antigenima sustava krvnih grupa Rh i Kell.

Transfuzijsko liječenje bolesnika monoklonskim protutijelom anti-CD38 treba biti unaprijed najavljeno, a prije njegove primjene potrebno je poslati uzorke bolesnika u transfuzijsku službu na pretraživanje antieritrocitnih protutijela i određivanje eritrocitnih antigena. Liječnik koji skrbi za bolesnika treba biti upoznat s utjecajem monoklonskog protutijela anti-CD38 na prijetransfuzijsko ispitivanje. Pri transfuzijskom liječenju treba uzeti u obzir vrijeme potrebno za testiranje i osiguranje eritrocitnih pripravaka podudarnih u antigenu. Na zahtjevu za transfuzijsko liječenje potrebno je naznačiti datum posljednje primjene monoklonskog protutijela anti-CD38. Međutim, ako transfuzijsko liječenje nije unaprijed najavljeno, a uzorci bolesnika prije i poslije primjene monoklonskog protutijela anti-CD38 nisu poslani u transfuzijsku službu, produljuje se vrijeme od primanja zahtjeva do izdavanja podudarnog pripravka. Stoga pri panreaktivnom protutijelu treba uvijek posumnjati na primjenu monoklonskog protutijela anti-CD38. Da bi se skratilo odgađanje transfuzijskog liječenja, laboratoriji trebaju imati uspostavljene protokole prijetransfuzijskog ispitivanja i sustav upozorenja za bolesnike liječene monoklonskim protutijelom anti-CD38.

Testiranja koja obuhvaćaju primjenu specifičnih postupaka nisu automatizirana i pri rutinskom su radu zahtjevna zbog trajanja obrade i potrebnog iskustva djelatnika u laboratoriju pa se provode ponajprije u referentnim laboratorijima. Osim uspostavljenih protokola, a da bi komunikacija među zdravstvenim djelatnicima bila pravodobna, ISBT preporučuje automatizaciju u komunikaciji kod bolesnika liječenih monoklonskim protutijelom anti-CD38.[26] Američka udruga banaka krvi (engl. *American Association of Blood Banks* – AABB) preporučuje obavještavanje transfuzijske službe o početku liječenja bolesnika DARA-om.[30] Proizvođač daratumumaba (Darzalex – Janssen Biotech Inc., Johnson & Johnson, Horsham, PA, SAD) također je svjestan

smetnja u prijetransfuzijskom ispitivanju uzrokovanih DARA-om, stoga je izdao upute za zdravstvene djelatnike.[14] Iako monoklonsko protutijelo anti-CD38 otežava prijetransfuzijsko ispitivanje u transfundiranih bolesnika liječenih DARA-om, do danas nije prijavljen nijedan slučaj hemolitičke transfuzijske reakcije.[31] U našem istraživanju također nije bilo prijavljenih transfuzijskih reakcija, a bolesnici su prije transfuzijskog liječenja primili premedikaciju.

Prema međunarodnom forumu ISBT-a o strategijama testiranja kod bolesnika liječenih monoklonskim protutijelom anti-CD38, većina laboratorija (osam od 14) prijavljuje primjenu DTT-metode uz primjenu eritrocitnih pripravaka podudarnih u antigenu, što je omogućeno fenotipiziranjem odnosno genotipiziranjem bolesnika (šest od osam). Pri negativnim testovima pretraživanja antieritrocitnih protutijela eritrocitni se pripravci izdaju prema protokolu T&S (engl. *Type and Screen*) bez križne reakcije. Neki se laboratoriji (tri od 14) oslanjaju samo na odabir eritrocitnih pripravaka podudarnih u antigenu.[26] U ovom istraživanju za prijetransfuzijsko ispitivanje prvo su odabrani klinički najvažniji eritrocitni pripravci podudarni s antigenom u sustavima krvnih grupa Rh, Kell, Kidd, Duffy i MNS (88,4%), a u nedostatku tih antigena s onima u sustavima krvnih grupa Rh, Kell i Kidd ili samo u sustavima Rh i Kell (11,6%). Zatim su eritrociti obrađeni DTT-om i reagensom DaraEx. S obzirom na to da smo ovim ispitivanjem utvrdili znatan udio lažno pozitivnih rezultata ispitivanja nakon primjene obaju specifičnih postupaka (oko 40% nakon obrade eritrocita DTT-om 0,2 M i oko 20% nakon primjene reagensa DaraEx), preporučujemo da se identifikacija antieritrocitnih protutijela bolesnika nakon primjene DARA-e, zbog velike zahtjevnosti procesa, provodi samo u prethodno imuniziranih i neimuniziranih transfundiranih bolesnika, kod kojih se ne može sa sigurnošću utvrditi radi li se o lažno pozitivnim rezultatima testiranja (npr., pozitivni testovi pretraživanja antieritrocitnih protutijela uz nepodudarnu križnu reakciju, pri odabiru doze koja nije podudarna u svim važnim antigenima, ako nije isključen pozitivan DAT doze).

Medijan vremena od primanja eritrocitnih pripravaka do njihova izdavanja iznosio je oko 8 sati. Chapuy i suradnici prikazali su da uz primjenu DTT-a medijan odgode transfuzijskog liječenja neimuniziranih bolesnika iznosi 2 sata, a aloimuniziranih bolesnika iznosi 4 sata.[22] Moguće je unaprijed obraditi eritrocite DTT-om, osobito u laboratoriju s više takvih zahtjeva, budući da se eritrociti mogu čuvati nekoliko dana nakon obrade, ovisno o primijenjenoj otopini za njihovu pohranu.[32] Opažanje hemolize za vrijeme skladištenja eritrocita obrađenih DTT-om može biti ozbiljan problem. U ovom je istraživanju opažena hemoliza eritrocita obrađenih DTT-om 0,2 M u fiziološkoj otopini nakon 3 dana skladištenja, dok su obrađeni eritrociti pohranjeni u Alseverovoj otopini skladišteni bez hemolize dulje od tri tjedna. Modificiranom metodom obrade eritrocita s pomoću smanjivanja udjela DTT-a 0,2 M na omjer 30 : 25 (eritrociti : DTT) uklanjaju se smetnje uzrokovane monoklonskim protutijelom anti-CD38, a membrana obrađenih eritrocita nije oštećena obradom, što sprječava hemolizu tijekom njihova skladištenja. Time je omogućeno obrađivanje veće količine eritrocita i njihovo skladištenje do 33 dana, bez pojave hemolize.[33]

Zaključak

Liječenje monoklonskim protutijelom anti-CD38 uzrokuje panreaktivnost u testovima prijetransfuzijskog ispitivanja koji se izvode u IAT-u: pretraživanju, odnosno identifikaciji antieritrocitnih protutijela i križnoj reakciji. Panreaktivnost je posljedica vezanja monoklonskog protutijela anti-CD38 na protein CD38 na površini eritrocita, što pri standardnom testiranju onemogućuje otkrivanje antieritrocitnih aloprotutijela i osiguranje podudarne krvi za transfuzijsko liječenje. Radi uklanjanja smetnja testiranja uzrokovanih monoklonskim protutijelom anti-CD38, potrebno je primijeniti specifične postupke imunohematoloških ispitivanja.

Uvođenjem monoklonskog protutijela anti-CD38 u široku kliničku primjenu postoji opasnost da se podcijeni njegov utjecaj na postupke u transfuzijskoj službi, čime je ugroženo pravodobno izdavanje krvi, a zbog mogućih transfuzijskih reakcija ugrožena je i sigurnost transfuzijskog liječenja bolesnika. U ovom se radu oba specifična postupka, obrada eritrocita DTT-om 0,2 M i neutralizacijski test primjenom reagensa DaraEx, nisu pokazala dovoljno pouzdanima u rješavanju smetnja uzrokovanih monoklonskim protutijelom anti-CD38. Stoga je za transfuzijsko liječenje tih bolesnika nužno osigurati eritrocitne pripravke podudarne u antigenu. Budući da odabir takvog pripravka može odgoditi transfuzijsko liječenje, ustanove u kojima se liječe ovi bolesnici trebaju imati dogovorene protokole transfuzijskog liječenja pri primjeni DARA-e, koji uključuju pravodobnu komunikaciju svih zdravstvenih djelatnika uključenih u liječenje bolesnika. Trebaju biti uspostavljeni protokoli za rješavanje smetnja prijetransfuzijskog ispitivanja i odabir eritrocitnih pripravaka, a bolesnicima se preporučuje izdavanje iskaznica o liječenju monoklonskim protutijelom anti-CD38. Preporučuje se primjena DTT-a, jer je vrlo jeftin i dostupan, iako je testiranje dugotrajno i iziskuje iskustvo djelatnika. Druga je mogućnost primjena neutralizacijskih testova koji su brzi i jednostavni, ali im je cijena visoka i često su nedostupni. Primjena eritrocita krvi iz pupkovine i eritrocita DARA-e nije praktična jer su rijetko dostupni, a njihovo je kombiniranje zahtjevno. Pretpostavlja se da bi niža cijena neutralizacijskih testova i genotipizacije u budućnosti omogućila njihovu standardnu primjenu i dostupnost većini transfuzijskih službi.

Rad je napravljen u Kliničkom zavodu za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu KBC-a Zagreb i u Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu KBC-a Zagreb.

LITERATURA

1. *Cornell RF, Kassim AA.* Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. Bone Marrow Transplant 2016;51 (4):479–91.
2. *Afifi S, Michael A, Lesokhin A.* Immunotherapy: a new approach to treating multiple myeloma with Daratumumab and Elotuzumab. Ann Pharmacother 2016;50(7):555–68.
3. *Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP i sur.* Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. N Engl J Med 2015;373(13):1207–19.
4. *Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ i sur.* Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2016;387(10027):1551–60.
5. *Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K i sur.; CASTOR Investigators.* Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2016;375(8):754–66.
6. *Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H i sur.; POLLUX Investigators.* Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2016;375(14):1319–31.
7. *European Medicines Agency.* Darzalex (daratumumab): An overview of Darzalex and why it is authorised in the EU. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/darzalex-epar-medicine-overview_en.pdf. Pristupljeno: 28. 4. 2017.
8. *Chapuy CI, Nicholson RT, Aguad MD i sur.* Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. Transfusion 2015;55:1545–54.
9. *Oostendorp M, Lammerts van Bueren JJ, Doshi P i sur.* When blood transfusion medicine becomes complicated due to interference by monoclonal antibody therapy. Transfusion 2015;55:1555–62.
10. *Anani WQ, Duffer K, Kaufman RM, Denomme GA.* How do I work up pretransfusion samples containing anti-CD38? Transfusion 2017;57(6):1337–42.
11. *Anani WQ, Marchan MG, Bensing KM i sur.* Practical approaches and costs for provising safe transfusions during anti-CD38 therapy. Transfusion 2017;57(6):1470–9.
12. *Roback JD, Combs MR, Grossman BJ, Hollyer CD.* Technical manual. 17. izd. Bethesda Maryland: AABB; 2011, str. 912–13.
13. *Albeniz I, Demir-Coşkun O, Türker-Şener L, Baş A, Asoğlu O, Nurten R.* CD38 expression as response of hematopoietic system to cancer. Oncol Lett 2011;2(4):659–64.
14. *Janssen.* DARZALEX (daratumumab) injection. Dostupno na: http://www.jannsenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing information/Darzalex-pi.pdf. Pristupljeno: rujan 2019.
15. *Heddle NM, Soutar RL, O'Hoski PL i sur.* A prospective study to determine the frequency and clinical significance of alloimmunization post-transfusion. Br J Haematol 1995;91(4):1000–5.
16. *Schonewille H, Haak HL, van Zijl AM.* Alloimmunization after blood transfusion in patients with hematologic and oncologic diseases. Transfusion 1999;39(7):763–71.
17. *Schonewille H, de Vries RR, Brand A.* Alloimmune response after additional red blood cell antigen challenge in immunized hematooncology patients. Transfusion 2009;49(3): 453–7.
18. *Sullivan HC, Gerner-Smidt C.* Nooka AK i sur. Daratumumab (anti-CD38) induces loss of CD38 on red blood cells. Blood 2017;129:3033–7.
19. *Martin T, Baz R, Benson DM i sur.* A phase 1b study of isatuximab plus lenalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma. Blood 2017;129(25):3294–303.
20. *Raab MS, Chatterjee M, Goldschmidt H i sur.* MOR202 alone and in combination with pomalidomide or lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: Data from clinically relevant cohorts from a phase I/IIa study. J Clin Oncol 2016; 34(15):8012.
21. *Van de Donk NW, Janmaat ML, Mutis T i sur.* Monoclonal antbodies targeting CD38 in hematological malignances and beyond. Immunol Rev 2016;270(1):95–112.
22. *Chapy CI, Aquad MD, Nicholson RT i sur.*; DARA-DTT Study Group for the BEST Collaborative. International validation of a dithiothreitol (DTT)-based method to resolve the daratumumab interference with blood compatibility testing. Transfusion 2016;56(12):2964–72.
23. *Judd WJ, Johnson ST, Storry J.* Judd's methods in immunohaematology. 3. izd. Bethseda: AABB Press; 2008, str. 271–3.
24. *Reid M, Lomas-Francis C, Ollson Ml.* The blood group anti-gen factsbook. 3. izd. Waltham: Academic Press; 2012, str. 297–346.
25. *Hosokawa M, Kashawagi H, Nakayama K i sur.* Distinct effect of daratumumab on indirect and direct antiglobulin tests: a new method employing 0.01 mol/L dithiothreitol for negating the daratumumab interference with preserving K antigenecity (Osaka method). Transfusion 2018;58(12):3003–13.
26. *De Vooght KMK, Lozano M, Bueno JL i sur.* Vox Sanguinis International Forum on typing and matching strategis in patients on anti-CD38 monoclonal therapy: summary. Vox Sang 2018;113:492–8.
27. *Hannon JL, Clarke G.* Transfusion management of patients receiving daratumumab therapy for advanced plasma cell myeloma. Transfusion 2015;55(11):2770.
28. *Wilkinson K, Harris S, Gaur P i sur.* Molecular blood typing augments serologic testing and allows for enhanced matching of red blood cells for transfusion in patients with sickle cell disease. Transfusion 2002;52(2):381–8.
29. *Quach H, Benson S, Haysom H i sur.* Considerations for pretransfusion immunohaematology testing in patients receiving the anti-CD38 monoclonal antibody daratumumab for the treatment of multiple myeloma. Intern Med J 2018;38 (2):210–20.
30. *Regan DM, Markowitz MA; AABB.* Mitigating the anti-CD38 interference with serologic testing. Dostupno na: http://www.aabb.org/programs/publications/bulletins/Documents/ab16-02.pdf. Pristupljeno: 15. 8. 2016.
31. *Dimopoulus MA, Sonneveld P, Sun H.* Daratumumab and blood-compatibility testing. N Engl J Med 2016;375(25): 2497–8.
32. *Disbro WL.* Stability guidelines for dithiothreitol-treated red blood cell reagents used for antibody detection methods in patients treated with daratumumab. Immunohematology 2017;33(3):105–9.
33. *Lorenzen H, Lone AN, Nielsen M, Svendson L, Andersen P.* Thirty-three-day storage of dithiothreitol-reated red blood cells used to eliminate daratumumab interference in serological testing. Vox Sang 2018;113(7):686–93.

Liječ Vjesn 2020;142:389–394
https://doi.org/10.26800/LV-142-11-12-57

Izvorni rad | Original article

Procjena učinka periferne laserske iridotomije na biometrijske parametre prednjeg segmenta oka u bolesnika s pigmentnim glaukomom

Assessment of effect of peripheral laser iridotomy on biometric parameters of anterior eye segment in pigmentary glaucoma

Dina Lešin Gaćina[1]✉, Smiljka Popović-Suić[1], Sonja Jandroković[1], Tomislav Jukić[1], Josip Knežević[1], Petra Kristina Ivkić[1]

[1] Klinika za očne bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

Deskriptori
GLAUKOM OTVORENOG KUTA – dijagnoza, kirurgija; PREDNJI SEGMENT OKA – dijagnostički slikovni prikaz; PIGMENTNI EPITEL OKA – patologija, IRIDOTOMIJA – metode; LIJEČENJE LASEROM – metode; OPTIČKA KOHERENTNA TOMOGRAFIJA; OČNI TLAK; BIOMETRIJA

SAŽETAK. Pigmentni glaukom (PG) tip je sekundarnoga glaukoma otvorenog kuta, povezan s pigmentnim disperzijskim sindromom u kojem dolazi do progresivnog odumiranja vidnog živca i oštećenja vidnog polja. *Cilj istraživanja* bilo je ispitivanje učinka periferne laserske iridotomije (PLI) na biometrijske parametre prednjeg segmenta oka upotrebom optičke koherentne tomografije, kao i na vrijednosti očnog tlaka prije primjene PLI-ja u bolesnika s PG-om i 6 mjeseci poslije zahvata. *Materijal i metode:* Proveli smo prospektivno presječno istraživanje na 15-ero ispitanika (ukupno 30 očiju) s dijagnosticiranim PG-om, u Klinici za očne bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. Svim ispitanicima uključenima u istraživanje izveden je PLI s pomoću lasera Nd:YAG. Vrijednosti očnog tlaka izmjerene su Goldmannovom aplanacijskom tonometrijom. Optička koheretna tomografija (OCT), obavljena uređajem Visante™ (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, SAD), upotrijebljena je da bi se utvrdili parametri prednje očne sobice, uključujući njezin kut u temporalnom kvadrantu i dubinu, i to prije PLI-ja i 6 mjeseci poslije njega. Zatim su analizirane vrijednosti početnih i postoperativnih mjera. Rezultati statističke analize pokazali su da primjena PLI-ja kod ispitanika s PG-om dovodi do smanjenja kuta prednje očne sobice, smanjenja njezine dubine ($p < 0,001$) te sniženja vrijednosti očnog tlaka ($p < 0,005$) u razdoblju 6-mjesečnog praćenja. *Zaključak:* PLI je metoda koja pokazuje povoljan učinak na vrijednosti očnog tlaka i biometrijske parametre prednjeg segmenta oka u bolesnika s PG-om. Postupak je siguran i bezbolan za bolesnike, a može se izvoditi ambulantno u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Descriptors
GLAUCOMA, OPEN-ANGLE – diagnosis, surgery; ANTERIOR EYE SEGMENT – diagnostic imaging; PIGMENT EPITHELIUM OF EYE – pathology; IRIDECTOMY – methods; LASER THERAPY methods; TOMOG RAPHY, OPTICAL COHERENCE; INTRAOCULAR PRESSURE; BIOMETRY

SUMMARY. Pigmentary glaucoma (PG) is a secondary open-angle glaucoma associated with pigment dispersion syndrome in which progressive optic-nerve damage occurs leading to visual field loss. *The aim of the study* was to investigate the effect of peripheral laser iridotomy (PLI) on the biometric parameters of anterior eye segment measured by anterior-segment optical coherence tomography (AS OCT) and difference in the value of intraocular pressure, before and six months after the application of PLI in patients with PG. *Material and methods:* A prospective cross-sectional study was performed on 15 subjects (total of 30 eyes) with a diagnosis of PG, at the Department of Ophthalmology, Clinical Hospital Centre Zagreb. All subjects included in the study underwent Nd:YAG PLI. Intraocular pressure values were measured by Goldmann applanation tonometry. AS OCT (Visante™ OCT, Carl Zeiss) was performed to establish anterior chamber parameters, including anterior chamber angle in temporal quadrant and anterior chamber depth, before and six months after PLI. Differences in baseline and postoperative measurements were analyzed. Results have shown that the use of PLI in pigmentary glaucoma subjects leads to reducing of anterior chamber angle and anterior chamber depth ($p<0.001$) and lowering intraocular pressure ($p<0.005$) at the end of the six-month follow up. *Conclusion:* PLI has shown beneficial outcomes on biometric parameters of anterior eye segment and on intraocular pressure values. The method is safe for patients, painless and can be performed in everyday clinical practice.

Glaukom je kronična očna bolest koja podrazumijeva skupinu kliničkih entiteta različite etiologije, a zajedničko im je progresivno odumiranje živčanih vlakana mrežnice i vidnog živca. S tim su povezani odgovarajuće propadanje vidnog polja i posljedično narušavanje vidne funkcije. Glaukom je jedan od vodećih uzroka sljepoće u svijetu.[1] Smatra se da je povišen očni tlak glavni čimbenik rizika od razvoja bolesti.[2]

Pigmentni disperzijski sindrom (PDS) kliničko je anatomski entitet koji se odnosi na nalaz raspršenog pigmenta šarenice u predjelu prednjeg segmenta oka.[3] Karakterističan vertikalni rožnični pigment prvi je opisao Krukenberg davne 1900. godine.[4] Smatrao je da

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dina Lešin Gaćina, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-2468-2195
Klinika za očne bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb;
e-pošta: dina.lesin@yahoo.com

Primljeno 29. srpnja 2020., prihvaćeno 7. rujna 2020.

se radi o kongenitalnoj anomaliji uzrokovanoj adhezijom pupilarne membrane na rožnicu tijekom rane embriogeneze. Međutim, s vremenom se stanje definiralo kao trijas kliničkih znakova koji uključuje pigmentne depozite na endotelu rožnice (Krukenbergovo vreteno), radijalnu transiluminaciju srednje periferije šarenice i hiperpigmentaciju trabekularne mreže.[5] Akumulacija pigmenta također se može naći na površini šarenice i leće, u trabekularnoj mreži i na Schwalbeovoj liniji. PDS može biti izoliran klinički entitet, no zbog opstrukcije trabekularne mreže može biti povezan i s povišenim očnim tlakom.[5] U literaturi se navodi da između 25 i 50% pacijenata s pigmentnim disperzijskim sindromom ima rizik od razvoja okularne hipertenzije.[6]

Pigmentni glaukom (PG) oblik je sekundarnoga glaukoma otvorenog kuta, povezan s PDS-om u kojem dolazi do progresivnog odumiranja vidnog živca. Prevalencija je oko 1,5% svih glaukoma.[7,9] Bolest se češće javlja u muškoj populaciji, tipično u trećem ili četvrtom desetljeću.[7,8] Češća je u bijele rase, a kao rizični čimbenik navodi se kratkovidnost.[7] Rizik od razvoja PG-a iz PDS-a procjenjuje se na 10% u 5 godina i 15% u 15 godina.[10] Većina pacijenata s PG-om nema simptome. Međutim, neki se pacijenti mogu javljati zbog prolaznog povišenja očnog tlaka, glavobolje i epizode zamagljena vida ili vidne senzacije u obliku haloa, osobito nakon tjelesne aktivnosti. Vrijednosti očnog tlaka visoke su i teže fluktuacijama.[9] Pretpostavlja se da se sa starenjem vrijednosti očnog tlaka ipak snižavaju.[7,9] Campbell je 70-ih godina prošlog stoljeća iznio hipotezu o vjerojatnom patogenetskom mehanizmu nastanka bolesti.[3] Smatrao je da je ključna morfologija prednjeg segmenta oka koja se odnosi na nešto veći korijen šarenice, položen više posteriorno s insercijom u cilijarno tijelo. Obrnuti pupilarni blok naziv je kojim se opisuje takva konkavna anatomska varijacija korijena šarenice.[3] Zbog toga dolazi do trljanja pigmentnog sloja šarenice o lećne zonule i oslobađanja pigmenta melanina koji se nakuplja u strukturama cijeloga prednjeg segmenta oka te, nošen očnom vodicom prema odvodnom sustavu oka, dovodi do opstrukcije trabekularne mreže, a time i do povišenja očnog tlaka.[7] Nadalje, pokazalo se da tijekom treptaja dolazi do pomaka male količine očne vodice iz stražnje očne sobice u prednju, što rezultira povišenjem tlaka u prednjoj očnoj sobici.[11] Gradijent tlaka dovodi do stražnjeg uvijanja šarenice i povećanja iridolentikularnog kontakta.[11] Istraživanja na mikroskopskoj razini pokazala su da u razvoju bolesti sudjeluju i same endotelne stanice trabekularne mreže koje fagocitiraju pigmentne granule, što dovodi do apoptoze stanica.[12] Takve prepunjene stanice uklanjaju makrofagi. Gubitak normalne arhitekture i funkcije trabekularne mreže dovodi do opstrukcije odvodnje očne vodice te povišenja očnog tlaka.[12] Postoje spoznaje i o određenoj genskoj predispoziciji za nastanak bolesti, poduprte pojavom bolesti među nekim od krvnih rođaka, a moglo bi se raditi o autosomno-dominantnom nasljeđivanju s inkompletnom penetracijom.[13]

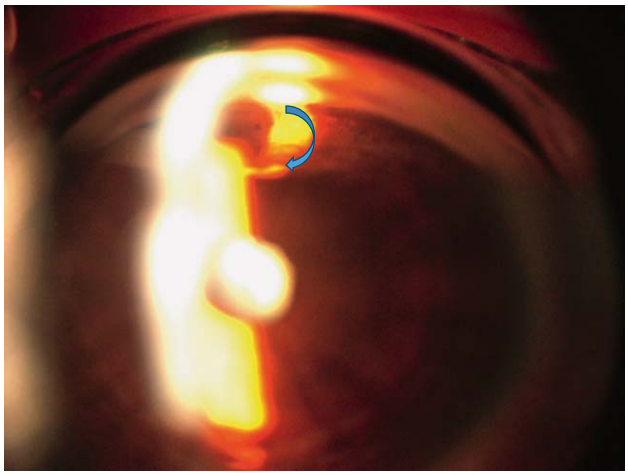
Topička primjena lijekova za snižavanje očnog tlaka obično je prva linija liječenja svih oblika glaukoma otvorenog kuta, pa tako i pigmentnoga glaukoma.[2] Alternativa topičkim lijekovima uključuje metode liječenja laserom kao što su argonska i selektivna laserska trabekuloplastika te periferna laserska iridotomija.[14] U obzir dolazi i liječenje kirurškom metodom trabekulektomije.[8] Kurwa je prvi, 1984. godine, opisao primjenu PLI-ja u bolesnika s PG-om.[15] No metoda je ušla u širu primjenu tek nakon što su Karickhoff i suradnici 1992. godine predstavili svoj rad u kojem su dokazali promjenu morfologije šarenice poslije tretmana laserom i povoljno djelovanje na tijek bolesti.[16]

Ciljevi našeg istraživanja bili su ispitivanje učinka PLI-ja na morfološke karakteristike prednjeg segmenta oka u ispitanika s pigmentnim glaukomom i utvrđivanje postojanja promjene vrijednosti očnog tlaka tijekom 6-mjesečnog praćenja.

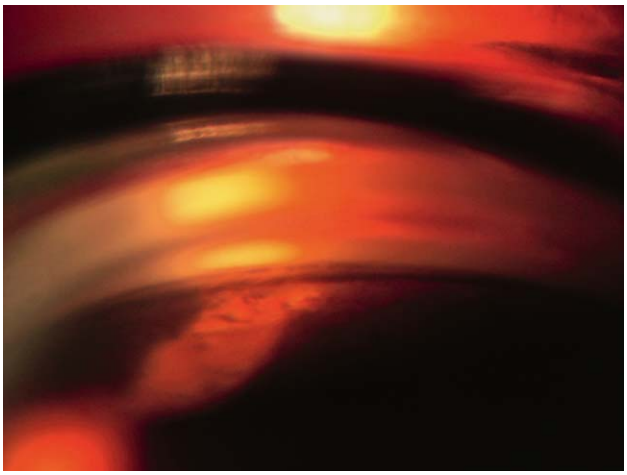
Ispitanici i metode

Prospektivno presječno istraživanje proveli smo u Klinici za očne bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb tijekom 10 mjeseci, a u skladu s temeljima dobre kliničke prakse i Helsinške deklaracije. Sudjelovanje u istraživanju bilo je dobrovoljno, a u njega su uključeni svi punoljetni ispitanici koji su potpisanim pristankom informiranog pacijenta dali svoju suglasnost.

Glavni kriterij uključivanja ispitanika bila je dijagnoza PG-a. Bolest se utvrdila na temelju karakteristične anatomske varijacije prednjeg segmenta oka (rasap pigmentnih čestica u području prednjeg segmenta oka, radijalna transiluminacija srednje periferije šarenice, široko otvoren kut, gusta homogena tamnosmeđe pigmentirana trabekularna mreža), vrijednosti očnog tlaka više od 21 mmHg iz povijesti bolesti, karakteristične glaukomske neurooptikopatije (ekskavacija glave vidnog živca) i odgovarajućega pouzdanoga glaukomskog oštećenja vidnog polja prema kriterijima modificirane Hodapp-Parrish-Andersonove klasifikacije.[17] Kriterij za uključivanje u istraživanje bila je prisutnost stražnjeg uvijanja šarenice utvrđena metodom gonioskopije i optičkom koherentnom tomografijom prednjeg segmenta oka (engl. *Anterior segment optical coherence tomography* – AS-OCT). Uključeni ispitanici uzimali su otprije propisanu topičku terapiju za snižavanje očnog tlaka. Isključni kriteriji za istraživanje bili su druga očna patologija izuzev refrakcijske greške oka do ± 5,0 dioptrija sfere i prethodni laserski i kirurški zahvati na oku. Od ukupno 19 potencijalnih ispitanika kriterije nije zadovoljilo 4-ero ispitanika: jednom



Slika 1. Gonioskopija: korijen šarenice uvijen prema straga (plava strelica)
Figure 1. Gonioscopy: Posterior bowing of the iris root (blue arrow)



Slika 2. Gonioskopija: gusta tamno pigmentirana trabekularna mreža
Figure 2. Gonioscopy: dense dark pigmented trabecular meshwork

je prije učinjena selektivna laserska trabekuloplastika na oba oka, dvoje ih je imalo refrakcijsku grešku oka veću od -5,0 dioptrija sfere, a jedan je ispitanik imao strabizam. Tražene kriterije zadovoljilo je 15-ero ispitanika: 12 muškaraca i 3 žene. Istraživanje se provelo na uzorku od 30 fakičnih očiju usporedbom parametara među istim ispitanicima prije zahvata i 6 mjeseci poslije njega. Biometrijski parametri prednjeg segmenta oka, ispitivani s pomoću AS-OCT-a, bili su veličina kuta prednje očne sobice u temporalnom kvadrantu i centralna dubina prednje očne sobice. Očni tlak mjeren je standardnom metodom aplanacije prema Goldmannu i korigiran za vrijednost središnje debljine rožnice izmjerene pahimetrijom.

Svim je ispitanicima obavljen standardni oftalmološki pregled prije zahvata i poslije 6-mjesečnog praćenja. S pomoću indirektne oftalmoskopije pregledana je očna pozadina i utvrđen stupanj glaukomske neuropatije. Pregledom očnog kuta gonioskopijom kod svih su ispitanika ustanovljene konkavna konfiguracija periferne šarenice (slika 1.) i gusta homogena tamno pigmentirana trabekularna mreža (slika 2.).

AS-OCT neinvazivna je slikovna metoda visoke rezolucije koja se temelji na interferenciji valova infracrvenog dijela spektra reflektiranih od struktura oka, čime se omogućavaju vizualizacija i mjerenje struktura prednjeg segmenta oka.[18] Istraživanje se provodilo s pomoću uređaja Visante™ OCT (Carl Zeiss Meditec, inačica 3.0.1.8.) i protokola za snimanje *Enhanced Anterior Segment Single*. Svi su ispitanici pregledani u sjedećem položaju, u prostoriji s ugašenim svjetlima, kako bi uvjeti osvjetljenja bili približno što sličniji.[19] Za kvantitativnu analizu kuta prednje očne sobice upotrijebljeni su alati *AC Angle – 180°* i *AC Angle – 0°*. Program uređaja automatski određuje kut s vrhom u skleralnom grebenu, gornjim krakom kuta koji je postavljen uzduž stražnje površine rožnice te donjim krakom kuta što je položen na prednju površinu šarenice.[19] Na snimkama AS-OCT-a dva su ispitivača ručno označila skleralni greben i modificirala krakove kuta.[18,19] Dubina prednje sobice definirana je kao duljina između endotela središnjeg dijela rožnice i prednjeg pola leće.[18] Analizirane su snimke koje su imale vidljivu jasnu središnju fiksaciju (jasan rožnični refleks), prisutnost kontinuiteta struktura prednjeg segmenta oka te odsutnost artefakata.

Nakon kompletnog oftalmološkog pregleda i dijagnostičke obrade svim su ispitanicima detaljno objašnjene standardna procedura izvođenja PLI-ja i moguće komplikacije zbog zahvata. Prije zahvata primijenjena je topička anestezija s pomoću 0,5%-tnih kapi tetrakaina da bi se na rožnicu moglo postaviti kontaktno Abrahamovo povećalo od 66 dioptrija. Zahvat je izveden laserskim uređajem Nd:YAG (engl. *Neodymium-doped yttrium aluminum garnet*), koji se sastoji od štapića itrij-aluminijeva granata s atomima dopiranog neodimija. S pomoću lasera stvoreni su otvori u gornjem perifernom kvadrantu šarenice. Veličina pečata bila je 200 μm, prosječna pojedinačna snaga primijenjenoga laserskog pečata iznosila je 3,2 mJ, a prosječno su izvedena ukupno 3 pečata. Znak da se postigla perforacija šarenice punom debljinom bilo je protjecanje pigmenta s očnom vodicom iz stražnje očne sobice u prednju kroz iridotomijski otvor. Neposredno nakon zahvata svim je ispitanicima jednokratno lokalno apliciran alfa-agonist (brimonidin) kako bi se spriječilo potencijalno prolazno povišenje očnog tlaka te je 2 sata poslije zahvata obavljeno kontrolno mjerenje očnog tlaka.[20] Provedena je protuupalna terapija topičkim deksametazonom četiri puta na dan tijekom pet dana. Nakon zahvata svima je u terapiju uveden analog prostaglandina lokalno.[21] Kontrola svih ispitanika bila

je 6 mjeseci poslije zahvata, kada su im ponovljeni kompletan oftalmološki pregled te nalaz AS-OCT-a. Zatim je provedena statistička analiza dobivenih podataka.

Statistička analiza podataka

Svi podatci prikupljani su u računalni program Microsoft Office Excel 2007 (inačica 11. Microsoft Corporation, Redmond, WA, SAD), a za statističku analizu upotrijebljen je statistički program SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, SAD). Čimbenici za analizu bili su biometrijski parametri prednje očne sobice izmjereni AS-OCT-om, a to su veličina kuta prednje očne sobice u temporalnom kvadrantu, centralna dubina prednje očne sobice te vrijednost očnog tlaka. Ispitivanje normalnosti raspodjele vrijednosti parametara inicijalno se provelo s pomoću Shapiro-Wilkova testa (tablica 1.). Distribucije vrijednosti kutova prednje očne sobice i njezinih centralnih dubina prije PLI-ja i poslije njega zadovoljile su kriterij normalnosti raspodjele te se za analizu primijenio parametrijski test značajnosti razlika (t-test za zavisne uzorke). Distribucije vrijednosti očnih tlakova prije PLI-ja statistički su se značajno razlikovale ($p = 0,027$), dok se poslije PLI-ja nisu statistički značajno razlikovale od normalne distribucije ($p = 0,071$). Stoga je testiranje razlika u očnom tlaku provedeno neparametrijskim Wilcoxonovim testom značajnosti. Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost i standardna devijacija. Razina vjerojatnosti od $p < 0,05$ uzeta je kao statistički značajna.

Tablica 1. Test normalnosti distribucija prije PLI-ja i poslije njega

Table 1. Test for normal distribution before and after LPI

	Prije PLI-ja /Before PLI		Poslije PLI-ja /After PLI	
	W	P	W	p
Kut prednje očne sobice /Anterior chamber angle (°)	,954	0,218	,966	0,434
Dubina prednje očne sobice /Anterior chamber depth (mm)	,932	0,054	,943	0,112
Očni tlak/Intraocular pressure (mmHg)	,920	0,027	,936	0,071

W – Shapiro-Wilkova vrijednost/Shapiro-Wilk value

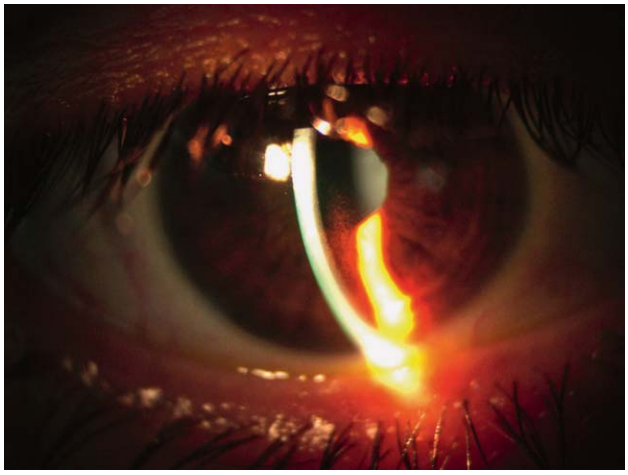
Rezultati

U istraživanje je uključeno 15-ero ispitanika (ukupno 30 očiju) s dijagnozom PG-a kojima je obavljen zahvat PLI-ja. Osnovni demografski i klinički podatci ispitanika prikazani su na tablici 2. Promjene su bile bilateralne u svih ispitanika, no s asimetričnom kliničkom prezentacijom bolesti. Biomikroskopskim pregledom u trećine očiju više su ili manje bili vidljivi pigmentni depoziti na rožničnom endotelu (slika 3.), a svi ispitanici imali su najmanje jedan defekt srednjeg dijela šarenice vidljiv pregledom u transiluminaciji na biomikroskopu.

Tablica 2. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika

Table 2. Demographic and clinical characteristics of subjects

Dob (godine) ± medijan (raspon) /Age (year) ± median (range)	32,7 ± 8,2
Spol (muški/ženski)/Sex (male/female)	12/3
Sferni ekvivalent (dioptrija) /Spherical equivalent (diopters)	-2,75 ± 1,50
Pahimetrija (μm)/pachymetry (μm)	537 ± 24



Slika 3. Krukenbergovo vreteno (pigmentne stanice šarenice na stražnjoj površini rožnice)

Figure 3.Krukenberg spindle (pigmented iris cells on the posterior surface of the cornea)

Rezultati statističke analize pokazali su da su nakon 6-mjesečnog praćenja vrijednosti kuta prednje očne sobice, kao i vrijednosti njezine centralne dubine statistički značajno niže nakon PLI-ja ($p < 0,001$), što je prikazano na tablici 3. Iz analize pojedinačnih razlika u dubini prednje očne sobice prije zahvata i poslije njega proizlazi da je kod 24 od 30 očiju došlo do smanjenja dubine prednje očne sobice, a kod 6 očiju nije bilo promjene. Ni u jednom oku nakon PLI-ja nije došlo do povećanja dubine prednje očne sobice. Nadalje, analizom je nađeno da je kod 25 očiju došlo do suženja kuta prednje očne sobice. Prema rezultatima, utvrđeno je postojanje statistički značajne razlike u vrijednostima očnih tlakova prije PLI-ja i poslije njega ($p < 0,005$). Dodatna analiza razlika u očnim tlakovima pokazala je da je u 23 oka (77%) došlo do sniženja očnog tlaka, u 2 oka nije bilo statistički značajne promjene, a u 5 očiju došlo je do povišenja očnog tlaka u

Tablica 3. Promjene vrijednosti biometrijskih parametara prednje očne sobice prije PLI-ja i poslije njega

Table 3. Changes of values of anterior chamber biometric parameters before and after LPI

Razlika vrijednosti prije PLI-ja i poslije njega/Differences of values before and after LPI	Mean	SD	P
Kut prednje očne sobice /Anterior chamber angle (°)	5,2433	2,1157	< 0,001
Dubina prednje očne sobice /Anterior chamber depth (mm)	0,1233	0,0774	< 0,001

Mean – srednja vrijednost razlike/mean value of differences; SD – standardna devijacija/standard deviation

Tablica 4. Vrijednosti biometrijskih parametara prednje očne sobice i očnog tlaka prije PLI-ja i poslije njega

Table 4. Values of anterior chamber biometric parameters and intraocular pressure before and after LPI

		Prije PLI-ja/ Before LPI		Poslije PLI-ja /After LPI	
Varijabla/Variable	N	Mean	SD	Mean	SD
Kut prednje očne sobice /Anterior chamber angle (°)	30	52,99	4,506	47,75	4,719
Dubina prednje očne sobice /Anterior chamber depth (mm)	30	3,67	0,335	3,55	0,305
Očni tlak/Intraocular pressure (mmHg)	30	17,50	3,181	16,33	2,746

Mean – srednja vrijednost/mean value; SD – standardna devijacija/standard deviation

razdoblju 6-mjesečnog praćenja. Rezultati deskriptivne statistike kvantitativnih podataka prikazani su na tablici 4.

Rasprava

Na temelju rezultata istraživanja provedenoga na našem uzorku ispitanika s PG-om možemo zaključiti da PLI dovodi do biomehaničkih promjena u predjelu prednjeg segmenta oka i tako posredno povoljno djeluje na vrijednost očnog tlaka. U prilog tomu govore i rezultati istraživanja Niyadurupola i suradnika te Aptela i suradnika koji su dokazali da primjena PLI-ja dovodi do promjene anatomskih struktura u obliku izravnavanja konkaviteta šarenice i izjednačavanja tlaka između prednje i stražnje očne sobice, a time i smanjenja iridolentikularnog kontakta.[9,22] Annemarie Klingenstein i suradnici u svojem su radu također analizirali učinak PLI-ja u ispitanika s PG-om služeći se parametrima prednjeg segmenta oka dobivenima AS-OCT-om, ali uzimaju u obzir i biometrijske čimbenike rožnice kao što su kornealna histereza i kornealni faktor rezistencije.[25] Autori su dokazali statistički značajno smanjenje kuta prednje očne sobice, i to najizraženije u temporalnom kvadrantu, kao i volumena prednje očne sobice, naglašavajući pritom važnost biomehaničkih značajka rožnice u patogenezi PG-a.

Poslije zahvata svi su ispitanici tretirani lokalnom antiglaukomskom terapijom: primijenjen je topički analog prostaglandina latanoprost radi izjednačavanja vrijednosti očnog tlaka među ispitanicima. Analozi prostaglandina potentni su hipotenzivni lijekovi koji pospješuju uveoskleralno otjecanje, što je povoljno pri pigmentnom glaukomu. Mastropasqua i suradnici u svojem radu navode da je učinak analoga prostaglandina na sniženje očnog tlaka među ispitanicima s pigmentnim glaukomom bolji od učinka timolola.[21] Iako je poznato da analozi prostaglandina uzrokuju tamniju pigmentaciju šarenice, zapravo se radi o pigmentaciji melanocita strome šarenice, a ne njezina pigmentnog epitela koji je bitan za patogenetski mehanizam pigmentnoga glaukoma.[26] Teoretski, parasimpatomimetici bi mogli smanjiti relativni pupilarni blok i iridozonularni kontakt, no u svakodnevnom se životu slabije toleriraju jer su miotici povezani sa spazmom akomodacije i zamagljenjem vida u mlađe populacije. Međutim, primjena PLI-ja kao metode u liječenju pacijenata s pigmentnim glaukomom i dalje ostaje dvojbena.[23,24] Michelessi i Lindsleyeva sustavnim su pretraživanjem dostupne literature našli nedostatne dokaze o utjecaju PLI-ja na razvoj pigmentnoga disperzijskog sindroma i pigmentnoga glaukoma.[23] Navode da je zahvat siguran, s minimalnim neželjenim posljedicama, no upozoravaju na potrebu daljnjih istraživanja s obzirom na dugoročnu progresiju glaukomske neurooptikopatije i učinak na vidnu funkciju.[23] Prema sustavnom pregledu literature Juliette Buffault i suradnika, PLI povoljno djeluje na biomehaničke čimbenike i vrijednosti očnog tlaka u PDS-u i PG-u, ali bez jasnih prednosti u pogledu progresije oštećenja vidnog polja.[24] Do sličnih je rezultata došao Reistad sa suradnicima retrospektivnom analizom podataka u ispitanika s pigmentnim glaukomom kojima je izveden PLI. No, osvrćući se na manjkavu statističku obradu, autori i dalje ne isključuju dobrobit PLI-ja u tih bolesnika.[27]

Iako ovim radom predstavljamo svoje kliničko iskustvo, svjesni smo ograničenja istraživanja kao što su malen uzorak ispitanika, kratko razdoblje praćenja te uvođenje kontrolne skupine ispitanika. Treba ponoviti da u patogenetskom mehanizmu nastanka bolesti ulogu ima i sámo oštećenje trabekularne mreže. Da bi se utvrdio učinak PLI-ja, trebalo bi na neki način evaluirati funkcionalnost trabekularne mreže. Stoga se javlja pitanje pravodobne intervencije, odnosno u kojoj je fazi bolesti pravi trenutak za izvođenje zahvata. Treba li se PLI izvesti još u stadiju PDS-a, kada nema znakova glaukomskog oštećenja ili kad je bolest

već uznapredovala? Zasigurno tomu ne ide u prilog činjenica da stanje u ranoj fazi često nema jasne simptome pa bolest može biti dijagnostički problem. Isto tako, pitanje je etičke prihvatljivosti izvođenja procedure u očima u kojima se bolest još nije razvila. Naime, tijekom izvođenja zahvata može doći do oslobađanja pigmentnih granula, oštećenja trabekularne mreže i prolaznog povišenja očnog tlaka. Dakle, trebalo bi utvrditi je li PLI profilaktička ili terapijska metoda u pristupu liječenja bolesnika s PG-om. Stoga su potrebna dodatna randomizirana kontrolirana prospektivna klinička istraživanja da bi se evaluirala uloga PLI-ja u liječenju pigmentnoga glaukoma.

Zaključak

Ovo je istraživanje pokazalo da je PLI metoda koja dovodi do morfoloških promjena struktura prednjeg segmenta oka i ima povoljan učinak na vrijednosti očnog tlaka u bolesnika s pigmentnim glaukomom kao dodatak lokalnoj hipotenzivnoj terapiji. Postupak je siguran i bezbolan za bolesnike, a može se izvoditi ambulantno u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Također, možemo zaključiti da je primjena AS-OCT-a u kliničkom radu korisna pri dijagnostici i analiziranju struktura prednjeg segmenta oka u bolesnika s PG-om.

LITERATURA

1. *Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D i sur.* Global data on visual impairment in the year 2002. Bull World Health Organ 2004; 82(11):844–51.
2. *Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial Group.* Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. Arch Ophthalmol 2002; 120(10):1268–79.
3. *Campbell DG.* Pigmentary dispersion and glaucoma. A new theory. Arch Ophthalmol 1979;97:1667–72.
4. *Krukenberg F.* Beiderseitige angeborene melanose der hornhaut. Klin Monatsbl Augenheilkd 1899;37:254–8.
5. *Scott A, Kotecha A, Bunce C i sur.* YAG laser peripheral iridotomy for the prevention of pigment dispersion glaucoma a prospective, randomized, controlled trial. Ophthalmology 2011;118:468–73.
6. *Alvarado JA, Murphy CG.* Outflow obstruction in pigmentary and primary open angle glaucoma. Arch Ophthalmol 1992; 110:1769–78.
7. *Farrar SM, Shields MB, Miller KN, Stoup CM.* Risk factors for the development and severity of glaucoma in the pigment dispersion syndrome. Am J Ophthalmol 1989;108:223–9.
8. *Migliazzo CV, Shaffer RN, Nykin R, Magee S.* Long-term analysis of pigmentary dispersion syndrome and pigmentary glaucoma. Ophthalmology 1986;93:1528–36.
9. *Niyadurupola N, Broadway DC.* Pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma – a major review. Clin Exp Ophthalmol 2008;36:868–82.
10. *Siddiqui Y, Ten Hulzen RD, Cameron JD, Hodge DO, Johnson DH.* What is the risk of developing pigmentary glaucoma from pigment dispersion syndrome? Am J Ophthalmol 2003; 135:794–9.
11. *Liebmann JM, Tello C, Chew SJ, Cohen H, Ritch R.* Prevention of blinking alters iris configuration in pigment dispersion syndrome and in normal eyes. Ophthalmology 1995;102 (3):446–55.
12. *Richardson TM, Hutchinson BT, Grant WM.* The outflow tract in pigmentary glaucoma: a light and electron microscopic study. Arch Ophthalmol 1977;95(6):1015–25.
13. *McDermott JA, Ritch R, Berger A i sur.* Familial occurrence of pigmentary dispersion syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci 1987;28(Supl.):136.
14. *Lunde MW.* Argon laser trabeculoplasty in pigmentary dispersion syndrome with glaucoma. Am J Ophthalmol 1983; 96:721–5.
15. *Kurwa B.* Presented at Residents' Day, University of Texas at Galveston, 1984.
16. *Karickhoff JR.* Pigmentary dispersion syndrome and pigmentary glaucoma: a new mechanism concept, a new treatment, and a new technique. Ophthalmic Surg 1992;23:269–77.
17. *European Glaucoma Society.* Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4. izd. 1. pogl. Br J Ophthalmol 2017;101:1–72.
18. *Lee RY, Kasuga T, Cui QN, Huang G, He M, Lin SC.* Association between baseline angle width and induced angle opening following prophylactic laser peripheral iridotomy. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54(5):3763–70.
19. *Steinert RF, Huang D.* Anterior Segment Optical Coherence Tomography. 1. izd. Thorofare: Slack Incorporated; 2008, str. 89–115.
20. *Chen TC, Ang RT, Grosskkreutz CL, Pasquale LR, Fan JT.* Brimonidine 0.2% versus apraclonidine 0.5% for prevention of intraocular pressure elevations after anterior segment laser surgery. Ophthalmology 2001;108(6):1033–8.
21. *Mastropasqua L, Carpineto P, Ciancaglini M, Gallenga PE.* A 12-month, randomised, double-masked study comparing latanoprost with timolol in pigmentary glaucoma. Ophthalmology 1999;106:550–5.
22. *Aptel F, Beccat S, Fortoul V, Denis P.* Biometric analysis of pigment dispersion syndrome using anterior segment optical coherence tomography. Ophthalmology 2011;118(8):1563–70.
23. *Michelessi M, Lindsley K.* Peripheral iridotomy for pigmentary glaucoma. Cochrane Database Syst Rev 2016;2(2): CD005655.
24. *Buffault J, Leray B, Bouillot A, Baudouin C, Labbé A.* Role of laser peripheral iridotomy in pigmentary glaucoma and pigment dispersion syndrome: A review of the literature. J Fr Ophtalmol 2017;40(9):e315–21.
25. *Klingenstein A, Kernt M, Seidensticker F i sur.* Anterior-segment morphology and corneal biomechanical characteristics in pigmentary glaucoma. Clin Ophthalmol 2014;8:119–26.
26. *Lindquist NG, Larsson BS, Stjernschantz J.* Increased pigmentation of iridial melanocytes in primates induced by a prostaglandin analogue. Exp Eye Res 1999;69:431–6.
27. *Reistad CE, Shields MB, Campbell DG, Ritch R, Wang JC, Wand M.* The Influence of Peripheral Iridotomy on the Intraocular Pressure Course in Patients With Pigmentary Glaucoma. J Glaucoma 2005;14(4):255–9.

Liječ Vjesn 2020;142:395–397
https://doi.org/10.26800/LV-142-11-12-58

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Anestezиološki pristup bolesniku s transplantiranim plućima – prikaz bolesnika s pregledom literature

Anesthesia management in a patient with lung transplantation – a case report and literature review

Anita Visković[1]✉, Renata Curić Radivojević[1], Slobodan Mihaljević[1], Krešimir Gršić[2]

[1] Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

Deskriptori
ANESTEZIJA – metode;
TRANSPLANTACIJA PLUĆA;
TUMORI NOSA – kirurgija

SAŽETAK. Transplantacija pluća terapija je izbora u bolesnika s posljednjim stadijem plućne insuficijencije uzrokovane najčešće kroničnom bolesti pluća, idiopatskom plućnom fibrozom ili cističnom fibrozom. Stopa preživljenja bolesnika s transplantiranim plućima posljednjih je godina u porastu, kao i potreba za kirurškim intervencijama i anestezijom u tih bolesnika, i to zbog različitih stanja od kojih su najčešća intraabdominalna. Anestezиološki pristup sjedinjuje poznavanje zdravstvenog stanja bolesnika i nuspojava imunosupresivne terapije te fiziologiju i patofiziologiju transplantiranih pluća kako bi odabir anestezиološke tehnike, a time i liječenja bolesnika s transplantiranim plućima imao što povoljniji ishod. Prikazujemo bolesnika koji je nakon obostrane transplantacije pluća podvrgnut općoj anesteziji radi operacije nediferenciranog karcinoma nosa, a kako bismo približili anestezиološke postupke u ove vulnerabilne skupine bolesnika.

Descriptors
ANESTHESIA – methods;
LUNG TRANSPLANTATION;
NOSE NEOPLASMS – surgery

SUMMARY. Lung transplantation is a life saving option for patients with end-stage respiratory failure caused by chronic obstructive disease, idiopathic pulmonary fibrosis and cystic fibrosis as the main cause. The survival after lung transplantation has increased, as well as increase in nontransplant surgery for different conditions, intraabdominal conditions being most common. Anesthesia in these patients can be performed successfully with some specificity, considering medical state of a patient, knowing the side effects of immunosuppressive therapy on other organs, and physiology and pathophysiology of a double transplanted lungs. We described a patient with a double lung transplantation (DLT), and anesthesia management during his nasal surgery with the aim of familiarizing anesthesia procedures in this vulnerable group of patients.

Transplantacija pluća terapija je izbora pri liječenju bolesnika u završnom stadiju plućne bolesti, koja je najčešće uzrokovana kroničnom opstruktivnom bolesti (43%), idiopatskom plućnom fibrozom (23%) i cističnom fibrozom.[1] Transplantacija pluća izvodi se u bolesnika s uznapredovalom plućnom bolesti, koji zadovoljavaju ove kriterije: visoka (> 50%) stopa smrtnosti u roku od 2 godine ako se transplantacija ne izvede, visoka (> 80%) stopa preživljenja najmanje 90 dana nakon transplantacije pluća i visoka (> 80%) stopa petogodišnjeg preživljenja pod uvjetom dobre funkcije transplantata.[2] Prva transplantacija pluća izvedena je 1963. godine,[3] a stopa preživljenja tijekom godina postajala je sve viša, što se može pripisati uvođenju imunosupresivne terapije, poboljšanoj perioperativnoj brizi za bolesnike te uspješnom liječenju komplikacija.[4,5]

S obzirom na višu stopu preživljenja, bolesnici s transplantiranim plućima često su podvrgnuti kirurškim zahvatima i anesteziji zbog drugih bolesti ili stanja vezanih uz osnovnu bolest ili uz komplikacije transplantiranog pluća. Najčešći razlozi za kirurški zahvat jesu intraabdominalna stanja: opstrukcija crijeva, peptički ulkus i upala žučnog mjehura.[6] Anestezиološki pristup sjedinjuje poznavanje zdravstvenog stanja bolesnika i nuspojava imunosupresivne terapije te fiziologiju i patofiziologiju transplantiranih pluća kako bi odabir anestezиološke tehnike, a time i ishod liječenja bili što bolji.[4,7]

Prikaz bolesnika

45-godišnji bolesnik predviđen je za operaciju pod općom anestezijom zbog nediferenciranog karcinoma nosa. Godine 2016. izvedena mu je obostrana transplantacija pluća zbog terminalne faze idiopatske plućne fibroze. Anamnestički smo saznali da je upalu pluća prebolio 2 tjedna prije operacije i proveo 6 ciklusa fotofereze zbog akutizacije kroničnog odbacivanja transplantiranih pluća (kronični bronhiolitis oblite-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Anita Visković, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-3741-5424
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb,
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; e-pošta: anita.viskovic@gmail.com
Primljeno 30. travnja 2020., prihvaćeno 16. srpnja 2020.

rans). U bolesnika su se javili neuralgija kao posljedica infekcije virusom herpesa zostera i znakovi kronične renalne insuficijencije. Od imunosupresivne terapije uzimao je takrolimus (Prograf®), prednizon (Decortin®) od 5 mg i mofetil (CellCept®) u dozi od 2 x 250 mg. Preoperativni laboratorijski nalazi bili su u granicama referentnih vrijednosti, bez znakova infekcije. Na dan operacije primio je imunosupresivnu i antihipertenzivnu terapiju te antibiotsku profilaksu amoksicilina i klavulanske kiseline (Klavocin®) u dozi od 2,4 g iv., a za premedikaciju midazolam (Dormicum®) od 2 mg iv. Uz standardni anestezиološki nadzor (monitoring) elektrokardiogramom (EKG), neinvazivnim mjerenjem krvnog tlaka (NIBP), mjerenjem parcijalnog tlaka ugljikova dioksida na kraju izdisaja ($etCO_2$) i zasićenosti periferne krvi kisikom (SpO_2) u bolesnika je primijenjen i modul SedLine radi praćenja dubine anestezije. Nakon preoksigenacije za uvod u opću anesteziju upotrijebljeni su sufentanil (Sufentanil®) u dozi od 15 mcg, propofol (Propofol®) u dozi od 100 mg s 2%-tnim lidokainom (Lidokain®) u dozi od 40 mg i rokuronij (Esmeron®) u dozi od 50 mg, a dišni je put osiguran s pomoću jednokratne fleksibilne laringealne maske br. 4 s *cuffom*. Anestezija je održavana kontinuiranom intravenskom infuzijom propofola (Propofol®) i remifentanila (REMIfentanil®), titriranom do indeksa stanja svijesti bolesnika (engl. *Patient State Index* – PSI) od 25 do 50. Bolesnik je ventiliran tlačnim modalitetom ventilacije, s pozitivnim tlakom na kraju ekspirija (PEEP) od 5 hPa, vršnim tlakom (PIP) od 14 do 16 hPa, brzinom disanja od 14 udisaja/min te frakcijom kisika u udahnutu zraku (FiO_2) od 50%. Tijekom anestezije bolesnik je bio hemodinamski stabilan (puls 85/min, tlak 115/80 mmHg), urednih respiratornih parametara (spO_2 99%) i acidobaznih krvnih nalaza. Intraoperativno bolesnik je primio 300 mL kristaloidnih otopina da bi se izbjegli preopterećenje tekućinom i nastanak plućnog edema, a za analgeziju je dobio paracetamol (Perfalgan®) od 1 g i tramadol (Tramal®) u dozi od 100 mg iv. Operacija je trajala 2 sata. Na kraju operacije reverzija neuromišićnog bloka učinjena je sa sugamadeksom (Bridion®) u dozi od 200 mg te je bolesnik uspješno ekstubiran. Potpuno budan, hemodinamski stabilan i s urednom respiratornom funkcijom pacijent je premješten u sobu za oporavak i otpušten na odjel 2 sata poslije.

Rasprava

Pri preoperativnoj procjeni bolesnika s transplantiranim plućima usmjeravamo se na procjenu funkcije transplantiranih pluća, prisutnost infekcije i znakova odbacivanja, nuspojave imunosupresivne terapije, indikacije za kirurški zahvat te njegov utjecaj na transplantirana pluća.[7] Bronhiolitis obliterans kao znak kroničnog odbacivanja transplantata javlja se u 50 do 60% bolesnika tijekom prvih 5 godina poslije operacije, s mortalitetom od 40% u 2 godine od početka simptoma.[4] Bolesnik nastavlja uzimati svoju terapiju (imunosupresive, glukokortikoide, antihipertenzive, diuretike) do dana zahvata, a postoperativno primjena terapije nastavlja se što prije. Dodatne doze kortikosteroida nisu potrebne za manje stresne zahvate. Antibiotska profilaksa preporučuje se svim bolesnicima s transplantiranim plućima. Izbor anestezиološke tehnike ovisi o preoperativnoj procjeni te se, kad god se može, prednost daje regionalnoj anesteziji zbog očuvanja respiratorne funkcije i hemodinamske stabilnosti.[4,5,7] Pri uvodu u anesteziju, kao i za njezino održavanje u bolesnika s transplantiranim plućima mogu se rabiti svi intravenski i inhalacijski anestetici. Doza neuromišićnih relaksansa prilagođava se stanju bolesnika i duljini operacije te se preporučuje nadzor neuromišićne funkcije da bi se omogućili što raniji oporavak respiratorne funkcije i ranija ekstubacija. Pri izvođenju trahealne intubacije prednost se daje orotrahealnoj intubaciji pred nazalnom kako bi se snizio rizik od infekcije, a laringealne maske mogu se rabiti kod kraćih zahvata.[4,5] Položaj trahealnog tubusa mora se provjeriti s pomoću optičkih pomagala jer tijekom intubacije može doći do ozljede bronhalne anastomoze. Primjena invazivnog nadzora ovisi o procjeni stanja bolesnika i opsegu zahvata, a mora se provoditi u sterilnim uvjetima da bi se snizio rizik od infekcija.

Kod transplantiranog pluća dolazi do prekida inervacije te limfatičke i bronhalne cirkulacije, što svakako znatno utječe na anestezиološko liječenje. Zbog denervacije dolazi do gubitka refleksa kašljanja, što skupa sa smanjenom mukocilijarnom funkcijom povisuje rizik od aspiracije i infekcije donjih dišnih putova.[4,8] Gubitak limfatičke drenaže pridonosi razvoju volumnog preopterećenja i plućnog edema u transplantiranih pluća pa se za veće zahvate preporučuje intraoperativno mjerenje volumnog statusa.[6] Mehanička ventilacija tijekom anestezije bolesnika s transplantiranim plućima provodi se tlačnim modalitetom s malim dišnim volumenima < 7 mL/kg, višom frekvencijom disanja, PIP-om od 30 do 35 H_2O, platoom tlaka od 20 do 25 cm H_2O te PEEP-om od 5 do 8 cm H_2O u bolesnika s obostranom transplantacijom pluća. Tom protektivnom strategijom ventilacije nastoji se izbjeći barotrauma bronhalne anastomoze i alveola te smanjiti postoperativna disfunkcija pluća.[4,6] Rani oporavak respiratorne funkcije te rana ekstubacija glavni su ciljevi pri anesteziji tih bolesnika. Pregled literature pokazao je opće prihvaćanje preporuka o anestezиološkom liječenju bolesnika s transplantiranim plućima radi njihova što boljeg preživljenja. Primjena neinvazivnih anestezиoloških tehnika, praćenje (monitoring), procjena volumnog statusa te protektivna mehanička ventilacija postali su glavne odrednice pri anestezиološkom zbrinjavanju bolesnika s transplantiranim plućima tije-

kom netransplantacijskih kirurških zahvata.[4-8] Zbog relativno malenog broja bolesnika s transplantiranim plućima nema velikih randomiziranih studija koje bi upućivale na prednost jedne anestezioloških tehnike pred drugom. Stoga se odluka o odabiru anestezioloških tehnike temelji na dobroj kliničkoj praksi i publiciranim prikazima bolesnika.

Zaključak

S porastom stope preživljenja bolesnika nakon transplantacije pluća raste i potreba za njihovim budućim anestezиološkim liječenjem. Ono se može uspješno izvesti uzmu li se u obzir specifičnosti vezane uz fiziologiju i patofiziologiju transplantiranog pluća, opseg zahvata, kao i zdravstveno stanje bolesnika. Individualan pristup svakom bolesniku uz naglasak na prije navedenim detaljima omogućuje siguran anestezиološki tijek pri kirurškom liječenju bolesnika s transplantiranim plućima.

LITERATURA

1. *Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY i sur.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report – 2012. J Heart Lung Transplant 2012;31:1073–86.
2. *Weill D.* Lung transplantation: indications and contraindications. J Thorac Dis 2018;10(7):4574–87.
3. *Hardy JD, Webb WR, Dalton ML Jr, Walker GR Jr.* Lung homotransplantation in man. Report of the initial case. JAMA 1963;186:1065–74.
4. *Feltracco P, Falasco G, Barbieri S, Milevoj M, Serra E, Ori C.* Anesthetic considerations for nontransplant procedures in lung transplant patients. J Clin Anesth 2011;23:508–16.
5. *Tomulić Brusich K, Acan I.* Anesthetic Considerations in Transplant Recipients for Nontransplant Surgery. Organ Donation and Transplantation - Current Status and Future Challenges. Georgios Tsoulfas, IntechOpen; 2018. DOI: 10.5772/intechopen.74329. Dostupno na: https://www.intechopen.com/books/organ-donation-and-transplantation-current-status-and-future-challenges/anesthetic-considerations-in-transplant-recipients-for-nontransplant-surgery. Pristupljeno 2. 6. 2019.
6. *Seo M, Kim WJ, Choi IC.* Anesthesia for non-pulmonary surgical intervention following lung transplantation: two cases reports. Korean J Anesthesiol 2014;66(4):322–6.
7. *Haddow GR.* Anaesthesia for patients after lung transplantation. Can J Anaesth 1997;44(2):182–97.
8. *Kostopanagiotou G, Smyrniotis V, Arkadopoulos N, Theodoraki K, Papadimitriou L, Papadimitriou J.* Anesthetic and perioperative management of adult transplant recipients in non-transplant surgery. Anesth Analg 1999;89:613–22.

Poštovane kolegice i poštovani kolege,

uime Izvršnog odbora Hrvatskoga liječničkog zbora izražavamo snažnu potporu svim stanovnicima Sisačko-moslavačke županije koju je 29. prosinca 2020. pogodio razoran potres, a slijedio je nakon niza snažnih potresa koji su već uzrokovali znatnu materijalnu štetu. Taj razorni potres, nažalost, odnio je sedam života i uništio domove brojnih obitelji. Kako ne bi sve ostalo samo na riječima, ovim putem uime Hrvatskoga liječničkog zbora pokrećemo akciju prikupljanja sredstava za pomoć pogođenim područjima. Sredstva ćemo prikupljati na žiroračunu HLZ-a, podračunu Podružnice Sisak, a zatim ćemo ih u dogovoru s predsjednicom Podružnice dr. Vlatkom Bedeniković usmjeriti ondje gdje su najpotrebnija.

Nadamo se da ćete sudjelovati u ovoj akciji u skladu sa svojim mogućnostima, a Središnjica HLZ-a izvijestit će vas o ukupno prikupljenim sredstvima, kao i o odluci kome će biti doznačena. Sredstva možete doznačiti na **IBAN HR7423600001101214818**, s pozivom na broj **3211-14**. Nalog za prebacivanje željenog iznosa sredstava s podračuna stručnog društva na podračun podružnice uputite na e-poštu: **racun@hlz.hr**.

Unaprijed hvala svima na pomoći.

predsjednik Hrvatskoga liječničkog zbora
prof. dr. sc. Željko Krznarić

Liječ Vjesn 2020;142:398–404
https://doi.org/10.26800/LV-142-11-12-59

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Adenokarcinom dvanaesnika u oboljelog od celijakije: prikaz bolesnika

Duodenal adenocarcinoma in a patient with celiac disease: a case report

Branko Bakula[1]✉, Ivan Zoričić[1], Marko Sever[1], Marinko Marušić[2], Rosana Troskot-Perić[2], Martin Grbavac[1], Domagoj Štritof[1]

[1] Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet u Zagrebu, Klinička bolnica „Sveti Duh"
[2] Zavod za gastroenterologiju, Klinika za internu medicinu, Medicinski fakultet u Zagrebu, Klinička bolnica „Sveti Duh"

Deskriptori
ADENOKARCINOM – dijagnoza, kirurgija, komplikacije; TUMORI DVANAESNIKA – dijagnoza, kirurgija, komplikacije; CELIJAKIJA – komplikacije; PANKREATIKODUODENEKTOMIJA; BEZGLUTENSKA DIJETA

SAŽETAK. Adenokarcinom dvanaesnika izrazito je rijetka bolest i zaslužan je za samo oko 1,3% gastrointestinalnih tumora odnosno oko 0,2% svih malignih tumora u čovjeka. Najčešći maligni tumori tankog crijeva jesu karcinoid (44%) i adenokarcinom (33%). Nešto više od polovine adenokarcinoma tankog crijeva nalazi se u duodenumu. Bolesti koje povisuju rizik od nastanka ovoga rijetkog malignoma jesu obiteljska adenomatozna polipoza (FAP), nasljedni nepolipozni kolorektalni karcinom (HNPCC), Peutz-Jeghersov sindrom, Crohnova bolest te celijakija. Prikazujemo 43-godišnjeg muškarca kojemu je još u djetinjstvu dijagnosticirana celijakija, a primljen je u našu bolnicu zbog intenzivnog povraćanja i do 30 puta na dan unatrag nekoliko dana, gubitka težine od oko 20 kg unatrag godinu dana uz nalaz blaže anemije. Tijekom hospitalizacije rendgenogramom pasaže želudca, MSCT-om, enteroskopijom te PHD-om verificiran je opstruktivni adenokarcinom horizontalnog segmenta dvanaesnika. Tumor je uklonjen Whippleovom operacijom. Adenokarcinom duodenuma, iako rijetka, kobna je komplikacija celijakije. Rizik od razvoja karcinoma viši je u pacijenata koji se nisu pridržavali bezglutenske dijete, kao i kod onih kojima je bolest otkrivena kasno. Danas smo svjedoci neprihvatljivo malenom postotku rano otkrivenih adenokarcinoma tankog crijeva u pacijenata s celijakijom. Želimo naglasiti važnost redovitoga kliničkog praćenja bolesnika s celijakijom i njihova educiranja o dijeti, uz nizak prag za indiciranje dodatnih endoskopskih ili slikovnih pretraga pri promjeni kliničkog stanja ili slabom odgovoru na primijenjeno liječenje.

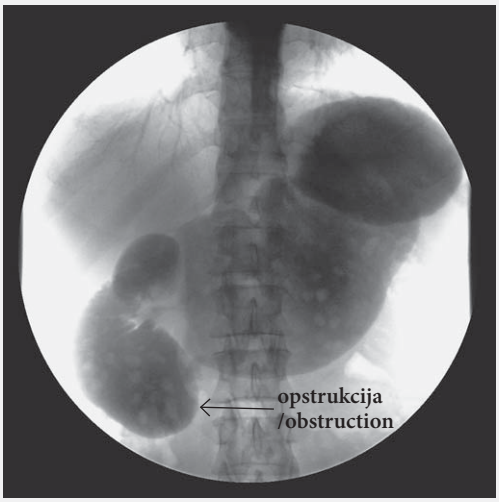
Descriptors
ADENOCARCINOMA – complications, diagnosis, surgery; DUODENAL NEOPLASMS – complications, diagnosis, surgery; CELIAC DISEASE – complications; PANCREATICODUODENECTOMY; DIET,GLUTEN-FREE

SUMMARY. Duodenal adenocarcinoma is extremely rare and is responsible for only about 1.3% of gastrointestinal or about 0.2% of all malignant tumors in humans. Most common malignant tumors of the small intestine are carcinoid (44%) and adenocarcinoma (33%). More than half of adenocarcinoma of the small intestine can be found in the duodenum. Diseases that increase the risk of this rare malignancy are familial adenomatous polyposis (FAP), hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC), Peutz-Jeghers syndrome, Crohn's disease and celiac disease. We present the case of a 43-year-old man, in childhood diagnosed with celiac disease, who was admitted to our hospital because of intense vomiting, up to about 30 times a day over the last few days, with weight loss of about 20 kg in a previous year and with the finding of minor anemia. Upper GI series, abdominal MSCT and enteroscopy revealed obstructing adenocarcinoma of horizontal duodenal segment. The tumor was resectable and the Whipple procedure was performed. Duodenal adenocarcinoma, although rare, is a fatal complication of celiac disease. Patients who did not adhere to a gluten-free diet and those with late diagnosis of celiac disease have a greater risk of developing cancer. Today we are witnessing an unacceptably low percantage of early diagnosed patients with small bowel adenocarcinoma. We wish to emphasize the importance of a regular follow-up by experts as well as proper diet education, with low threshold for indicating additional endoscopic and imaging investigations in the case of worsening of symptoms or in the case of a noncompliant patient.

Adenokarcinom dvanaesnika izrazito je rijetka bolest i zaslužan je za samo oko 1,3% gastrointestinalnih tumora odnosno oko 0,2% svih malignih tumora u čovjeka.[1] Tanko crijevo općenito je rijetko sijelo malignih tumora, što se objašnjava bržim prolaskom crijevnog sadržaja, kraćim djelovanjem karcinogena iz hrane na crijevnu sluznicu, tekućom konzistencijom crijevnog sadržaja i manjom količinom bakterija u crijevu.[2] Incidencija adenokarcinoma tankog crijeva u općoj populaciji, prema jednoj je velikoj studiji, 3,7/1.000.000.[3] Najčešći maligni tumori tankog crijeva jesu karcinoid (44%) i adenokarcinom (33%). Rjeđe se mogu naći stromalni karcinomi (17%) te limfomi (8%).[4] Nešto više od polovine adenokarcinoma tankog crijeva nalazi se u duodenumu, i to većina u njegovu drugom segmentu, do oko 7 cm od Vaterove papile,

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Branko Bakula, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-6981-7877
Klinika za kirurgiju, Klinička bolnica „Sveti Duh", Sveti Duh 64, 10000 Zagreb;
e-pošta: bakulabranko@gmail.com

Primljeno 29. veljače 2020., prihvaćeno 22. svibnja 2020.



Slika 1. Rendgenogram pasaže gornjega probavnog sustava. Vidljivi izrazito dilatirani želudac te 1. i 2. segment dvanaesnika

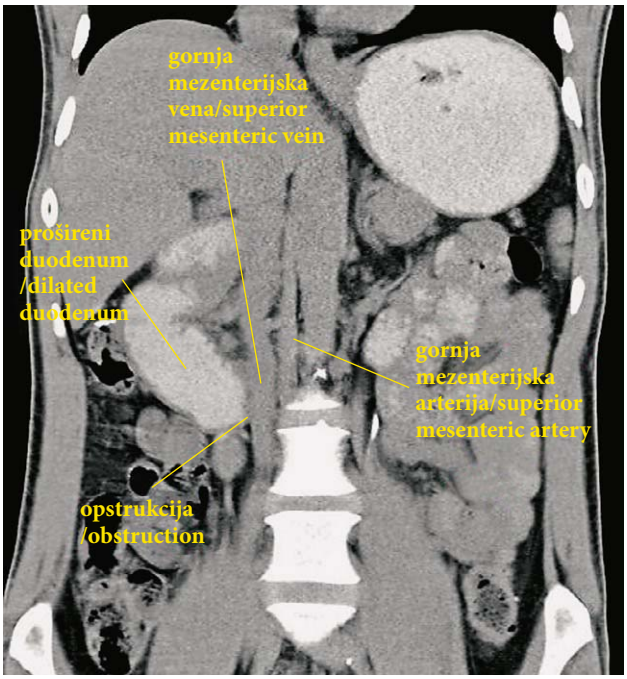
Figure 1. Contrast X-ray of upper gastrointestinal tract. Considerably dilated stomach and the first two duodenal segments

što potiče rasprave o karcinogenosti pankreatično-bilijarnih sokova.[5] Bolesti koje povisuju rizik od nastanka ovoga rijetkog malignoma jesu obiteljska adenomatozna polipoza, nasljedni nepolipozni kolorektalni karcinom, Peutz-Jeghersov sindrom, Crohnova bolest i celijakija.[6–9]

Celijakija je kronična autoimunosna bolest uzrokovana preosjetljivošću crijevne sluznice na gluten te je povezana s povišenim rizikom od nastanka ponajprije limfoma tankog crijeva, ali i adenokarcinoma. Malignom kod pacijenata s celijakijom pojavljuje se u nešto ranijoj dobi nego kod opće populacije, a rizik se povisuje kod pacijenata koji se ne pridržavaju bezglutenske dijete.[10] Simptomi adenokarcinoma duodenuma nespecifični su (bol u trbuhu, mučnina, gubitak težine, anemija) pa je, nažalost, u većine bolesnika u trenutku dijagnosticiranja bolest već u uznapredovalom stadiju (stadij III. i IV. u 58% bolesnika).[11] Jedino potencijalno uspješno liječenje jest kirurška resekcija. Kod operabilnih karcinoma prvog i drugog segmenta duodenuma kirurško je liječenje jasno – cefalična pankreatikoduodenektomija. Kada je riječ o operabilnim karcinomima 3. i 4. segmenta duodenuma, treba reći da još nije dokazana prednost s obzirom na dulje preživljenje kod pacijenata s radikalnom operacijom kao što je pankreatikoduodenenktomija u odnosu prema pacijentima sa segmentalnom resekcijom dvanaesnika.[12–14]

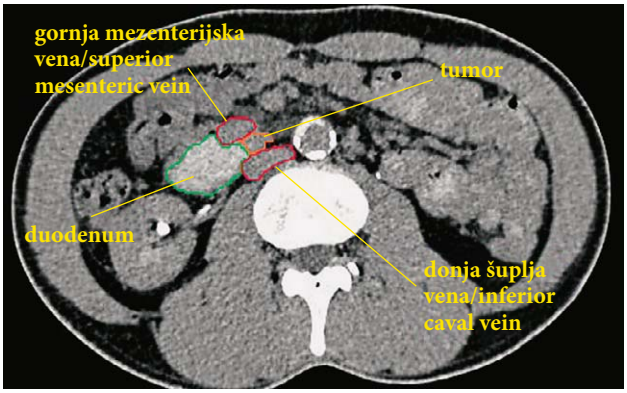
Prikaz bolesnika

Prikazujemo 43-godišnjeg muškarca koji je primljen u našu bolnicu zbog intenzivnog povraćanja i do 30 puta na dan unatrag nekoliko dana, gubitka težine od



Slika 2. MSCT abdomena uz peroralno aplicirano kontrastno sredstvo – frontalni presjek. Dilatirani 2. i 3. segment dvanaesnika do razine gornjih mezenterijskih žila

Figure 2. Abdominal MSCT with peroral contrast – frontal plane. Dilated second and third duodenal segment to the level of the superior mesenteric vessels



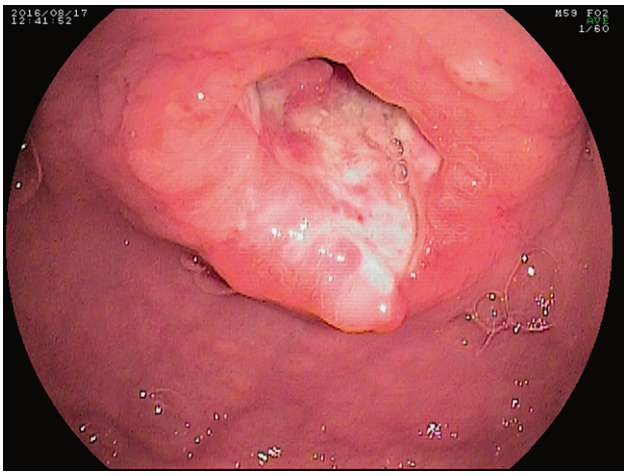
Slika 3. MSCT abdomena uz peroralno aplicirano kontrastno sredstvo – transverzalni presjek. Dilatiran horizontalni segment dvanaesnika do mjesta opstrukcije između gornje mezenterijske vene i donje šuplje vene

Figure 3. Abdominal MSCT with peroral contrast administration – transversal plane. Dilated horizontal segment of the duodenum to the level of the obstruction located between the superior mesenteric vein and the inferior caval vein

oko 20 kg unatrag godinu dana uz nalaz blaže anemije (hemoglobin 110 g/L). Pacijentu je još u djetinjstvu dijagnosticirana celijakija. U 18. godini prekinuo je s bezglutenskom dijetom te je, budući da nije imao većih tegoba, nastavio s normalnom prehranom. Iz anamneze se doznalo da pacijent nije pušio, alkohol je konzu-

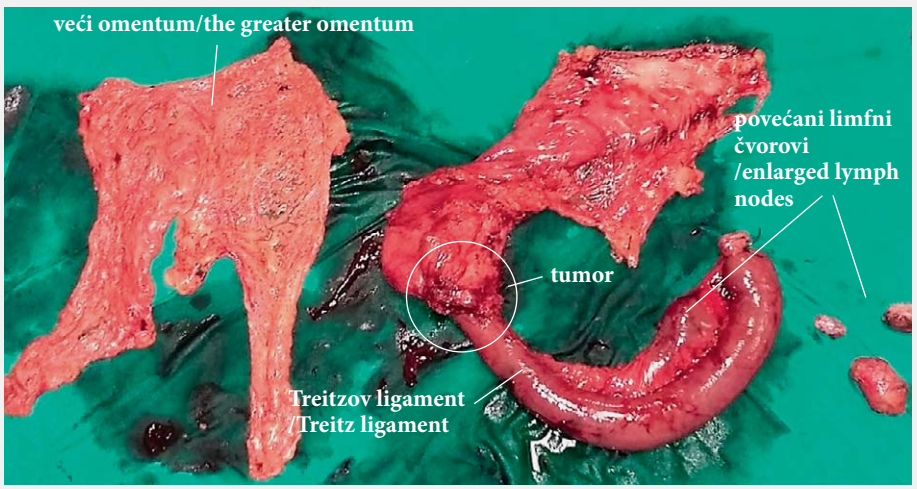
mirao prigodno, a obiteljska mu anamneza nije bila opterećena karcinomom. Godinu dana prije prijma u našu bolnicu zbog simptoma dispepsije obavio je gastroskopiju u privatnoj ustanovi. Uzeta je biopsija s hiperemične sluznice antruma želudca koja je upozorila na infekciju bakterijom *Helicobacter Pylori* i kroničan gastritis bez znakova displazije. Endoskopski prikazana sluznica dvanaesnika bila je uredna, a biopsija nije uzeta jer pacijent liječnika nije obavijestio o povijesti celijakije. Nakon provedene propisane trojne terapije za infekciju s *H. Pylori* subjektivno je došlo do ublažavanja simptoma dispepsije.

Tijekom hospitalizacije u našoj je bolnici učinjena standardna gastroduodenoskopija do drugog segmenta duodenuma kojom se, osim znakova kroničnoga gastritisa, nisu našle druge patološke bolesti. Nalaz naknadno uzete biopsije antruma želudca bio je benigan, ali uz perzistiranje infekcije s *H. Pylori*. Rendgenskom obradom (RDG) s peroralno apliciranim kontrastom nađeni su izrazito dilatirani želudac te 1. i 2. segment duodenuma uz filiforman prolaz kontrasta kroz mjesto opstrukcije na horizontalnom dijelu duodenuma (slika 1.). Višeslojna kompjutorizirana tomografija (engl. *Multislice computed tomography* – MSCT) abdomena upozorila je na tumor dvanaesnika, veličine oko 3,7 cm, smješten ispod gornjih mezenterijskih žila (slike 2. i 3.). S obzirom na prijašnju neuspješnu endoskopsku vizualizaciju tumora, učinjena je enteroskopija kojom je u trećem segmentu duodenuma nađena opstruktivna tvorba s koje je uzet bioptat. Patohistološka dijagnostika (PHD) upozorila je na adenokarcinom (slika 4.). Eksplorativnom je laparotomijom nađen tumor dvanaesnika smješten ispod gornjih mezenterijskih žila i lijevo od njih. Mezenterijske žile nisu bile zahvaćene tumorom. Nađena su i 4 povećana limfna čvora mezenterija proksimalnog jejunuma i ascendentnog mezokolona bez drugih znakova rasadnica (metastaza). S obzirom na operabilan nalaz učinjena je klasična cefalična duodenopankreatektomija (Whippleova operacija), uz uklanjanje i navedenih udaljenih limfnih čvorova (slike 5. i 6.). Pacijent je zahvat dobro podnio. Poslijeoperacijski je oporavak, osim prolaznoga dvodnevnog febriliteta, protekao uredno pa je pacijent 11. poslijeoperacijskog dana otpušten iz bolnice u dobrom općem stanju. Patohistološki nalaz potvrdio je da se radi o adenokarcinomu duodenuma koji je dopirao do gušterače, ali ju nije infiltrirao (T3N2M1). U 2 od 4 uklonjena udaljena limfna čvora nađeni su dijelovi metastatskog tumora. Također, opširnijom analizom sluznice dvanaesnika nađene su znatno izražena atrofija crijevnih resica, tipična za neliječenu celijakiju, i povišena koncentracija intraepitelnih limfocita. Poslijeoperacijski, još tijekom hospitalizacije, serološkim su testiranjem nađene znatno povišene vrijednosti protutijela na tkivnu transglutaminazu (tTg) (47 U/mL). Konzultirali smo gastroenterologa koji je pacijentu indicirao bezglutensku dijetu i educirao ga o bolesti. Nakon otpusta iz bol-



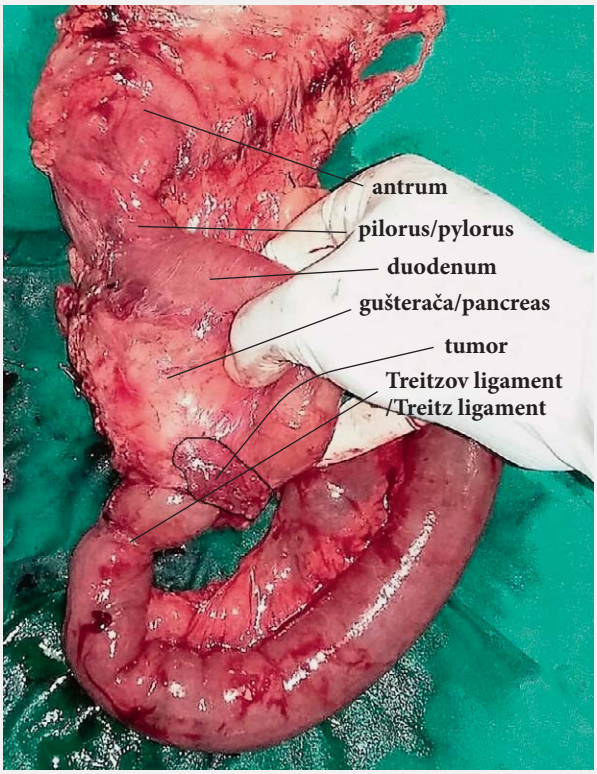
Slika 4. Enteroskopski prikaz opstruktivnog tumora horizontalnog dijela dvanaesnika

Figure 4. Enteroscopic finding of the obstructing tumor of the horizontal duodenal segment



Slika 5. Kompletan resekcijski preparat nakon Whippleove operacije

Figure 5. The entire resected specimen after the Whipple operation



Slika 6. Tumor dvanaesnika – stražnja strana, dvanaesnik i glava gušterače okrenuti
Figure 6. Duodenal tumor – posterior view, duodenum and pancreatic head reversed

nice pacijent se javio onkologu koji je indicirao i proveo adjuvantnu kemoterapiju. U okviru onkološkog praćenja određene su vrijednosti tumorskih markera (CEA, CA 19-9, CA 125) dva i šest mjeseci poslije operacije, a koje su bile u granicama referentnih vrijednosti. Dva mjeseca poslije operacije obavljena je kolonoskopija čiji je nalaz, osim pronalaska ponekog divertikula sigmoidnog kolona, bio uredan. Šest mjeseci nakon operacije učinjen je MSCT abdomena koji je bio bez znakova recidiva tumora ili znakova rasadnica (metastaza). Na kontrolnome kirurškom pregledu 6 mjeseci poslije zahvata pacijent je bio u dobrom općem stanju. Uz pridržavanje bezglutenske dijete i redovite kontrole gastroenterologa pacijent nije imao simptome celijakije, a kontrolne vrijednosti tTg-a u krvi bile su u referentnim vrijednostima.

Rasprava

Najnovija istraživanja upućuju na to da je incidencija celijakije u porastu te se smatra da od ove bolesti boluje oko 1% opće populacije.[15] Sumnja na bolest postavlja se na temelju kliničke slike koja obuhvaća simptome kao što su proljev, napuhnutost, bol u trbuhu, malapsorpcija te zaostajanje u rastu kod djece. Nakon postavljene sumnje serološkim testiranjem krvi te biopsijom sluznice dvanaesnika bolest se i potvrđuje. Povišene vrijednosti protutijela na tkivnu transglutaminazu (anti-tTg) i endomizijskih (EMA) IgA-protutitijela visoko su specifične za celijačnu bolest, što usmjerava daljnju obradu k biopsiji sluznice dvanaesnika radi konačne potvrde bolesti. Histološkom analizom sluznice drugog segmenta duodenuma analiziraju se tipični znakovi celijakije kao što su atrofija crijevnih resica i povećan broj endoepitelnih limfocita te se na osnovi tih podataka procjenjuje i težina bolesti.

Na povezanost celijakije i adenokarcinoma tankog crijeva prvi je upozorio engleski liječnik Simon Kenwright još 1972. godine objavivši prikaz 30-godišnjeg pacijenta kojemu je dijagnosticirana celijakija. Pacijent se nije pridržavao preporučene bezglutenske dijete te mu je 5 godina poslije verificiran adenokarcinom početnog jejunuma tijekom hitnoga kirurškog zahvata zbog ileusa.[16]

Prvu veću seriju pacijenata s adenokarcinomom tankog crijeva u populaciji koja boluje od celijakije prikazao je Swinson sa suradnicima 1983. godine u Engleskoj.[17] U svojoj velikoj studiji, koja je analizirala 235 pacijenata s celijakijom u kojih se razvila maligna bolest, našao je 19 pacijenata s adenokarcinomom tankog crijeva te je relativan rizik od razvoja adenokarcinoma tankog crijeva u pacijenata s celijakijom procijenio na 82,6, što je bilo približno jednako riziku od razvoja adenokarcinoma debelog crijeva u općoj populaciji. Iako je jasno dokazao povišen rizik od razvoja adenokarcinoma tankog crijeva u pacijenata s celijakijom, možda je ova studija taj rizik u nekoj mjeri ipak precijenila budući da su analizirani podatci samo onih pacijenata u kojih se već razvila neka maligna bolest te s obzirom na činjenicu da se većina ispitanika iz 70-ih godina 20. stoljeća nije pridržavala bezglutenske dijete.

Na nešto realnije stanje danas upućuje velika meta-analiza iz 2015. godine koju je proveo Han sa suradnicima.[18] Oni su analizirali 79.000 pacijenata s celijakijom u 17 različitih studija provedenih u razdoblju od 1989. do 2015. godine te izračunali omjer izgleda za razvoj adenokarcinoma tankog crijeva kod pacijenata s celijakijom od 14,41 (95%-tni CI 5,53 – 37,60).

Patogeneza razvoja adenokarcinoma kod pacijenata s celijakijom nije sasvim jasna, ali najvažnijim se čimbenicima smatraju: kronična upala, povećana propusnost kancerogenih faktora, malapsorpcija zaštitnih faktora poput vitamina i narušen imunosni sustav.[19,20]

Zbog histološke sličnosti adenokarcinoma tankog crijeva i onoga debelog crijeva, poznata sekvencija adenom – karcinom koju viđamo kod debelog crijeva vjerojatno je razvojni put i kod karcinoma tankog crijeva premda takvu tezu ne možemo sa sigurnošću potvrditi s obzirom na rijetkost bolesti i činjenicu da je dosad objavljeno samo nekoliko prikaza bolesnika koji opisuju nalaz adenoma u pacijenata s celijakijom.[21,22]

Iako se većina istraživanja o adenokarcinomima tankog crijeva u pacijenata s celijakijom bazira na malenom broju bolesnika prikazanih u obliku pojedinačnih slučajeva, proučavanje literature ipak jasno upućuje na to da se bolest javlja uglavnom kod pacijenata koji se nisu pridržavali preporučene bezglutenske dijete ili u pacijenata s neotkrivenom celijakijom do trenutka dijagnoze adenokarcinoma. Tako ističemo istraživanje Caioa i suradnika, objavljeno 2019. godine, koje je jedna od najvećih studija provedenih u okviru jedne institucije. Oni su, naime, retrospektivno analizirali 770 pacijenata koji su zbog celijakije obrađivani u njihovoj bolnici u Bologni između 1995. i 2015. godine, a među njima je pronađeno i analizirano 5 pacijenata s adenokarcinomom tankog crijeva.[23] Prosječna dob oboljelih bila je 41,3 godine. Četiri su pacijenta imala tumor lociran u jejunumu, a samo jedan u drugom segmentu dvanaesnika. Kod 3 od 5 pacijenata celijakija je otkrivena istodobno s adenokarcinomom tankog crijeva, jedan se pacijent 30 godina nije pridržavao bezglutenske dijete unatoč celijakiji otkrivenoj na vrijeme i preporučenoj dijeti, a kod jednoga je, unatoč pridržavanju bezglutenske dijete od trenutka dijagnoze celijakije (2 godine prije dijagnoze adenokarcinoma), perzistirao histološki nalaz sluznice duodenuma koji upućuje na aktivnu celijakiju (slab odgovor bolesti na bezglutensku dijetu). Svih 5 pacijenata u trenutku otkrivanja adenokarcinoma tankog crijeva imalo je povišene vrijednosti protutijela na tTg i EMA u krvi, a nalaz biopsije sluznice dvanaesnika pokazivao je znakove uznapredovale celijakije (4 pacijenta sa suptotalnom atrofijom crijevnih resica – stupanj 3. C prema Marsh-Oberhüberovoj klasifikaciji, 1 pacijent sa stupnjem oštećenja 3. A prema Marsh-Oberhüberovoj klasifikaciji). Zanimljivo je da su samo dva pacijenta imala klasične simptome celijakije, dok je njih troje imalo nespecifične simptome u obliku sideropenične anemije, konstipacije ili neredovitih menstruacija.

Ova je studija jasno upozorila na problem neadekvatne prevencije adenokarcinoma tankog crijeva u pacijenata s celijakijom. Iako danas postoje brojne pretrage za evaluaciju tankog crijeva i eventualno rano otkrivanje karcinoma, kao što su enteroskopija dvostrukim balonom (engl. *Double balloon enteroscopy* – DBE), enteroskopija videokapsulom (engl. *Video capsule endoscopy* – VCE), enterografija magnetskom rezonancijom (MR enterografija), MSCT s peroralnim kontrastom, pozitronska emisijska tomografija – CT (PET-CT) te ultrazvuk tankog crijeva, ipak se ne uočava smanjenje incidencije adenokarcinoma tankog crijeva ni poboljšanje prognoze u pacijenata s tom bolesti.[24] Smisao prevencije adenokarcinoma tankog crijeva bilo bi otkrivanje bolesti u fazi adenoma slično kao što se to već desetljećima prilično uspješno provodi kod tumora debelog crijeva. Nažalost, praksa je pokazala da to nije moguće. Razlog tomu vjerojatno jesu činjenice da se najprikladnija pretraga za rano otkrivanje adenoma tankog crijeva, poput enteroskopije dvostrukim balonom, obavlja samo u visokospecijaliziranim centrima, iziskuje veliku vještinu liječnika, a malen se broj gastroenterologa bavi time zbog čega je trenutačno nerealno očekivati da se u svih pacijenata s celijakijom ova pretraga provodi redovito. S druge strane, manje invazivne pretrage poput enteroskopije videokapsulom, MR enterografije, MSCT-a ili ultrazvuka tankog crijeva nisu toliko specifične za otkrivanje adenoma, a neke od njih i relativno su skupe, što zasigurno smanjuje njihovu pristupačnost.

Do danas, nažalost, ne postoje jasne međunarodne smjernice za rano otkrivanje adenokarcinoma tankog crijeva u pacijenata s celijakijom, kao ni kod opće populacije.[25] Ipak, uzimajući u obzir dosadašnje spoznaje o ovoj temi koje idu u prilog činjenici da se adenokarcinom tankog crijeva kod pacijenata s celijakijom uglavnom javlja u onih s neadekvatno liječenom ili neliječenom celijakijom, većina se stručnjaka slaže da je za prevenciju adenokarcinoma tankog crijeva ključno izdvojiti pacijente s povišenim rizikom od nastanka te bolesti i prikladno ih obraditi prije navedenim specifičnim dijagnostičkim pretragama. U takve rizične skupine među pacijentima oboljelima od celijakije spadaju: svi novootkriveni pacijenti s celijakijom stariji od 45 godina, oni s prije dijagnosticiranom celijakijom koji se dugo nisu pridržavali preporučene bezglutenske dijete, pacijenti sa simptomima „crijevnog alarma“ (mučnina, povraćanje, gubitak težine, pozitivan test na okultno krvarenje), oni s atipičnom kliničkom slikom celijakije (sideropenična anemija, konstipacija, bol u trbuhu) te pacijenti kod kojih unatoč pridržavanju bezglutenske dijete perzistira aktivna bolest potvrđena pozitivnim serološkim testovima na protutijela (tTg i EMA) i histološkim nalazom sluznice dvanaesnika. Valja naglasiti da se i svi ostali pacijenti s celijačnom bolesti koji ne spadaju u navedene posebno rizične skupine moraju redovito kontrolirati u skladu s jasnim međunarodnim smjernicama koje je, među ostalima, izdalo i Europsko društvo za istraživanje celijakije (engl. *European Society for the Study of Coeliac Disease*). Posljednje izdane smjernice iz 2019. godine sažeto su prikazane na tablici 1.[26]

U našeg se pacijenta adenokarcinom tankog crijeva razvio zbog dugogodišnjeg nepridržavanja preporučene bezglutenske dijete. Slučaj je dobar primjer „zamke“ u koju mogu upasti pacijenti kod kojih nakon puberteta unatoč nepridržavanju dijete tipični simptomi celijakije oslabe ili nestanu, što ih uvjeri da su ozdravili i ohrabri za daljnje nepridržavanje dijete.[21] Prvi simptomi bolesti u našeg pacijenta bili su posljedica razvoja okluzije duodenuma. Većina karcinoma duodenuma smještena je u periampularnoj regiji ili na njegovu silaznom kraku. U takvim slučajevima zbog blizine

Tablica 1. Preporučeni protokol praćenja bolesnika s celijakijom prema smjernicama Europskog društva za istraživanje celijakije iz 2019. godine

Table 1. European Society for the Study of Coeliac Disease 2019 guidelines for patients with coeliac disease

Prvi pregled /*First visit*	Prvi kontrolni pregled /*The first follow-up visit*	Drugi kontrolni pregled /*The second follow-up visit*	Treći kontrolni pregled /*The third follow-up visit*	Četvrti kontrolni pregled /*The fourth follow-up visit*	Peti i svi sljedeći pregledi /*The fifth follow-up visit and all future visits*
Pri postavljanju dijagnoze /*At diagnosis*	Nakon 3 – 4 mjeseca /*After 3-4 months*	Nakon 6 mjeseci /*After 6 months*	Nakon 12 mjeseci /*After 12 months*	Nakon 24 mjeseca /*After 24 months*	Nakon 36 mjeseci i dalje jedanput na godinu/*After 36 months and thereafter once a year*
Fizikalni pregled, indeks tjelesne mase, edukacija o celijakiji, serologija (tTg, EMA), osnovna laboratorijska obrada krvi uključujući i željezo, vitamin B12, hormoni štitnjače, jetreni enzimi, kalcij, vitamin D; denzitometrija kosti kod starijih od 35 godina /*Physical examination, body mass index , dietary counselling, serology (tTg, EmA), routine blood tests including iron status, vitamin B12, thyroid function*	evaluacija simptoma, evaluacija pridržavanja dijete, serologija (tTg, EMA) /*assess symptoms, dietary review, serology (tTg, EmA)*	evaluacija simptoma, evaluacija pridržavanja dijete, serologija (tTg, EMA), ponoviti laboratorijske nalaze (kao kod prvog pregleda) /*assess symptoms, dietary review, serology (tTg, EmA), repeat laboratory tests (as at the first visit)*	evaluacija simptoma, evaluacija pridržavanja dijete, serologija (tTg, EMA), ponoviti laboratorijske nalaze (kao kod prvog pregleda), fizikalni pregled, biopsija dvanaesnika /*assess symptoms, dietary review, serology (tTg, EmA), repeat laboratory tests (as at the first visit), physical examination, duodenum biopsy*	evaluacija simptoma, evaluacija pridržavanja dijete, serologija (tTg, EMA), hormoni štitnjače, ponoviti biopsiju dvanaesnika pri pozitivnoj serologiji /*assess symptoms, dietary review, serology (tTg, EmA), thyroid function tests,repeatduodenum biopsy in case of positive serology*	evaluacija simptoma, evaluacija pridržavanja dijete, serologija (tTg, EMA), hormoni štitnjače, ponoviti biopsiju dvanaesnika pri pozitivnoj serologiji, denzitometrija kostiju (kod starijih od 35 godina) /*assess symptoms, dietary review, serology (tTg, EmA),thyroid function tests,repeat duodenum biopsy in case of positive serology;bone densitometry in patients older than 35*

Vaterove ampule, odnosno distalnog dijela koledohusa, relativno brzo u tijeku bolesti dolazi do pojave prvih simptoma u obliku opstruktivnog ikterusa koji pacijenta dovedu liječniku. Kod našeg pacijenta karcinom dvanaesnika pojavio se na izrazito rijetkoj lokaciji, horizontalnom (trećem) segmentu duodenuma. Tumori tog segmenta nisu vidljivi tijekom standardne gastroduodenoskopije. Zbog veće udaljenosti od Vaterove ampule prvi specifičniji simptomi pojavili su se tek kada je došlo do opstrukcije dvanaesnika, što je, nažalost, već znak uznapredovalog stadija bolesti.

Zaključak

Adenokarcinom dvanaesnika, iako rijetka, kobna je komplikacija celijakije. Danas svjedočimo neprihvatljivo malenom postotku rano otkrivenih adenokarcinoma tankog crijeva kod pacijenata s celijakijom. Želimo naglasiti važnost redovitoga kliničkog praćenja bolesnika s celijakijom, njihova educiranja o dijeti te niskog praga za indiciranje dodatnih endoskopskih ili slikovnih pretraga pri promjeni kliničkog stanja ili slabom odgovoru na primijenjeno liječenje.

LITERATURA

1. *Siegel RL, Miller KD, Jemal A.* Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016;66(1):7–30.
2. *Chow WH, Linet MS, McLaughlin JK i sur.* Risk factors for small intestine cancer. Cancer Causes Control 1993;4 (2)163–9.
3. *Chow JS, Chen CC, Ahsan H, Neugut AI.* A population-based study of the incidence of malignant small bowel tumours: SEER, 1973–1990. Int J Epidemiol 1996;25:722–8.
4. *Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD i sur.* Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. Ann Surg 2009;249:63–71.
5. *Ross RK, Hartnett NM, Bernstein L, Henderson BE.* Epidemiology of adenocarcinomas of the small intestine: is bile a small bowel carcinogen? Br J Cancer 1991;63:143–5.
6. *Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Lynch HT i sur.* Characteristics of small bowel carcinoma in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. International Collaborative Group on HNPCC. Cancer 1998;83:240–4.
7. *Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC i sur.* Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. Gastroenterology 2000;119:1447–53.
8. *Kawashima A, Goldman SM, Fishman EK i sur.* CT of intraabdominal desmoid tumors: is the tumor different in patients with Gardner's disease? Am J Roentgenol 1994;162:339–42.
9. *Canavan C, Abrams KR, Mayberry JF.* Meta-analysis: mortality in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2007;25: 861–70.
10. *Brousse N, Meijer JW.* Malignant complications of coeliac disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005;19(3):401–12.
11. *Howe JR, Karnell LH, Menck HR, Scott-Conner C.* The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Adenocarcinoma of the small

bowel: review of the National Cancer Data Base, 1985–1995. Cancer 1999;86:2693–706.
12. *Lowell JA, Rossi RL, Munson JL, Braasch JW.* Primary adenocarcinoma of third and fourth portions of duodenum. Favorable prognosis after resection. Arch Surg 1992;127:557–60.
13. *Kaklamanos IG, Bathe OF, Franceschi D i sur.* Extent of resection in the management of duodenal adenocarcinoma. Am J Surg 2000;179:37–41.
14. *Barnes G Jr, Romero L, Hess KR, Curley SA.* Primary adenocarcinoma of the duodenum: management and survival in 67 patients. Ann Surg Oncol 1994;1:73–8.
15. *Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R.* The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998–2012) in an Italian referral center. BMC Gastroenterol 2014; 14:194.
16. *Kenwright S.* Coeliac disease and small bowel carcinoma. Postgrad Med J 1972;48:673–7.
17. *Swinson CM, Slavin G, Coles EC, Booth CC.* Coeliac disease and malignancy. Lancet 1983;1(8316):111–5.
18. *Han Y, Chen W, Li P, Ye J.* Association between coeliac disease and risk of any malignancy and gastrointestinal malignancy: a meta-analysis. Medicine(Baltimore) 2015;94(38):e1612.
19. *Aparicio T, Zaanan A, Svrcek M i sur.* Small bowel adenocarcinoma: epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment. Dig Liver Dis 2014;46:97–104.
20. *Vanoli A, Di Sabatino A, Furlan D i sur.* Small bowel carcinomas in coeliac or Crohn's disease: Clinico-pathological, molecular, and prognostic features. A study from the small bowel Cancer Italian consortium. J Crohns Colitis 2017;11:942–53.
21. *Rampertab SD, Forde KA, Green PHR.* Small bowel neoplasia in coeliac disease. Gut 2003;52:1211–4.
22. *Fishman MJ, Jeejeebhoy KN, Gopinath N i sur.* Small intestinal villous adenoma and celiac disease. Am J Gastroenterol 1990; 85:748–51.
23. *Caio G, Volta U, Ursini F i sur.* Small bowel adenocarcinoma as a complication of celiac disease: clinical and diagnostic features. BMC Gastroenterol 2019;19:45. doi:10.1186/s12876-019-0964-6.
24. *Legué LM, Bernards N, Gerritse SL i sur.* Trends in incidence, treatment and survival of small bowel adenocarcinomas between 1999 and 2013: a population-based study in the Netherlands. Acta Oncol 2016;55:1183–9.
25. American Gastroenterological Association medical position statement: Celiac Sprue. Gastroenterology 2001;120:1522–5.
26. *Al-Toma A, Volta U, Auricchio R i sur.* European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterol J 2019;7(5):583–613. doi: 10.1177/2050640619844125.

Vijest | News

Hrvatsko društvo umirovljenih liječnika
Hrvatskoga liječničkog zbora
HDUL HLZ

Pozivamo umirovljene liječnike da nam se pridruže!

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

Pridruži se! Budi naš član!

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

Dr. sc. Ivka Zoričić-Letoja
Predsjednica HDUL HLZ

Liječ Vjesn 2020;142:405–409
https://doi.org/10.26800/LV-142-11-12-60

Pregled | Review

Uloga inhibitora renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava u patogenezi koronavirusne bolesti (COVID-19)

The role of inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of COVID 19

Marijana Knežević Praveček[1,3,4]✉, Blaženka Kljaić Bukvić[2,3,4], Blaženka Miškić[1,3,4]

[1] Služba za internističke djelatnosti, Opća bolnica „Dr. Josip Benčević", Slavonski Brod
[2] Odjel za pedijatriju, Opća bolnica „Dr. Josip Benčević", Slavonski Brod
[3] Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
[4] Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Deskriptori
INFEKCIJE KORONAVIRUSOM – komplikacije, virologija;
BETAKORONAVIRUS; KARDIOVASKULARNE BOLESTI – farmakoterapija, komplikacije;
ANGIOTENZIN KONVERTIRAJUĆI ENZIM – metabolizam;
INHIBITORI ANGIOTENZIN KONVERTIRAJUĆEG ENZIMA – farmakologija, terapijska uporaba;
BLOKATORI RECEPTORA ANGIOTENZINA II TIP 1 – farmakologija, terapijska uporaba;
RENIN-ANGIOTENZINSKI SUSTAV – djelovanje lijeka

SAŽETAK. Koronavirusna bolest (COVID-19) zarazna je bolest koju uzrokuje novi koronavirus odnosno virus teškoga respiratornog sindroma (engl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* – SARS-CoV-2). U većeg broja zaraženih bolest obilježavaju opći simptomi infekcije koji su praćeni upalnim promjenama donjih dišnih putova. U osoba starije dobi s komorbiditetima, osobito s kardiovaskularnim bolestima, koronavirusna bolest češće napreduje prema akutnomu respiratornom distresu, akutnoj ozljedi miokarda, višestrukom zatajenju organa i mogućemu smrtnom ishodu. Bolest se prvi put pojavila u prosincu 2019. u kineskom gradu Vuhanu i do danas je poprimila razmjere pandemije, s više od 70 milijuna oboljelih i 1,6 milijuna umrlih. Koronavirus SARS-CoV-2 inficira stanice domaćina preko receptora enzima koji konvertira angiotenzin tipa 2 (engl. *Angiotensin converting enzyme 2* – ACE2) i važna je komponenta renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (engl. *Renin-angiotensin-aldosterone system* – RAAS). Kao membranski protein, ACE2 je prisutan u plućima, srcu, bubrezima i crijevima. Patologija koronavirusne bolesti pokazuje povezanost s raspodjelom ACE2 po tkivima. RAAS je presudan u homeostazi kardiovaskularnog sustava. Inhibitori RAAS-a (inhibitori enzima koji konvertira angiotenzin, blokatori receptora angiotenzina II tipa 1) primjenjuju se u liječenju kardiovaskularnih bolesti, hipertenzije i šećerne bolesti. Iz pretkliničkih radova poznato je da inhibitori RAAS-a mogu povećati ekspresiju ACE2. U vrijeme pandemije koronavirusne bolesti javila se zabrinutost o sigurnosti njihove primjene. Razmatra se kako povećana ekspresija ACE2 može utjecati na tijek te bolesti: povećanjem infektivnosti koronavirusa (SARS-CoV-2) ili zaštitnim, organoprotektivnim učincima koji vode do smanjene smrtnosti. Znanstvenici su postulirali potencijalno štetne učinke inhibitora RAAS-a u patogenezi koronavirusne bolesti (COVID-19), kao i njihove moguće korisne učinke, međutim, rezultate eksperimentalnih i pretkliničkih radova ne možemo potpuno primijeniti na ljudsku fiziologiju. Stručna društva preporučila su nastavak primjene inhibitora RASS-a za vrijedeće kardiovaskularne indikacije. Potrebna su klinička ispitivanja o sigurnosti i učinkovitosti rekombinantnoga humanog ACE2 i drugih inhibitora RAAS-a u koronavirusnoj bolesti. Dotad inhibitore RAAS-a treba i dalje primjenjivati u liječenju stabilnih pacijenata bez obzira na rizik ili koronavirusnu bolest.

Descriptors
CORONAVIRUS INFECTIONS – complications, virology;
BETACORONAVIRUS; CARDIOVASCULAR DISEASES – complications, drug therapy; PEPTIDYL-DIPEPTIDASE A – metabolism; ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS – pharmacology, therapeutic use;
ANGIOTENSIN II TYPE 1 RECEPTOR BLOCKERS – pharmacology, therapeutic use;
RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM – drug effects

SUMMARY. COVID-19 is a contagious disease caused by a new coronavirus, called the severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2, SARS-CoV-2. In many infected people the disease is characterized by general symptoms of infection, which are accompanied by inflammatory changes in the lower respiratory tract. In the elderly persons with comorbidities, especially cardiovascular disease, the disease progresses more frequently to acute respiratory distress, acute myocardial injury, multiple organ failure, and possible fatal outcome. The disease first appeared in December 2019 in the city of Wuhan, China, and has received pandemic proportions to date, with over 70 milions patients and 1.6 milions patients deaths. SARS-CoV-2 infects host cells via the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptor, which is an important component of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). ACE2 is a membrane protein, present in the lungs, heart, kidneys and intestines. The pathology of COVID-19 disease shows an association with tissue distribution of ACE2. RAAS is crucial in the homeostasis of the cardiovascular system. RAAS inhibitors (angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II type 1 receptor blockers) are used in the treatment of cardiovascular disease, hypertension and diabetes. It is known from preclinical work that RAAS inhibitors can increase ACE2 expression. Concerns have been raised about the safety of their application during the COVID-19 pandemic. It is discussed how increased ACE2 expression may affect the course of COVID-19 through increased infectivity of SARS-CoV-2 or through protective, organoprotective effects leading to reduced mortality. Scientists have postulated the potentially harmful and potentially beneficial effects of RAAS inhibitors in the pathogenesis of COVID-19, however, the results of experimental and preclinical studies cannot be fully applied to human physiology. Expert societies have recommended the continued use of RAAS inhibitors for valid

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Marijana Knežević Praveček, dr. med.,
https://orcid.org/0000-0002-8727-7357
Služba za internističke djelatnosti,
Opća bolnica „Dr. Josip Benčević",
Andrije Štampara 42, 35000 Slavonski Brod;
e-pošta: marijana@aip.hr

Primljeno 8. svibnja 2020.,
prihvaćeno 6. kolovoza 2020.

cardiovascular indications. Clinical trials on the safety and efficacy of recombinant human ACE2 and other RAAS inhibitors in COVID-19 are required. Until then, RAAS inhibitors should continue to be used in the treatment of stable patients regardless of the risk or disease of COVID-19.

Nekoliko članova porodice *Coronaviridae* stalno kruži među ljudima u kojih obično uzrokuje blage respiratorne bolesti. Suprotno tomu, od početka 21. stoljeća tri koronavirusa prešla su granice između vrsta i uzrokovala smrtonosne upale pluća kod ljudi: koronavirusni teški akutni respiratorni sindrom (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* – SARS-CoV),[1] bliskoistočni koronavirusni respiratorni sindrom (engl. *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* – MERS-CoV)[2] i koronavirusni teški akutni respiratorni sindrom tipa 2 (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* – SARS-CoV-2).

U prosincu 2019. godine uočeno je grupiranje oboljelih od upale pluća u gradu Vuhanu, u kineskoj provinciji Hubej. Bolesnici su imali simptome povišene tjelesne temperature i otežanog disanja, a epidemiološki su bili povezani s boravkom na veleprodajnoj tržnici morskih životinja i drugih živih životinja *Huanan Seafood Wholesale Market*. Kao uzročnik njihove bolesti identificiran je novi koronavirus (SARS-CoV-2), koji pripada istoj porodici koronavirusa kao i SARS-CoV. Bolest koju uzrokuje SARS-CoV-2 poslije je nazvana koronavirusna bolest iz 2019. godine (engl. *Coronavirus Disease 2019* – COVID-19). U siječnju 2020. potvrđeni su pojedinačni slučajevi bolesti uzrokovane novim koronavirusom i u drugim gradovima i provincijama Kine, što je bio početak brzoga nacionalnog i međunarodnog širenja infekcije, koje uskoro poprima obilježja pandemije. Svjetska zdravstvena organizacija 30. siječnja 2020. održala je sastanak Odbora za hitna stanja na kojem je izbijanje epidemije koronavirusa SARS-CoV-2 proglašeno javnozdravstvenim hitnim stanjem od međunarodnog značenja (engl. *Public Health Emergency of International Concern* – PHEIC).[3]

Prema podatcima Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC), do 2. svibnja 2020. u svijetu je od koronavirusne bolesti (COVID-19) oboljelo 3.307.600 osoba, a umrla je 228.431 osoba.[4] U Republici Hrvatskoj u istom se razdoblju bilježi 2088 osoba oboljelih od te bolesti i 77 umrlih.[5] Ukupna stopa smrtnosti od koronavirusne bolesti vrlo je specifična za svaku zemlju, a ovisi o fazi epidemije, testiranju, registraciji, demografiji, organiziranosti zdravstvene skrbi i vladinim odlukama. Broj oboljelih u RH najveći je u dobnoj skupini od 50 do 59 godina, a stopa smrtnosti najviša je u dobnoj skupini starijih od 80 godina. U Kini je stopa smrtnosti za dobnu skupinu iznad 80 godina iznosila 14,8%. Stopa smrtnosti bila je viša u muškaraca (2,8%) nego u žena (1,7%). Prema podatcima Kineskog centra za kontrolu i prevenciju bolesti, koji je objavio najveću seriju bolesnika s koronavirusnom bolesti u kontinentalnoj Kini (72.314 oboljelih ažurirano je do 11. veljače 2020.), starije osobe s komorbiditetima imaju veću vjerojatnost težih oblika bolesti, a osobito one s pridruženom hipertenzijom, koronarnom bolesti ili šećernom bolesti. Vjerojatnije je da će se u bolesnika s kardiovaskularnom bolesti razviti klinički teži oblici koronavirusne bolesti. U prosjeku, oko 96% oboljelih imalo je blagu kliničku sliku, a njih 4% tešku. Ukupna stopa smrtnosti od koronavirusne bolesti iznosila je 2,3%, dok je u bolesnika s komorbiditetima bila znatno viša: 10,5% za kardiovaskularne bolesti, 7,3% za dijabetes, 6,3% za kronične respiratorne bolesti, 6,0% za hipertenziju i 5,6% za karcinome.[6] Predležeće kardiovaskularne bolesti poput hipertenzije, akutnoga koronarnog sindroma ili kronične srčane insuficijencije u većine su bolesnika s koronavirusnom bolesti povezane s teškim kliničkim oblicima i letalnim ishodom.[7,8] Osim komorbiditeta, i dob je rizičan čimbenik za teže kliničke oblike pa tako podatci pokazuju da su bolesnici stariji od 60 godina imali zahvaćenost više organskih sustava i teže upale pluća nego mlađe dobne skupine.

ACE2 – receptor za SARS-CoV-2 i sastavnica RAAS-a

Ulazak koronavirusa u stanicu ovisi o vezanju šiljastog proteina virusa za receptore stanice domaćina, a zatim o proteolitičkoj aktivaciji šiljastog proteina virusa djelovanjem specifičnih staničnih proteaza. Koronavirus SARS-CoV-2 služi se enzimom koji konvertira angiotenzin tipa 2 (engl. *Angiotensin-converting enzyme 2* – ACE2) kao ulaznim receptorom i prepoznaje ga sa sličnim afinitetom kao i izolati koronavirusa SARS-CoV.[9] ACE2 jest membranska peptidaza, sastavnica renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (engl. *Renin-angiotensin-aldosterone system* – RAAS), koji je bitan u regulaciji krvnog tlaka i homeostazi elektrolita. Kao membranski protein, ACE2 prisutan je u stanicama više organa i organskih sustava, a nalazimo ga u plućima, jetri, testisima, srcu, bubrezima i crijevima.[10] Prisutan je i u slobodnom obliku u cirkulaciji, osobito u plućima.[11] Upravo je višestruka uloga ACE2, i u infekciji koronavirusom SARS-CoV-2 i pri funkcioniranju kardiovaskularnog i bubrežnog sustava, razlog intenzivnih pokušaja rasvjetljivanja njegove uloge u infekciji, patogenezi teških oblika koronavirusne bolesti te mogućnostima terapijskih intervencija.

Uloga komponenata RAAS-a u kardiovaskularnim bolestima

Prije više od pedesetak godina otkriven je enzim koji konvertira angiotenzin (ACE), a godine 2000. ot-

kriven je i njegov bliski homolog ACE2. ACE i ACE2 pripadaju ACE-porodici karboksidipeptidaza i unatoč sličnosti imaju dvije suprotstavljene fiziološke funkcije. ACE katalizira hidrolizu angiotenzina I u angiotenzin II koji se veže za receptor angiotenzina II tipa 1 (engl. *Angiotensin II type 1 receptor* – AT1R). Štetni učinci na kardiovaskularni sustav, nastali aktivacijom RAS-a preko angiotenzina II/AT1R i blokadom bradikinina, posljedica su vazokonstrikcije, oksidativnog stresa, mitohondrijske disfunkcije, upale i fibroze. Suprotno tomu, ACE2 inaktivira angiotenzin II, stvara angiotenzin-(1-7), heptapeptid koji ima snažnu vazodilatacijsku funkciju preko receptora gena Mas, a manjim dijelom također može stvoriti angiotenzin-(1-9) iz angiotenzina I, koji se zatim djelovanjem ACE-a ili neprilizina može pretvoriti u angiotenzin-(1-7). ACE2 i angiotenzin-(1-7) djeluju kao fiziološki peptidi koji se suprotstavljaju učincima angiotenzina II/AT1R te promoviraju vazodilataciju, sniženje krvnog tlaka, antitrombotski, antiproliferativni i antihipertrofijski učinak. Velika je ekspresija ACE2, kao i povišenje razine angiotenzina-(1-7) u miokardu kod kardiovaskularnih bolesti poput hipertenzije, ishemične kardiomiopatije[12] i srčanog zatajivanja te u glomerulima pri dijabetičkoj nefropatiji.[13] Protektivan učinak ACE2, angiotenzina-(1-7) i stabilnih analoga angiotenzina-(1-7) razmatra se u liječenju kardiopulmonalnih i vaskularnih bolesti.[14]

Iako istraživanja navode na višestruke terapijske opcije, terapija zasnovana na pravilima dobre kliničke prakse[15] u liječenju navedenih stanja zasad jest primjena lijekova koji blokiraju renin-angiotenzinski sustav: inhibitori ACE-a, blokatori receptora angiotenzina II tipa 1 (engl. *AT1-receptor blockers* – ARBs), antagonisti aldosterona, a posljednjih godina i fiksna kombinacija inhibitora neprilizina i ARB-a.[16]

Utjecaj inhibitora RAAS-a na ekspresiju ACE2

Interakcija između virusa SARS-CoV-2 i ACE2 prihvaćena je kao potencijalan čimbenik infektivnosti,[17,18] a rizične skupine bolesnika za teže i letalne oblike koronavirusne bolesti (COVID-19) upravo su kardiovaskularni bolesnici, ponajprije osobe starije dobi s hipertenzijom. Izvješća iz Kine navode hipertenziju kao najčešći rizični čimbenik, premda valja naglasiti da je ona u mnogo većem opsegu prisutna i u drugim virusnim infekcijama, a da je manjem broju ovih bolesnika bila preporučena primjena blokatora RAAS-a.[19,20] S obzirom na to da blokatori RAAS-a mijenjaju razinu dostupnosti ACE2, nametnulo se pitanje može li promjena ekspresije ACE2 inducirana lijekovima biti odgovorna za virulenciju bolesti u pandemiji koronavirusne bolesti.[21,22] Međutim, istraživanja pokazuju i potencijalno zaštitne učinke inhibitora RAAS-a u virusnim infekcijama, pa tako i u infekciji koronavirusom SARS-CoV-2.

Pokazalo se da različiti inhibitori RAAS-a, djelujući na različitim razinama, imaju heterogene učinke na razinu ACE2, a rezultati pretkliničkih i kliničkih istraživanja nemaju ujednačene zaključke. Naime, inhibitori ACE-a imaju različite učinke na tkivnu ekspresiju i razinu ACE2. Pokazalo se da blokatori AT1R i blokatori mineralokortikoidnog receptora povisuju razinu ekspresije i aktivnosti ACE2 u različitim eksperimentalnim i kliničkim modelima.[23] Druga istraživanja ne nalaze povezanost blokatora AT1R i razine ACE2.[24] Kliničkih je istraživanja malo, ali uočeno je da kratkotrajna intravenska infuzija inhibitora ACE-a ne utječe na razinu angiotenzina-(1-7), dok njegove razine povisuje dugotrajna primjena kaptoprila, tijekom 6 mjeseci.[25] I klinička istraživanja imaju neujednačene rezultate pa tako, prema nekima, inhibitori RAAS-a mogu povećati ekspresiju ACE2, osobito u srcu i bubrezima, tijekom akutnog i kroničnog liječenja kardiovaskularnih bolesti kao što su hipertenzija,[26] infarkt miokarda[27] i srčano zatajivanje.[28] Suprotne rezultate iznose neke presječne studije prema kojima primjena inhibitora ACE-a ne utječe na razinu ACE2.[29,30] Reevaluacija dosad objavljenih pretkliničkih i kliničkih ispitivanja upućuje na složenost RAAS-a i na činjenicu da učinak inhibitora RAAS-a na ekspresiju ili koncentraciju cirkulacijskog ACE2 nije ujednačen. A razmatra se i koji od parametara – cirkulacijski ACE2 ili membranski – ima veću učinkovitost.

Koronavirus SARS-CoV-2, osim što rabi ACE2 kao receptor koji mu omogućava ulazak u stanicu, uzrokuje i smanjenu ekspresiju ACE2 te dovodi do pojačane aktivnosti angiotenzina II, čime slabi zaštitni učinak ACE2 na organe poput srca i pluća. Snižena razina ACE2 prebacit će ravnotežu RAAS-a na promociju ACE-a i povećanu sintezu angiotenzina II. Angiotenzin II pojačano se veže za receptore AT1, što dovodi do vazokonstrikcije plućnih žila, povećane propusnosti plućnih krvnih žila, upale, napredovanja citokinske oluje i ozljeda pluća.[31] Kontinuirana virusna infekcija i replikacija pridonose smanjenoj membranskoj ekspresiji ACE2, barem u stanicama uzgojenima *in vitro*.[32] Povećana aktivnost angiotenzina II djelomično je odgovorna za težinu ozljede organa u koronavirusnoj bolesti. Pretpostavlja se da će kronična terapija inhibitorima RAAS-a u bolesnika s koronavirusom SARS-CoV-2 povisiti razinu ACE2 i djelovati povoljno pri oštećenju organa poput srca i pluća, uzrokovanom virusom. Zbog povećane promocije ACE2 u RAAS-u ravnoteža će se prenositi prema povišenoj razini angiotenzina-(1-7) koji će, vežući se pojačano na Mas-receptore, imati protuupalno i antioksidativno djelovanje. Tako će se ostvariti kardiopulmonalna zaštita.[33] Istraživanja na životinjskim modelima pokazala su da ACE2 štiti od akutne ozljede pluća u ARDS-u različite

etiologije.[34-36] Skupina autora dokazala je da primjena rekombinantnog ACE2 normalizira razinu angiotenzina II u srčanim eksplantatima pri srčanom zatajivanju.[37] Inhibicija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava ili primjena rekombinantnog ACE2 pokazala je zaštitne učinke na animalnim modelima, odnosno djelovala je na oporavak organa oštećenih upalom. U tijeku su klinička ispitivanja poput primjene rekombinantnog ACE2 u uspostavi ravnoteže u RAAS-u i sprječavanju ozljede organa, kao i učinkovitosti rekombinantnoga humanog ACE2 i ARB-a (lozartana) u koronavirusnoj bolesti.[38] Istraživanja upućuju na moguće korisne učinke inhibitora RAAS-a na prirodu koronavirusne bolesti (COVID-19) i pozitivnu modulaciju upalne kaskade.

Osim uloge ACE2, razmatra se i proturegulatorna uloga vitamina D u renin-angiotenzin-aldosteronskom sustavu. Skupina autora upozorila je da se distribucija smrtnih ishoda u bolesnika s koronavirusnom bolesti u svijetu dobro preklapa s populacijom koja ima insuficijenciju vitamina D. U zimskom dijelu godine znatan je nedostatak vitamina D u populaciji sjeverne hemisfere, koja je zahvaćena pandemijom. Vitamin D negativan je endokrini regulator RAAS-a, a normalizacija njegove razine može smanjiti aktivnost RAAS-a transkripcijskim suzbijanjem ekspresije renina.[39] Istodobno, poznata je imunomodulatorna uloga vitamina D, a njegov nedostatak povezan je s višim rizikom od pokretanja pretjeranog i perzistentnog upalnog odgovora, pa i citokinske oluje koja obilježava akutni respiratorni distresni sindrom i letalne oblike koronavirusne bolesti. Iako nije dokazana klinička učinkovitost primjene visokih doza vitamina D pri teškim oblicima koronavirusne bolesti u bolesnika s nedostatkom vitamina D, razmatra se kako bi i kontinuirana supstitucija vitamina D u uobičajenim dozama pridonijela liječenju koronavirusne bolesti (COVID-19).[40]

Zaključak

U tijeku je pandemija koronavirusne bolesti (COVID-19) koju u najvećeg broja bolesnika obilježavaju opći simptomi infekcije uz upalne promjene donjih dišnih putova. U manjeg broja zaraženih, u osoba starije dobi s komorbiditetima, a osobito onih s kardiovaskularnim bolestima, bolest napreduje prema akutnomu respiratornom distresu, akutnoj ozljedi miokarda, višestrukom zatajenju organa i mogućemu letalnom ishodu. Identifikacijom uzročnika novoga koronavirusa, nazvanog SARS-CoV-2, i receptora ACE2 preko kojeg se inficiraju stanice domaćina iznova se aktualizira uloga komponenata renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava u sustavnom i lokalnom odgovoru na infekciju. ACE2 djeluje organoprotektivno, i na pluća i na srce i bubrege, a njegova uloga može biti modulirana infekcijom koronavirusom, pa i primjenom inhibitora RAAS-a. Pretklinička ispitivanja pokazuju da inhibitori RAAS-a mogu povećati ekspresiju ACE2, čime se otvara razmatranje o utjecaju na povećanje infektivnosti i virulencije virusa. Valja napomenuti da se rezultati eksperimentalnih i pretkliničkih radova ne mogu jednostavno i potpuno primijeniti na ljudsku fiziologiju niti se svi rezultati dosadašnjih kliničkih istraživanja mogu prihvatiti kao klinički važni. Potrebne su dodatne studije na ljudima koje bi bolje definirale jedinstvenu interakciju između koronavirusa SARS-CoV-2 i mreže RAAS-a.[38]

Upravo u ovo vrijeme pandemije i opće nesigurnosti stručna kardiološka društva dala su preporuku o nastavku uzimanja inhibitora ACE-a i ARB-a za vrijedeće kardiovaskularne indikacije prema pravilima standardne kliničke prakse.[41] U tijeku pandemije svakako treba naglasiti da prekid davanja inhibitora RAAS-a ili njihova zamjena nekom drugom skupinom antihipertenziva kod umjerenih hipertenzija neće imati nikakvih posljedica, dok u visokorizičnih kardioloških bolesnika, uključujući one koji imaju zatajivanje srca ili su imali infarkt miokarda, mogu rezultirati kliničkom nestabilnošću i nepovoljnim zdravstvenim ishodima bez obzira na koronavirusnu bolest. I dok se, s jedne strane, nadamo kraju pandemije, s druge strane, sve dok nam tekuće studije ne daju druge podatke ili stručna društva nove preporuke, davanje inhibitora RAAS-a trebalo bi nastaviti u liječenju stabilnih pacijenata bez obzira na rizik ili koronavirusnu bolest.

LITERATURA

1. *Drosten C, Gunther S, Preiser W i sur.* Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med 2003;348(20):1967–76.
2. *Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA.* Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med 2012;367 (19):1814–20.
3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 30. ožujka 2020. Dostupno na: https: //www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---30-march-2020. Pristupljeno: 2. 5. 2020.
4. *European Centre for Disease Prevention and Control.* An agency of the European Union: Situation update worldwide, as of 2 May 2020. Dostupno na: https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases. Pristupljeno: 2. 5. 2020.
5. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo 2020.* Dostupno na: https:// www.hzjz.hr/priopcenja-mediji/koronavirus-najnoviji-podatci/. Pristupljeno: 2. 5. 2020.
6. *China Centre for Disease Control Weekly.* Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19). China, 2020. Dostupno na: http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51. Pristupljeno: 2. 5. 2020.

7. *Chan JF, Yuan S, Kok KH i sur.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet 2020;395(10223):514–23.
8. *Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X.* COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol 2020;17(5):259–60.
9. *Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S i sur.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell 2020;181(2): 271–80.e8.
10. *Turner AJ, Hooper NM.* The angiotensin-converting enzyme gene family: genomics and pharmacology. Trends Pharmacol Sci 2002;23(4):177–83.
11. *Serfozo P, Wysocki J, Gulua G i sur.* Ang II (Angiotensin II) Conversion to Angiotensin-(1-7) in the Circulation Is POP (Prolyloligopeptidase)-Dependent and ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2)-Independent. Hypertension 2020;75 (1):173–82.
12. *Averill DB, Ishiyama Y, Chappell MC, Ferrario CM.* Cardiac angiotensin-(1-7) in ischemic cardiomyopathy. Circulation 2003;108(17):2141–6.
13. *Tikellis C, Johnston CI, Forbes JM i sur.* Characterization of renal angiotensin-converting enzyme 2 in diabetic nephropathy. Hypertension 2003;41(3):392–7.
14. *Jarajapu YP.* Targeting ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas Receptor Axis in the Vascular Progenitor Cells for Cardiovascular Diseases. Mol Pharmacol 2021;99(1):29–38.
15. *Predel HG, Graas F, Rudinger G, Randerath O.* Management of arterial hypertension: Transfer from clinical guidelines into daily practice – Results of a survey in German practitioners offices. J Educ Health Promot 2020;9:34.
16. *Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD i sur.* Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Hearth Fail 2019;21(10): 1169–86.
17. *Li W, Zhang C, Sui J i sur.* Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. Embo J 2005; 24(8):1634–43.
18. *Wrapp D, Wang N, Corbett KS i sur.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science 2020;367(6483):1260–3.
19. *Guan WJ, Ni ZY, Hu Y i sur.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020;382(18): 1708–20.
20. *Wang Z, Chen Z, Zhang L i sur.* Status of Hypertension in China: Results From the China Hypertension Survey, 2012–2015. Circulation 2018;137(22):2344–56.
21. *Fang L, Karakiulakis G, Roth M.* Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Resp Med 2020;8(4):e21.
22. *Sommerstein R.* Rapid Response: Re: Preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19 2020. Dostupno na: https://www.bmj.com/content/368/bmj.m810/rr-2. Pristupljeno: 2. 5. 2020.
23. *Keidar S, Gamliel-Lazarovich A, Kaplan M i sur.* Mineralocorticoid receptor blocker increases angiotensin-converting enzyme 2 activity in congestive heart failure patients. Circ Res 2005;97(9):946–53.
24. *Burchill LJ, Velkoska E, Dean RG, Griggs K, Patel SK, Burrell LM.* Combination renin-angiotensin system blockade and angiotensin-converting enzyme 2 in experimental myocardial infarction: implications for future therapeutic directions. Clin Sci (Lond) 2012;123(11):649–58.
25. *Campbell DJ, Zeitz CJ, Esler MD, Horowitz JD.* Evidence against a major role for angiotensin converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) in angiotensin peptide metabolism in the human coronary circulation. J Hypertens 2004;22(10):1971–6.
26. *Klimas J, Olvedy M, Ochodnicka-Mackovicova K i sur.* Perinatally administered losartan augments renal ACE2 expression but not cardiac or renal Mas receptor in spontaneously hypertensive rats. J Cel Mol Med 2015;19(8):1965–74.
27. *Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM.* Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. Hypertension 2004;43(5):970–6.
28. *Furuhashi M, Moniwa N, Mita T i sur.* Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. Am J Hypertens 2015;28(1):15–21.
29. *Epelman S, Shrestha K, Troughton RW i sur.* Soluble angiotensin-converting enzyme 2 in human heart failure: relation with myocardial function and clinical outcomes. J Card Fail 2009; 15(7):565–71.
30. *Ramchand J, Patel SK, Srivastava PM, Farouque O, Burrell LM.* Elevated plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is an independent predictor of major adverse cardiac events in patients with obstructive coronary artery disease. PloS One 2018;13(6):e0198144.
31. *Xiao L, Sakagami H, Miwa N.* ACE2: The key Molecule for Understanding the Pathophysiology of Severe and Critical Conditions of COVID-19: Demon or Angel? Viruses 2020;12(5).
32. *Dijkman R, Jebbink MF, Deijs M i sur.* Replication-dependent downregulation of cellular angiotensin-converting enzyme 2 protein expression by human coronavirus NL63. J Gen Virol 2012;93(9):1924–9.
33. *Cole-Jeffrey CT, Liu M, Katovich MJ, Raizada MK, Shenoy V.* ACE2 and Microbiota: Emerging Targets for Cardiopulmonary Disease Therapy. J Cardiovasc Pharmacol 2015;66(6):540–50.
34. *Khan A, Benthin C, Zeno B i sur.* A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. Crit Care 2017;21(1):234.
35. *Kuba K, Imai Y, Rao S i sur.* A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nat Med 2005;11(8):875–9.
36. *Zou Z, Yan Y, Shu Y i sur.* Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. Nat Commun 2014;5:3594.
37. *Basu R, Poglitsch M, Yogasundaram H, Thomas J, Rowe BH, Oudit GY.* Roles of Angiotensin Peptides and Recombinant Human ACE2 in Heart Failure. J Am Coll Cardiol 2017;69 (7):805–19.
38. *Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD.* Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. N Engl J Med 2020;382 (17):1653–9.
39. *Yuan W, Pan W, Kong J i sur.* 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. J Biol Chem 2007;282(41):29821–30.
40. *Marik PE, Kory P, Varon J.* Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? Med Drug Discov 2020; 6:100041.
41. *European Society of Cardiology.* Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers 2020. Dostupno na: https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang. Pristupljeno: 2. 5. 2020.

Liječ Vjesn 2020;142:410–413
https://doi.org/10.26800/LV-142-11-12-61

Lijekovi i metode | Drugs and procedures

Patofiziološke osnove i indikacijsko područje primjene lasera male snage u liječenju akutne i kronične boli

Pathophysiological basis and indication range of low level lasers in the treatment of acute and chronic pain

Ivan Šklebar[1,2,3,4]✉, Tomislav Šklebar[5], Sanja Berić Lerotić[1,2]

[1] Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinička bolnica „Sveti Duh", Zagreb, Hrvatska
[2] Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Hrvatska
[3] Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb, Hrvatska
[4] Veleučilište u Bjelovaru, Hrvatska
[5] Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu, Hrvatska

Deskriptori
AKUTNA BOL – patofiziologija, radioterapija;
KRONIČNA BOL – patofiziologija, radioterapija;
MIŠIĆNOKOŠTANA BOL – patofiziologija, radioterapija;
LIJEČENJE LASEROM MALE SNAGE – metode;
AKUPUNKTURNA ANALGEZIJA – metode;
LIJEČENJE BOLI – metode

SAŽETAK. *Cilj:* Primjena lasera male snage u liječenju akutne i kronične boli datira unatrag 30 godina. Cilj su ovog članka opis spoznaja o mehanizmima djelovanja lasera na bol te upute za njegovu učinkovitiju primjenu u terapiji pojedinih bolnih stanja. *Materijal i metode:* Prema zadanim ključnim riječima, pregledali smo literaturu na engleskom i hrvatskom jeziku objavljenu od 1988. do 2018. godine u bazama *Scopus, Medline, Embase, Web of Science* i *Cochrane Library*. Izdvojeni su i citirani radovi primjereni ciljevima ovoga kratkog pregleda. *Rezultati:* Iako patofiziološki učinci laserske zrake na oštećeno tkivo nisu potpuno poznati ni danas, dosadašnje spoznaje upućuju na biostimulativne efekte koji potiču brže saniranje i regeneraciju oštećenih tkiva poboljšanjem dopreme energenata i kisika u stanice, smanjenje upalne komponente i edema, a time i smanjenje boli te oporavak funkcije. Velik je broj objavljenih kliničkih studija koje dokazuju djelotvornost lasera u terapiji različitih bolnih stanja, ali brojne dobro dizajnirane randomizirane studije pokazale su da su ti učinci često na razini placeba ili usporedivi s učinkom drugih metoda u fizikalnoj terapiji. Poseban problem u istraživanju čini velika paleta laserskih uređaja čije sonde isporučuju zrake različitih valnih duljina, od 600 do 1000 nm, u širokom rasponu snage od 5 do 500 mW te različitih modaliteta emitiranja, od kontinuiranoga do pulsirajućega. Da bismo postigli biostimulativno djelovanje na oštećeno tkivo, ono mora primiti odgovarajuću količinu energije od 1 do 2 J/cm^2 pri akutnim stanjima odnosno od 4 do 8 J/cm^2 kod kroničnih stanja. *Zaključak:* Da bi primjena lasera bila djelotvorna komplementarna metoda liječenja boli, moraju se optimizirati parametri valne duljine, snaga sonde i modalitet emitiranja.

Descriptors
ACUTE PAIN – pathophysiologhy, radiotherapy;
CHRONIC PAIN – pathophysiology, radiotherapy;
LOW-LEVEL LIGHT THERAPY – methods;
MUSCULOSKELETAL PAIN – pathophysiology, radiotherapy; ACUPUNCTURE ANALGESIA – methods;
PAIN MENAGEMENT – methods

SUMMARY. *The aim:* The application of low level lasers in the treatment of acute and chronic pain dates 30 years back. The aim of this article is to describe what is known about the mechanisms of action of lasers on pain conditions and to provide guide for more effective use of lasers in the pain treatment. *Materials and Methods:* A review of English and Croatian language literature contained in the Scopus, Medline, EMBASE, Web of Science and Cochrane libraries from 1998 to 2018 was conducted according to selected key words. Papers appropriate for the purposes of this brief review have been selected and cited. *Results:* Although the pathophysiological effects of laser beam on damaged tissue are not fully understood, present findings suggest that photobiomodulation affects promotion of faster repair and regeneration of damaged tissues by improving nutrient and oxygen delivery to the cells, as well as reduction in inflammation and edema, thereby reducing pain and recovering normal functions. There are a number of published clinical studies that favor the effectiveness of laser in the treatment of various pain conditions. However, other well-designed randomized studies have shown that these effects are often at the placebo level or comparable to the effects of some other methods in physical therapy. A particular problem in research is a large variety of laser devices ranging from various probes which emit light at different wavelengths (600 to 1000 nm), power outputs (5 to 500 mW) and various emission modalities (continuous or pulsating). For a photobiomodulation effect, target tissues must receive an adequate amount of energy ranging from 1–2 J / cm^2 for acute conditions and up to 4–8 J / cm^2 for chronic conditions. *Conclusion:* In order to make laser application an effective complementary method of pain management, parameters of wavelength, probe power, and emission modality must be optimized.

Unatoč golemom napretku medicine liječenje boli i dalje je velik izazov medicinske struke. Osobit je problem kako da se u terapiji boli izbjegnu nuspojave i štetni učinci lijekova te djeluje i na uzrok boli, a ne samo na simptom. U tom kontekstu liječenje akutne, a

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Ivan Šklebar, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-4557-7626
KB „Sveti Duh", Sveti Duh 64, 10000 Zagreb; e-pošta: isklebar@kbsd.hr
Primljeno 14. kolovoza 2019., prihvaćeno 24. lipnja 2020.

osobito kronične boli primjenom lasera čini se prihvatljivom inovativnom metodom koja obećava, a gotovo da i nema neželjenih nuspojava. Iako patofiziološki učinci laserske zrake na oštećeno tkivo nisu potpuno poznati, dosadašnje spoznaje upućuju na biostimulativne efekte koji potiču brže saniranje i regeneraciju oštećenih tkiva, poboljšanje dopreme energije i kisika u stanice, smanjenje upalne komponente i edema, a sve to rezultira i smanjenjem boli.[1] Zbog dokazanog učinka laserskog zračenja na brže zarastanje rana i sanaciju kroničnih ulkusa na koži laseri se odavno uspješno rabe u dermatologiji.[2] Za optimalne učinke lasera na bol potrebno je poznavati učinke pojedinih valnih duljina laserskog svjetla, kao i potrebnu snagu elektrode da bi se odgovarajuća količina energije isporučila na pravo mjesto.[3] Cilj je ovog pregleda odgovoriti na niz pitanja koja se nameću pri primjeni lasera male snage u liječenju boli, počevši od patofizioloških mehanizama pa do pitanja kako odrediti parametre frekvencije, snage i količine potrebne energije te modalitet emitiranja laserskog snopa u liječenju pojedinoga bolnog stanja.

Materijal i metode

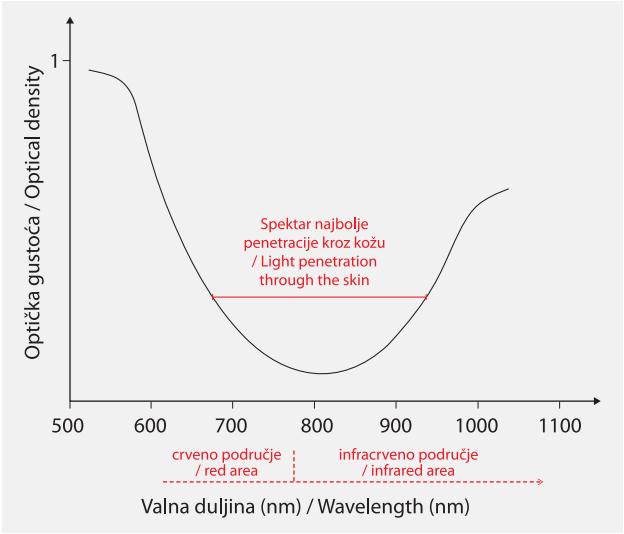
Radi sažetog prikaza patofizioloških mehanizama kojima je posredovan analgetski učinak lasera male snage, prikaza indikacijskog područja njihove primjene te preporuka za doziranje i siguran rad s laserima male snage pri liječenju boli pregledana je dostupna literatura objavljena na engleskom i hrvatskom jeziku u posljednjih 30 godina: od 1988. do 2018. Pretražene su ove baze: *Scopus*, *Medline*, *Embase*, *Web of Science* i *Cochrane Library*. Pretraživanje je provedeno prema ovim ključnim pojmovima: laseri male snage, liječenje boli, fotobiomodulacija, laserska akupunktura, laseri i sigurnost (engl. *Low-level lasers*, *Pain therapy*, *Photobiomodulation*, *Laser acupuncture*, *Lasers and safety*). Izdvojeni su i citirani radovi čiji je sadržaj bio najbliži ciljevima ovoga kratkog pregleda.

Rezultati i rasprava

Patofiziološki mehanizmi učinka lasera male snage na tkiva

Lasersku zraku čini koherentni snop fotona određene frekvencije. Frekvencija laserskog zračenja koja se rabi u terapiji boli kreće se najčešće u rasponu od 600 do 1000 nm, što je spektar dijelom vidljive, a dijelom nevidljive infracrvene svjetlosti.[4] U tom spektru najbolja je penetracija kroz kožu, što je presudno za postizanje željenih biostimulacijskih učinaka na dublja tkiva[5–8] (slika 1.).

Pri kontinuiranom načinu zračenja kroz kožu će penetrirati maksimalno 10 – 20% isporučene energije, ovisno o pigmentaciji kože, dok u pulsirajućem načinu



Slika 1. Fotometrijska krivulja penetracije svjetlosti kroz kožu, ovisno o valnoj duljini svjetla
Figure 1. Photometric curve of light penetration through the skin depending on the wavelength of the light

kroz kožu penetrira oko 50% isporučene energije.[6,7] Povećanjem snage (gustoće emisije fotona) u kontinuiranom načinu penetracija kroz kožu tek se neznatno povećava.[7,8] Zahvaljujući tomu, kontinuirani modalitet emitiranja pogodan je za terapiju na koži i strukturama plitko ispod kože, a pulsirajući način prikladniji je za strukture smještene dublje.[3] Nekoliko je teorija kojima se nastoji objasniti patofiziološka osnova djelovanja lasera pri liječenju bolnih stanja. Prema jednoj, fotostimulacijom se postiže porast adenozin-trifosfataze u stanicama, što pridonosi povišenju praga za bol.[9] Druga teorija govori o porastu produkcije endogenih opioida nakon laserske stimulacije.[10] Laseri djeluju slično kao nesteroidni antireumatici – inhibicijom prostaglandina 2 te povišenjem razine dušičnog oksida u tretiranom tkivu, što poboljšava prokrvljenost tkiva i ubrzava cijeljenje.[4,11] Svaka od opisanih teorija oslanja se na rezultate istraživanja provedenih pretežno na animalnim modelima. Gledano u cjelini, potencijali analgetskog i regenerativnog djelovanja lasera male snage govore u prilog opravdanosti njihove kliničke primjene.

Područje primjene lasera male snage u liječenju boli

Od početka primjene lasera male snage u liječenju boli objavljeno je mnogo radova u kojima se opisuju rezultati liječenja pojedinih bolnih stanja. Laseri su najviše primjenjivani u liječenju akutne i kronične muskuloskeletne boli, osteoartritisa i reumatoidnog artritisa te akutne i kronične boli u području vratne i slabinske kralježnice. Svoja klinička iskustva među prvima su 90-ih godina prošlog stoljeća objavili i naši

autori.[12] Vlak i Pecotić proveli su istraživanje na uzorku od 35 bolesnika sa sindromom bolnog ramena i zaključili da poslije 10 desetominutnih tretmana infracrvenim helijsko-neonskim laserom (engl. *Infrared Helium-Neon* (HeNe/IR) *laser*), valne duljine 632,8 nm i izlazne snage od 5 mW, dolazi do znatnog povećanja cjelokupnoga funkcionalnog kapaciteta tretiranog ramena, kao i znatnog smanjenja boli i u mirovanju i pri pokretu.[12] U spomenutom je istraživanju istodobno provođena i fizikalna terapija pa bi taj rad danas teško zadovoljio stroge kriterije novijih preglednih članaka i metaanaliza koji nalažu randomizaciju i kontrolu placebom. Metaanaliza strogo selekcioniranih znanstvenih radova novijeg datuma, koji obrađuju učinke lasera na bol u ramenu, ipak dolazi do jednakih zaključaka opisujući statistički značajno smanjenje boli u odnosu prema placebu i pri monoterapiji laserom i u kombinaciji s multimodalnom fizikalnom terapijom.[13] Slična pozitivna iskustva u primjeni lasera kod navedenih bolnih stanja imaju i autori ovog teksta. Međutim, uz brojne radove što govore u prilog uspješnoj primjeni lasera u bolnim stanjima, nalazimo i tekstove koji učinkovitost lasera drže upitnom. Tako su pri istraživanju učinka lasera na tendinopatije nađene relevantne studije koje opisuju pozitivne učinke, ali i one što ne navode znatnije poboljšanje ni funkcionalno niti s obzirom na smanjenje boli.[14] Većina novijih preglednih radova ipak upućuje na to da laseri male snage povoljno djeluju i na akutnu i na kroničnu bol te da postignuto poboljšanje traje do nekoliko mjeseci. U preglednom radu Chowa i suradnika analizirano je 16 randomiziranih studija kontroliranih placebom te je zaključeno da primjena lasera od početka terapije ublažava akutnu bol u vratu.[15] Također, kronična bol iste lokacije statistički se značajno smanjuje u odnosu prema kontroli, pri čemu se povoljan učinak mjeri i nakon 22 tjedna.[15] Slične rezultate nalazimo i pri liječenju nespecifične boli u križima.[16] Analizom 221 rada koji je obrađivao djelovanje lasera na nespecifičnu križobolju, potvrđeno je da se laserom redovito postizalo veće smanjenje boli u usporedbi s placebom.[16] Primjena lasera na bolne i otečene zglobove oboljelih od reumatoidnog artritisa djelovala je na smanjenje boli i jutarnje ukočenosti, ali su postignuti učinci trajali kratko.[17] U 22 studije o djelovanju lasera na osteoartritis pozitivan je učinak opisan u njih 11, a u preostalih 11 nije bilo tog učinka.[18] Analiza terapijskog protokola u tih 11 istraživanja pokazala je da doza energije isporučena u ovojnice zgloba nije odgovarala preporukama za doziranje izdanima od WALT-a (engl. *World Association for Laser Therapy*).[19] Ovaj zaključak vjerojatno objašnjava zašto se terapija laserom nije pokazala učinkovitom pri liječenju bolnih stanja kod svih istraživača. Kao i svaka druga terapijska metoda, tako je i liječenje laserom povezano s dozom zračenja koju ciljno tkivo mora apsorbirati da bi se postigao željeni učinak. Budući da ta doza ovisi o kombinaciji većeg broja parametara kao što su frekvencija, snaga sonde, gustoća snopa fotona po cm^2, modalitet emitiranja i trajanje terapije, velika je vjerojatnost hipodoziranja zbog čega željeni učinak izostaje ili je slabiji od očekivanoga. To će se osobito lako dogoditi ako se nastoji tretirati bolni sindrom čije je izvorište u dubljim strukturama ili je osoba pretila. Kontinuiranim načinom zračenja i uz sonde veće snage, zbog apsorpcije u kožu, u dublja će tkiva prodrijeti maksimalno 10 – 20% isporučene energije.[6–8] Pritom će bolji učinak postići terapija laserom koji ima pulsirajući način rada i brže dostavlja puno veći dio isporučene energije u dublje strukture. Da bismo postigli biostimulativno djelovanje na oštećeno tkivo, ono mora primiti odgovarajuću količinu energije fotona koja se kreće od 1 do 2 J/cm^2 pri akutnim stanjima odnosno od 4 do 8 J/cm^2 kod kroničnih stanja ako se rabi kontinuirani način, a od 2 do 4 J/cm^2 uz uporabu pulsirajućeg načina.[19] Preporučujemo da se terapija provodi svakodnevno tijekom 2 tjedna ili svakoga drugog dana 3 – 4 tjedna uz postupno sniženje doze za 30% od maksimalne preporučene kojom se terapija započinje.[19] Dakle, za optimalne učinke lasera na bol potrebno je poznavati biološke učinke pojedinih valnih duljina laserskog svjetla, potrebnu snagu elektrode, kao i modalitet emitiranja kako bi se odgovarajuća količina energije isporučila na ciljno mjesto.

Jedno od područja primjene lasera u liječenju boli jest i laserska akupunktura koja razumijeva stimulaciju akupunkturnih točaka uskim snopom laserske zrake. Metoda je manje invazivna, a rezultati su usporedivi s onima koji se postižu klasičnom akupunkturom s pomoću akupunkturnih igala.[20] Učinak laserske akupunkture također ovisi o dozi zračenja po akupunkturnoj točki, koja se kreće od 0,5 do 4 J/cm^2, ovisno o individualnim osobinama tkiva, lokaciji akupunkturne točke, stanju i pigmentaciji kože, dijagnozi te vrsti lasera i modalitetu rada.[21]

Sigurnost primjene, mjere opreza i kontraindikacije

Većina istraživača napominje da pri primjeni lasera malih snaga nisu opazili štetne nuspojave pa metodu drže iznimno sigurnom i za bolesnike i za terapeute. Zbog mogućnosti da direktna ili reflektirajuća zraka ošteti očnu pozadinu za lasere iz skupine III. b i IV., koji se rabe pri liječenju boli, kao mjera opreza nalaže se nošenje zaštitnih naočala i terapeutu i pacijentu. Kontraindikacije se odnose na tretiranje u blizini elektrostimulatora, kao i u abdominalnoj i zdjeličnoj regiji tijekom trudnoće.[22] Također, kontraindicirano je zračenje iznad štitnjače, u području gonada, kroz tumorsko tkivo te iznad zglobnih epifiza u djece, a ne preporučuje se ni pri febrilnim stanjima, kod epileptičara i u stanjima s većim gubitkom krvi.[22]

Zaključak

Iako primjena lasera u liječenju boli nije dovela do revolucije u algologiji, ona svakako zaslužuje svoje mjesto u paleti raspoloživih metoda pri liječenju akutnih bolnih stanja, kao i kronične boli uzrokovane degenerativnim promjenama na kralježnici, zglobovima i zglobnim ovojnicama te muskuloskeletnim strukturama. Uzimajući u obzir sve spomenuto, jasno je da će neki laserski uređaji teško isporučiti potrebnu energiju u ciljno tkivo u nekome razumnom vremenu. O tome treba voditi računa pri uporabi postojećih uređaja ili nabavi novih kako zbog nedostatka vremena ne bismo davali „hipodoziranu" terapiju koja će imati jedino placebni učinak. Dakle, iako su laseri male snage odavno u medicinskoj upotrebi za liječenje boli, ostaje još puno prostora za poboljšanja na području konstrukcije laserskih uređaja, izrade optimalnih terapijskih protokola za pojedine bolne sindrome te stjecanju kliničkog iskustva i znanja u primjeni lasera kako bi ova metoda pokazala svoj terapijski maksimum. U paleti komplementarnih metoda liječenja boli primjena lasera male snage unatoč svim spomenutim nedostatcima već i sada zauzima važno mjesto te su laseri postali neizostavan dio opreme u fizikalnoj terapiji i ambulantama za liječenje boli.

LITERATURA

1. *Marovino T.* Cold Lasers in Pain Management. Pract Pain Manag 2004;4(6):37–42.
2. *Enwemeka CS, Perker JC, Dowdy DS, Harkness EE, Sanford LE, Woodruff LD.* The efficacy of low-power lasers in tissue repair and pain control: a meta-analysis study. Photomed Laser Surg 2004;22(4):323–9.
3. *Bjordal JM, Couppé C, Chow RT, Tunér J, Ljunggren EA.* A systematic review of low level laser therapy with location-specific doses for pain from chronic joint disorders. Aust J Physiother 2003;49(2):107–16.
4. *Kingsley JD, Demchak T, Mathis R.* Low-level laser therapy as a treatment for chronic pain. Front Physiol 2014;5:306. Doi: 10.3389/fphys.2014.00306.
5. *Smith KC.* The photobiological basis of low level laser radiation therapy. Laser Ther 1991;3:19–24.
6. *Joensen J, Ovsthus K, Reed RK i sur.* Skin penetration time-profiles for continuous 810 nm and superpulsed 904 nm lasers in a rat model. Photomed Laser Surg 2012;30(12): 688–94.
7. *Bordvik DH, Haslerud S, Naterstad IF i sur.* Penetration Time Profiles for Two Class 3B Lasers in In Situ Human Achilles at Rest and Stretched. Photomed Laser Surg 2017;35(10): 546–54.
8. *Hode T, Duncan D, Kirkpatrick S, Jenkins P, Hode L.* The Importance of the Coherency. Photomed Laser Surg 2005; 23:431–4.
9. *Kudoh C, Inomata K, Okajima K, Motegi M, Ohshiro T.* Effects of 830 nm gallium aluminum arsenide diode laser radiation on rat saphenous nerve sodium-potassium-adenosine triphosphatase activity: a possible pain attenuation mechanism examined. Laser Surg 1989;1:63–7.
10. *Yamamoto H, Ozaki A, Iguchi N, Kinoshita S.* Antinociceptive effects of laser irradiation on Hoku point in rats. Pain Clin 1988;8:43–8.
11. *Cidral-Filho FJ, Mazzardo-Martins L, Martins DF, Santos ARS.* Light-emitting diode therapy induces analgesia in a mouse model of postoperative pain through activation of peripheral opioid receptors and the L-arginine/nitric oxide pathway. Lasers Med Sci 2014;29:695–702.
12. *Vlak T, Pecotić S.* Istraživanje učinkovitosti lasera u liječenju sindroma bolnog ramena. Fiz Med Rehab 1996;13(1–2):10–8.
13. *Haslerud S, Magnussen LH, Joensen J, Lopes-Martins RA, Bjordal JM.* The efficacy of low-level laser therapy for shoulder tendinopathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Physiother Res Int 2015;20 (2):108–25.
14. *Tumilty S, Munn J, McDonough S i sur.* Low level laser treatment of tendinopathy: a systematic review with meta-analysis. Photomed Laser Surg 2010;28(1):3–16.
15. *Chow RT, Johnson MI, Lopes-Martins RA, Bjordal JM.* Efficacy of low-level laser therapy in the management of neck pain: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo or active-treatment controlled trials. Lancet 2009;374(9705): 1897–908.
16. *Huang ZY, Ma J, Chen J, Shen B, Pei FX, Kraus VB.* The effectiveness of low-level laser therapy for nonspecific chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Res Ther 2015;17:360.
17. *Brosseau L, Welch V, Wells G i sur.* Low level laser therapy for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a metaanalysis. J Rheumatol 2000;27(8):1961–9.
18. *Jang H, Lee H.* Meta-analysis of pain relief effects by laser irradiation on joint areas. Photomed Laser Surg 2012;30(8): 405–17.
19. *World Association for Laser Therapy.* Recommended treatment doses for Low Level Laser Therapy; 2010. Dostupno na: https://waltza.co.za/wp-content/uploads/2012/08/Dose_table_780-860nm_for_Low_Level_Laser_Therapy_WALT-2010.pdf. Pristupljeno: 20. travnja 2019.
20. *Baxter GD, Bleakley C, McDonough S.* Clinical effectiveness of laser acupuncture: a systematic review. J Acupunct Meridian Stud 2008;1(2):65–82.
21. *Litscher G, Opitz G.* Technical Parameters for Laser Acupuncture to Elicit Peripheral and Central Effects: State-of-the-Art and Short Guidelines Based on Results from the Medical University of Graz, the German Academy of Acupuncture, and the Scientific Literature. Evid Based Complement Alternat Med 2012;2012:697096.
22. *Navratil L, Kymplova J.* Contraindications in noninvasive laser therapy: truth and fiction. J Clin Laser Med Surg 2002; 20(6):341–3.

Liječ Vjesn 2020;142:414–419
https://doi.org/10.26800/LV-142-11-12-62

Osvrt | Commentary

Novosti u MKB-11 u području seksualnog zdravlja

Novelties in ICD-11 in the area of sexual health

Goran Arbanas[1]✉

[1]Klinika za psihijatriju Vrapče i Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Deskriptori
MEĐUNARODNA KLASIFIKACIJA BOLESTI;
SEKSUALNO ZDRAVLJE – klasifikacija;
MENTALNI POREMEĆAJI – klasifikacija;
SEKSUALNA ORIJENTACIJA;
PARAFILIČNI POREMEĆAJI; RODNA DISFORIJA;
SEKSUALNI POREMEĆAJI, FIZIOLOŠKI;
SEKSUALNI POREMEĆAJI, PSIHOLOŠKI;
SEKSOLOGIJA – edukacija

SAŽETAK. *Uvod.* Međunarodna klasifikacija bolesti (MKB) najpoznatija je i najprihvaćenija klasifikacija bolesti u svijetu, koja se primjenjuje i u Republici Hrvatskoj. Godine 2018. izišlo je novo izdanje koje će, vjerojatno, postati službeno za dvije godine. Cilj ovog rada jest prikazati promjene koje MKB-11 donosi u područje poremećaja vezanih uz seksualno zdravlje te moguće posljedice tih promjena. *Rezultati.* MKB-11 uvodi novu kategoriju stanja povezanih sa seksualnim zdravljem kao posebnu i zasebnu skupinu poremećaja. Time su seksualne disfunkcije, poremećaji s boli pri seksualnom odnosu i rodna neusklađenost prestale biti duševni poremećaji. U kategoriji duševnih poremećaja ostali su parafilični poremećaji, čiji je broj znatno smanjen. Seksualna orijentacija potpuno je isključena iz MKB-11, čime se ona više ni u kojem obliku (čak i kad je egodistonička) ne može smatrati poremećajem. U klasifikaciju se uvodi i klasificiranje uzroka (etiologije) seksualnih poremećaja – kao onih povezanih sa zdravstvenim stanjima, psihološkim čimbenicima, psihoaktivnim tvarima, nedostatkom znanja, čimbenicima u odnosu i kulturološkim čimbenicima. *Zaključak.* MKB-11 uvodi znatne promjene u dijagnosticiranje i klasificiranje stanja vezanih uz seksualno zdravlje, što će dovesti do promjena u kliničkom radu (postavlja se pitanje tko su stručnjaci – specijalisti koji bi trebali liječiti ove poremećaje, jer za sva druga poglavlja u MKB-u postoje zasebne specijalnosti), ali i u pogledu seksualnih sloboda i prava (isključivanje rodne neusklađenosti iz duševnih bolesti te isključivanje seksualne orijentacije iz popisa bolesti).

Descriptors
INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF DISEASES;
SEXUAL HEALTH – classification;
MENTAL DISORDERS – classification;
SEXUAL BEHAVIOR; PARAPHILIC DISORDERS;
GENDER DYSPHORIA;
SEXUAL DYSFUNCTION, PHYSIOLOGICAL;
SEXUAL DYSFUNCTION, PSYCHOLOGICAL;
SEXOLOGY – edukacija

SUMMARY. International classification of diseases (ICD) is the best known and the most accepted classification of diseases in the world, which is used also in Croatia. In 2018 the new edition of this classification was released, and it will become official in two years. The aim of this manuscript is to discuss the changes that ICD-11 will bring into the area of sexual health problems and disorders and possible consequences of these changes. *Results.* ICD-11 introduces the new category of conditions related to sexual health, as a separate and specific group of disorders. With this new location, sexual dysfunctions, sexual pain disorders and gender incongruence ceased to be mental disorders. Paraphilic disorders stay in the category of mental disorders, but the number of different paraphilic disorders has been reduced. The issues of sexual orientation are completely excluded from ICD-11, so sexual orientation in any form (even if ego-dystonic) cannot be classified as a disorder. The classification also contains classification of causes (etiologies) of sexual disorders – those associated with medical conditions, with psychological factors, with the use of psychoactive substances, with lack of knowledge, with relationship factors and with cultural factors. *Conclusions.* ICD-11 introduces major changes in the process of diagnosing and classification of conditions related to sexual health, which will lead to changes in clinical work (it arises the question of who are the professionals – specialists who should treat these disorders, since all the other chapters in ICD are represented by distinct specialities), but also in regard of sexual freedom and sexual rights (excluding gender incongruence from the list of mental disorders, and excluding sexual orientation from the list of disorders).

Svjetska zdravstvena organizacija objavila je jedanaesto izdanje Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-11) 2018. g. te sada teku pripreme za njezinu primjenu koja se očekuje za dvije godine.[1] MKB je službena klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije koja se primjenjuje u većem dijelu svijeta, pa tako i u Hrvatskoj. Prvo izdanje MKB-a, pod nazivom Međunarodni popis uzroka smrti, objavljeno je 1893. g.[2] Otad je otprilike svakih deset godina izlazilo novo, revidirano izdanje. Trenutačno vrijedeća revizija, tj. deseto izdanje (MKB-10) izišlo je 1990. g., a počelo se primjenjivati 1992. g. Razmak između desete i jedanaeste revizije dosad je najveći razmak između dvije verzije. Prvih pet izdanja MKB-a bili su popisi (klasifikacije) uzroka smrti, a tek od šestog izdanja MKB postaje klasifikacija bolesti.[3]

Cilj ovog rada jest prikazati promjene koje MKB-11 donosi u područje poremećaja vezanih uz seksualno zdravlje te moguće posljedice tih promjena.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Goran Arbanas, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-2770-0942
Zavod za forenzičku psihijatriju, Klinika za psihijatriju Vrapče,
Bolnička cesta 32, 10000 Zagreb; e-pošta: goran.arbanas@bolnica-vrapce.hr

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

Promjene u MKB-11 u odnosu prema MKB-10

U MKB-11, u odnosu prema MKB-10, došlo je do velike promjene u području seksualnog zdravlja. Stanja povezana sa seksualnim zdravljem, odnosno seksualne smetnje izdvojene su u zasebnu kategoriju (dosad, u MKB-10, one su se nalazile smještene u kategoriji F – Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja, a jednim dijelom u kategoriji N – Bolesti genitourinarnog sustava). Ovakva promjena ima dvije velike posljedice. Prvo, izdvajanjem kategorije Stanja povezana sa seksualnim zdravljem daje se do znanja da se seksualne smetnje ne smatraju duševnim (psihičkim) poremećajima. Također, dosad su seksualne smetnje bile uključene u dva poglavlja, ono o duševnim poremećajima i ono o genitourinarnim, tj. somatskim poremećajima, ovisno o uzroku seksualne smetnje (npr., erektilna disfunkcija za koju se pretpostavljalo da je psihogenog uzroka dijagnosticirala bi se kao F52.2 – Neuspješnost genitalnog odgovora, a ona za koju se pretpostavljalo da je fizičkih uzroka kao N48.4 – Impotencija organskog podrijetla (zanimljivo je i da se za psihogenu smetnju rabi naziv erektilna disfunkcija, a za organsku impotencija!). Osim za erektilnu disfunkciju, ova podjela na psihogenu i organsku postojala je još za vaginizam i dispareuniju. Vaginizam je spazam mišića koji okružuju vaginu i time onemogućavaju penetraciju ili je ona bolna. Dispareunija se definira kao bol tijekom seksualnog odnosa ili poslije njega. Novim smještajem seksualnih smetnja u zasebnu kategoriju daje se do znanja da se seksualne smetnje klasificiraju kao posebna vrsta smetnja, neovisno o dominirajućem uzroku. Ovakva je promjena učinjena jer su istraživanja posljednjih desetljeća pokazala da većina seksualnih smetnja nastaje zbog kombiniranog učinka više čimbenika (tj. bioloških/tjelesnih, psiholoških, ali i socijalno-kulturoloških).[4]

U kategoriju Stanja povezana sa seksualnim zdravljem, osim seksualnih disfunkcija, uključene su i kategorije Poremećaja sa seksualnom boli i Rodne neusklađenosti. Od objavljivanja nove klasifikacije MKB-11 posljednjih se godinu dana najviše pisalo upravo o ovoj činjenici da dijagnostička kategorija rodne neusklađenosti više nije duševni poremećaj (jer se više ne nalazi u kategoriji F, tj. duševnih poremećaja).[5,6] Rodna disforija ili rodna neusklađenost jest nesklad (neusklađenost) između biološkog spola (tjelesnih karakteristika) i rodnog identiteta (vlastitog doživljaja pripadnosti određenom rodu). Većina autora smatra da će se ovakvim izdvajanjem rodne disforije (koja se sada naziva rodna neusklađenost) smanjiti stigmatizacija tog stanja (brojna istraživanja potvrđuju da osobe s rodnom disforijom često doživljavaju različite oblike stigmatizacije, pa čak i zlostavljanja).[7,8]

Izdvajanjem zasebne kategorije Stanja povezana sa seksualnim zdravljem postavlja se i pitanje tko su stručnjaci za liječenje ovih poremećaja. Naime, dosad su većina seksualnih smetnja, poremećaji spolnog identiteta i poremećaji seksualne sklonosti bili uključeni u kategoriju duševnih poremećaja, a seksualne smetnje organskog podrijetla u poremećaje genitourinarnog sustava.[9] Time se (prešutno) smatralo da bi psihogene smetnje trebali liječiti psihijatri, a organske urolozi i ginekolozi. No, sada imamo novu, zasebnu kategoriju samo za seksualne smetnje. Ovo je dio promjena koje su se dogodile u edukaciji i specijalizaciji tijekom posljednjih desetak godina. Naime, u tom se razdoblju pojavila nova (sup)specijalizacija iz seksualne medicine te je prvi europski ispit izvrsnosti održan 2011. g.[10] Od tada do danas u većem broju europskih zemalja zaživjela je edukacija iz seksualne medicine, sa stručnjacima koji su sposobni baviti se svim aspektima seksualnosti (tj. biološkim, psihološkim, pravnim, kulturološkim, vjerskim itd.). Zasad, u većini slučajeva, specijalisti seksualne medicine zapravo su supspecijalisti koji su se prvo educirali u urologiji, psihijatriji, ginekologiji, endokrinologiji, a zatim i dodatno u području seksualne medicine.[11] No, pojavljuju se i prvi specijalisti seksualne medicine koji su odmah specijalizirani za područje seksualnosti. Europska udruga medicinskih specijalista (UEMS) prihvatila je seksualnu medicinu kao zasebnu (sup)specijalnost, a titula koju dodjeljuje nakon polaganja europskog ispita izvrsnosti jest FECSM (engl. *Fellow of the European Committee of Sexual Medicine*), slično drugim odgovarajućim nazivima.[12]

S obzirom na to da je u Hrvatskoj i dosad edukacija iz područja seksualne medicine bila zanemarena, a samo jedan liječnik ima titulu FECSM, pitanje je tko će liječiti osobe sa smetnjama iz područja seksualnog zdravlja. No, valja napomenuti da ovo nije hrvatska posebnost, jer i u drugim europskim zemljama liječnici nisu dostatno educirani u dijagnosticiranju i liječenju seksualnih problema.[13,14]

Područje seksualnog zdravlja nije jedina nova kategorija u MKB-11. Druga novoizdvojena kategorija jesu Poremećaji spavanja – budnosti.[1]

Stanja vezana uz seksualno zdravlje kao posebno poglavlje u MKB-11

Kategorija (poglavlje) Stanja vezana uz seksualno zdravlje (poglavlje 17.) ima oznaku HA. Dosad su, u MKB-10, poremećaji vezani uz seksualno zdravlje bili podijeljeni u nekoliko kategorija: F52 – Seksualne smetnje koje nisu uzrokovane organskim poremećajem ili bolešću, F64 – Poremećaji spolnog identiteta, F65 – Poremećaji seksualnih sklonosti, F66 – Psihološki poremećaji i poremećaji ponašanja vezani uz seksualni razvoj i orijentaciju, N48.4 – Impotencija organskog podrijetla, N94.1 – (Organska) dispareunija i N94.2 – (Organski) vaginizam.[9]

Sada se Stanja vezana uz seksualno zdravlje dijele u četiri kategorije: Seksualne disfunkcije (HA0) (prijašnja kategorija F52), Poremećaji sa seksualnom boli (HA2) (prije je ova kategorija bila podijeljena, ovisno o etiologiji, u kategorije F52 i N94) i Rodna neusklađenost (HA6) (prijašnja kategorija F64). Osim ove tri kategorije, uvodi se i opisna kategorija Etiološka razmatranja seksualnih disfunkcija i seksualne boli u kojoj se uzrok (etiologija) seksualne disfunkcije ili boli šifrira kao onaj povezan s tjelesnim (fizičkim) uzrocima, psihološkim (ponašajnim) uzrocima, psihoaktivnim tvarima i/ili lijekovima, nedostatkom znanja, uzrocima u odnosu s partnerom ili povezan s kulturološkim čimbenicima (tablica 1.).

Parafilični poremećaji (što je novi naziv za poremećaje seksualnih sklonosti, preuzet iz Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje – DSM-5) i nadalje su ostali u kategoriji duševnih poremećaja.[15] Parafilija je svaki seksualni interes koji se ne odnosi na seksualni interes za genitalnu stimulaciju ili pripremno maženje s fenotipski normalnim, tjelesno zrelim ljudskim partnerom koji na to pristaje (što je definicija normofilije).[15] Seksualna averzija isključena je iz ove nove klasifikacije, kao i hiperseksualni poremećaj (ovisnost o seksu). Hiperseksualni poremećaj sada se pojavljuje pod nazivom Poremećaj s kompulzivnim seksualnim ponašanjem i uključen je u kategoriju poremećaja kontrole poriva. Također, više se ne pojavljuje kategorija Psihološki poremećaji i poremećaji ponašanja povezani sa seksualnim razvojem i orijentacijom.[16]

Seksualne disfunkcije uključuju hipoaktivnu seksualnu želju (HA00) (prije F52.0 – Nedostatak ili gubitak seksualne želje), disfunkcije seksualnog uzbuđenja (HA01) (prije F52.2 – Neuspješnost genitalnog odgovora), orgazmičke disfunkcije (HA02) (prije F52.3 – Smetnje orgazma), disfunkcije ejakulacije (HA03) (prije F52.4 – Prijevremena ejakulacija i kategorija F52.3 – Odgođena ejakulacija, koje su sada povezane u zajedničku skupinu). Disfunkcije seksualnog uzbuđenja dijele se na tu disfunkciju u žena (HA01.0) i na erektilnu disfunkciju kod muškaraca (HA01.1). Disfunkcije ejakulacije podijeljene su na ranu ejakulaciju (HA03.0) i odgođenu ejakulaciju (HA03.1) (vidi tablicu 1.). U cijelom poglavlju o seksualnom zdravlju zapravo je najmanje promjena učinjeno u dijelu seksualnih disfunkcija, koje su najčešće od seksualnih problema i zbog kojih se ljudi najčešće i javljaju radi stručne pomoći.[17]

Poremećaji sa seksualnom boli uključuju dosadašnju dijagnozu vaginizma, ali ne dispareuniju i vulvodiniju, koje se dijagnosticiraju u kategoriji urogenitalnih bolesti (dispareunija kod žena kao GA12, kod muškaraca kao GB06.Y, a vulvodinija kao GA34.02).[1,4] Čini se da ni nova klasifikacija nije riješila zbrku oko dijagnosticiranja i klasificiranja stanja koja su popraćena s boli pri seksualnom odnosu. U MKB-10 vaginizam i dispareunija bili su zasebne dijagnoze, u DSM-5 oni su spojeni u zajedničku kategoriju, a sada, u MKB-11, no-

Tablica 1. Stanja vezana uz seksualno zdravlje
Table 1. Conditions related to sexual health

HA0 Seksualne disfunkcije/sexual dysfunctions
HA00 Hipoaktivna seksualna želja /hypoactive sexual desire dysfunction
HA01 Disfunkcije seksualnog uzbuđenja /sexual arousal dysfunction
HA01.0 Disfunkcija seksualnog uzbuđenja žena /female sexual arousal dysfunction
HA01.1 Erektilna disfunkcija muškaraca /male erectile dysfunction
HA02 Orgazmičke disfunkcije/orgasmic dysfunction
HA02.0 Anorgazmija/anorgasmia
HA03 Disfunkcije ejakulacije/ejaculatory dysfunctions
HA03.0 Rana ejakulacija muškaraca/male early ejaculation
HA03.1 Odgođena ejakulacija muškaraca /male delayed ejaculation
HA0Y Druge specificirane seksualne disfunkcije /other specified sexual dysfunctions
HA0Z Nespecificirane seksualne disfunkcije /sexual dysfunctions, unspecified
HA2 Poremećaji sa seksualnom boli/sexual pain disorders
HA20 Poremećaj sa seksualnom boli – bol pri penetraciji /sexual pain-penetration disorder
HA2Y Drugi specificirani poremećaji sa seksualnom boli /other specified sexual pain disorders
HA2Z Nespecificirani poremećaji sa seksualnom boli /sexual pain disorders, unspecified
HA40 Etiološka razmatranja seksualnih disfunkcija i seksualne boli/etiological considerations in sexual dysfunctions and sexual pain disorders
HA40.0 Povezana sa zdravstvenim stanjima, ozljedom, učincima kirurškog zahvata ili zračenja/associated with a medical condition, injury, or the effects of surgery or radiation treatment
HA40.1 Povezana sa psihološkim ili ponašajnim čimbenicima, uključujući duševne bolesti /associated with psychological or behavioural factors, including mental disorders
HA40.2 Povezana s uporabom psihoaktivnih tvari ili lijekova /associated with use of psychoactive substance or medication
HA40.3 Povezana s nedostatkom znanja ili iskustva /associated with lack of knowledge or experience
HA40.4 Povezana s čimbenicima u odnosu /associated with relationship factors
HA40.5 Povezana s kulturološkim čimbenicima /associated with cultural factors
HA40.Y Druga specificirana etiološka razmatranja seksualnih disfunkcija i seksualne boli/other specified aetiological considerations in sexual dysfunctions and sexual pain disorders
HA6 Rodna neusklađenost/gender incongruence
HA60 Rodna neusklađenost u adolescenciji ili odrasloj dobi /gender incongruence of adolescence or adulthood
HA61 Rodna neusklađenost u djetinjstvu /gender incongruence of childhood
HA6Z Nespecificirana rodna neusklađenost /gender incongruence, unspecified

vostvorena kategorija poremećaja sa seksualnom boli uključuje vaginizam, ali ne i dispareuniju, koja je izdvojena u potpuno drugu kategoriju. Ovo zasigurno neće olakšati kliničarima rad, nego će ga još više zakomplicirati.

Za svaku od disfunkcija postoje dvije odrednice – vremenska i situacijska, tj. svaka se od disfunkcija dalje može klasificirati prema tomu je li cjeloživotna ili stečena (vremenska odrednica), odnosno je li situacijska ili generalizirana (situacijska odrednica).[4] Cjeloživotna je ona disfunkcija koja postoji od početka seksualne aktivnosti (naziva se i primarna), a stečena je disfunkcija ona koja je nastala nakon određenog razdoblja normalnoga seksualnog funkcioniranja. Ova je podjela važna jer ima prognostičko značenje, kao i važnost pri izboru odgovarajuće terapije. Situacijska je ona seksualna disfunkcija koja se javlja u određenim situacijama (npr., samo s određenim partnerom ili samo pri masturbaciji ili samo na određenome mjestu ili u određenoj vrsti seksualne aktivnosti), a generalizirana je ona koja se javlja u svim situacijama, u svim vrstama seksualne aktivnosti (npr., pri masturbaciji, vaginalnom seksu, oralnom seksu i analnom seksu) i sa svim partnerima.[18]

Odnos MKB-11 i DSM-5

Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje Američke psihijatrijske udruge druga je velika klasifikacija duševnih poremećaja.[15] Za razliku od MKB-a, DSM klasificira samo duševne poremećaje. Prvo izdanje DSM-a objavljeno je 1952. g., a posljednje, peto, 2013. g. Ovo, peto izdanje DSM-a prevedeno je na hrvatski jezik.

U DSM-5 seksualni poremećaji klasificirani su u tri odijeljene kategorije: seksualne disfunkcije, rodna disforija i parafilični poremećaji. Seksualne disfunkcije odgovaraju istoimenoj kategoriji u MKB-11, uz neke razlike. U DSM-5 poremećaj sa smanjenom seksualnom željom i poremećaj seksualnog uzbuđivanja kod žena spojen je u jedinstvenu kategoriju Poremećaj seksualne želje/uzbuđenja kod žena, jer je velik broj istraživanja pokazao da je teško razdijeliti seksualnu želju od uzbuđenja kod žena, a budući da većina žena ima ciklički, a većina muškaraca linearan tip ciklusa seksualne reakcije.[19] Također, žene češće pokazuju reagibilnu želju, dok muškarci češće imaju spontanu seksualnu želju. Za razliku od toga, u MKB-11 zadržana je prijašnja MKB-klasifikacija prema kojoj se poremećaji sa smanjenjem seksualne želje (hipoaktivna seksualna želja) klasificiraju jednako i u muškaraca i kod žena.

MKB-11 strogo slijedi ciklus seksualne reakcije koji su opisali Masters i Johnsonova, a čine ga četiri faze: želja, uzbuđenje, orgazam i razrješenje.[20] Klasifikacija seksualnih disfunkcija u DSM-5 ne slijedi tako strogo ovu podjelu. Upravo je stoga u DSM-5 poremećaj s genito-zdjeličnom boli/boli pri penetraciji dio seksualnih disfunkcija, dok je u MKB-11 on izdvojen u zasebnu kategoriju (HA20), budući da se bol pri seksualnom odnosu može javiti u bilo kojoj fazi ciklusa seksualne reakcije.

Dijagnosticiranje rodne disforije (rodne neusklađenosti) ne razlikuje se u MKB-u ni u DSM-u, osim prema nazivu tog poremećaja.

DSM-5 uveo je novost u pogledu parafiličnih poremećaja s obzirom na to da razlikuje parafiliju (koja se ne smatra patologijom, poremećajem) i parafilični poremećaj (koji je patologija, poremećaj). Da bismo parafiliju mogli smatrati parafiličnim poremećajem, mora postojati patnja osobe koja ju ima ili patnja žrtve (partnera koji nije pristao na takvu aktivnost). Ova podjela prihvaćena je i u MKB-11. Još jedanput naglašavamo da su parafilični poremećaji u MKB-11 dio duševnih poremećaja, a ne stanja vezanih uz seksualno zdravlje. Među parafiličnim poremećajima u MKB-11 navode se ekshibicionistički, voajeristički, pedofilični, froteristički poremećaji i poremećaj seksualnog sadizma s prisilom. U DSM-5 uključeni su još poremećaj sa seksualnim mazohizmom i transvestitski poremećaj, koji se u MKB-11 više ne smatraju patologijom (poremećajima). Drugim riječima, novom klasifikacijom smanjen je broj parafilija koje se smatraju patološkima i koje nalažu liječenje, a proširuju se broj i opseg seksualnih ponašanja koji time postaju dio normalnoga, nepatološkog varijabiliteta ljudske seksualnosti.

S obzirom na to da DSM-5 sadržava samo duševne poremećaje, a da se u MKB-11 seksualne disfunkcije i rodna neusklađenost više ne smatraju duševnim poremećajima, bit će zanimljivo vidjeti kako će se to pitanje riješiti u DSM-6, tj. hoće li DSM-6 i dalje sadržavati ove kategorije.

Seksualna orijentacija

U MKB-10 postojala je dijagnostička kategorija F66.1 – Egodistonička seksualna orijentacija, koja je uključivala ona stanja gdje je osoba bila nezadovoljna svojom seksualnom orijentacijom, smatrala je neprihvatljivom svojoj osobnosti, željela da nema takvu seksualnu orijentaciju i zbog toga je tražila pomoć.[9] U ovu su kategoriju mogli biti uključeni ljudi homoseksualne, biseksualne ili bilo koje druge seksualne orijentacije koji su imali psihološke probleme ili smetnje zbog svoje seksualne orijentacije (npr., osjećaj nezadovoljstva, patnje i slično).[21] U klasifikaciji MKB-11 više nema ove kategorije, što znači da se seksualna orijentacija više ne može patologizirati, čak ni kad je strana ličnosti osobe (egodistonička). Ovo je potpuno u skladu s klasifikacijom DSM-5, gdje se seksualna orijentacija nijednom riječju ne spominje u kontekstu patologije.

Ovakvo stajalište da se nijednu vrstu seksualne orijentacije ne patologizira u skladu je sa stajalištem autora DSM-a, kao i autora MKB-a da vjerska uvjerenja, seksualnu orijentaciju i politička uvjerenja ne treba patologizirati ni smatrati znakom duševne bolesti.

Homoseksualnost je bila uključena u MKB-6 pod kategorijom seksualnih devijacija, a isključena je iz klasifikacije 1990. g. (MKB-10), odnosno u DSM-3 (1980. g.).

Ovisnost o seksu

Ovisnost o seksu (neki je još nazivaju hiperseksualni poremećaj ili kompulzivno seksualno ponašanje) bila je uključena u MKB-10 (pod nazivom hiperseksualni poremećaj), a nije je bilo u DSM-5. U MKB-11 ovaj se poremećaj može naći pod nazivom Poremećaj s kompulzivnim seksualnim ponašanjem (šifra 6C72) i nalazi se u kategoriji poremećaja kontrole impulsa (dakle, u kategoriji duševnih poremećaja, zajedno s piromanijom, kleptomanijom i intermitentnim eksplozivnim poremećajem).

Druge klasifikacije seksualnih poremećaja

MKB i DSM, premda najpoznatije, nisu jedine klasifikacije seksualnih poremećaja. Međunarodna konzultacija u seksualnoj medicini (engl. *International Consultation in Sexual Medicine* – ICSM) izdanje je koje nudi detaljniju klasifikaciju seksualnih poremećaja, uključujući i ona stanja za koja autori DSM-a i MKB-a smatraju kako još nema dovoljno podataka da bi se mogla smatrati jasno definiranim seksualnim poremećajima.[22] No, budući da postoje pacijenti koji traže pomoć zbog stanja koja se u ovim klasifikacijama ne nalaze, ICSM nudi prijedloge dijagnostičkih kriterija za ova rjeđa stanja kao što su poremećaj s perzistirajućim genitalnim uzbuđenjem, postkoitalni sindrom (tjelesni simptomi nakon seksualne aktivnosti), hipohedonički orgazam, postorgazmički sindrom bolesti i sindrom nemirnih genitalija.

Kriteriji istraživačkih domena (engl. *Research Domain Criteria* – RDC) nude ponešto različit pristup dijagnosticiranju seksualnih poremećaja. Umjesto diskretnih poremećaja (pristup koji je prisutan u MKB-u i DSM-u), RDC nudi dvodimenzionalan matriks. Na horizontalnoj osi nalazi se sedam domena/jedinica: geni, molekule, stanice, krugovi, fiziologija, ponašanje i vlastiti navodi; a na vertikalnoj je osi pet domena/konstrukata: negativna valencija, pozitivna valencija, kognicija, socijalni procesi i pobuđenost/regulacija.[4]

Osim ovih postoje i druge (premda rjeđe prihvaćene) klasifikacije kao što su Dijagnostički priručnik za seksologiju, Klasifikacija ženskih seksualnih smetnja Američke zadužbine za urološke bolesti ili operacionalizirane definicije Međunarodnog društva za seksualnu medicinu.[4]

Zaključak

MKB-11 uvodi znatne promjene u području dijagnosticiranja i klasificiranja seksualnih poremećaja i stanja. Najvažnija jest izdvajanje kategorije stanja povezanih sa seksualnim zdravljem u zasebnu kategoriju (i njihovo izdvajanje iz kategorije duševnih bolesti), što je povezano sa stvaranjem posebne (sup)specijalizacije iz seksualne medicine. Rodna neusklađenost (prije rodna disforija) time je prestala biti duševni poremećaj. U kategoriji duševnih poremećaja ostali su parafilični poremećaji, čiji je broj znatno smanjen. Seksualna orijentacija potpuno je isključena iz MKB-11, čime se ona više ni u kojem obliku (čak i kad je egodistonička) ne može smatrati poremećajem.

LITERATURA

1. *International classification of diseases.* 11. izd. Dostupno na: http://www.icd.who.int. Pristupljeno: 20. 3. 2020.
2. *Moriyama IM, Loy RM, Robb-Smith AHT.* History of the statistical classification of diseases and causes of death. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2011.
3. *Henigsberg N.* Klasifikacija u psihijatriji. U: Begić D, Jukić V, Medved V (ur.) Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2015, str. 74–81.
4. *Navarro-Cremades F, Simonelli C, Montejo AL.* Sexual disorders beyond DSM-5: the unfinished affaire. Curr Opin Psych 2017;30(6):417–22.
5. *Campbell MM, Artz L, Stein DJ.* Sexual disorders in DSM-5 and ICD-11: a conceptual framework. Curr Opin Psych 2015; 28(6):435–9.
6. *Fuss J, Lemay K, Stein DJ i sur.* Public stakeholders' comments on ICD-11 chapters related to mental and sexual health. World Psych 2019;18:233–5.
7. *Jackman KB, Dolezal C, Levin B, Honig JC, Bockting WO.* Stigma, gender dysphoria, and nonsuicidal self-injury in a community sample of transgender individuals. Psychiatry Res 2018;269:602–9.
8. *Dominguez-Martinez T, Robles R.* Preventing transphobic bullying and promoting inclusive educational environments: literature review and implementing recommendations. Arch Med Res 2019;50(8):543–55.
9. Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja. MKB-10. Zagreb: Medicinska naklada; 1999.
10. *Reisman Y, Eardley I, Porst H.* New developments in education and training in sexual medicine. J Sex Med 2013;10: 918–23.
11. *Arbanas G, Reisman Y, Andrews S.* The sociocultural aspects, professional characteristics, and motivational factors of the first fellows of the European committee of sexual medicine. J Sex Med 2015;12:1368–74.
12. *Arbanas G.* Seksualna medicina – multidisciplinarna (sup) specijalizacija. Liječn Vjesn 2018;3–4:137–8. doi: 10.26800/LV-140-3-4-14.
13. *Arbanas G.* Who treats sexual problems in Croatian health system? Soc Psihijatrija 2019;47:102–12.
14. *Clegg M, Pye J, Wylie KR.* Undergraduate training in human sexuality – evaluation of the impact on medical doctors' practice ten years after graduation. Sex Med 2016;4(3):198–208.

15. *Američka psihijatrijska udruga.* Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje. 5. izd. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2014.
16. *McCabe MP, Sharlip ID, Atalla E i sur.* Definitions of sexual dysfunctions in women and men: a consensus statement from the fourth international consultation on sexual medicine 2015. J Sex Med 2016;13:135–43.
17. *Almas CB, Almas E, Karlsen TI, Giami A.* Sexology in Norway in 2001 and 2011: a comparative and cross-sectional study. Sexologies 2014;213:e9–17.
18. *Kirana PS, Tripodi F, Reisman Y, Porst H.* The EFS and ESSM syllabus of clinical sexology. Amsterdam: European Federation of Sexology, European Society for Sexual Medicine and Medix; 2013.
19. *Nowosielski K, Wrobel B, Kowalczyk R.* Women's endorsement of models of sexual response: correlates and predictors. Arch Sex Behav 2016;45(2):291–302.
20. *Ruesink GB, Georgiadis JR.* Brain imaging of human sexual response: recent developments and future directions. Curr Sex Health Rep 2017;9(4):183–91.
21. *Brotto LA, Yule M.* Asexuality: sexual orientation, paraphilia, sexual dysfunction, or none of the above? Arch Sex Behav 2017;46(3):619–27.
22. *Montorsi F, Basson R, Adaikan G i sur.* Sexual medicine: sexual dysfunctions in men and women. 3rd International consultation on sexual medicine, Paris; 2010.

Liječ Vjesn 2020;142:420–429
https://doi.org/10.26800/LV-142-11-12-63

Iz hrvatske medicinske prošlosti | From Croatian medical history

Tuberkuloza i naličje grada: fotografije zagrebačke stambene bijede iz zbirke Vladimira Ćepulića

Tuberculosis and the reverse of the city: photographs of Zagreb's housing misery from the collection of Vladimir Ćepulić

Stella Fatović-Ferenčić[1]✉, Silvija Brkić Midžić[2]

[1] Odsjek za povijest medicinskih znanosti, Zavod za povijest i filozofiju znanosti, Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Zagreb
[2] Hrvatski muzej medicine i farmacije, Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Zagreb

Deskriptori
TUBERKULOZA – povijest; STANOVANJE – povijest; SIROMAŠTVO – povijest; FOTOGRAFIJE; MUZEJI – povijest; JAVNO ZDRAVSTVO – povijest; POVIJEST 20.STOLJEĆA; HRVATSKA

SAŽETAK. U radu se iznose socijalnomedicinski aspekti analize zagrebačke stambene bijede između dva rata na temelju sačuvane zbirke fotografija iz ostavštine Vladimira Ćepulića (1891. – 1964.), jednog od predsjednika Hrvatskoga liječničkog zbora (1935. – 1945.). Navedena zbirka koja sadržava 13 fotografija danas se nalazi u Hrvatskome muzeju medicine i farmacije Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti, a poslužila je kao polazište u razmatranju pojavnosti socijalne fotografije na području Hrvatske, ali i socijalne medicine / patologije, s osobitim naglaskom na tuberkulozu početkom 20. stoljeća. Istaknuta je njezina rana pojavnost kao dosad nezapaženi segment socijalne fotografije u Hrvatskoj te njezina muzeološka vrijednost kao akvizicije prvog Muzeja za povijest zdravstva koji je osnovan 1944. u Zagrebu pri Hrvatskome liječničkom zboru.

Descriptors
TUBERCULOSIS – history; HOUSING – history; POVERTY– history; PHOTOGRAPH; MUSEUMS – history; PUBLIC HEALTH – history; HISTORY, 20TH CENTURY; CROATIA

SUMMARY. Based on of the collection of photographs from the heritage of Vladimir Ćepulić (1891-1964), one of the presidents of the Croatian Medical Association (1935-1945), our analysis portrays medical aspects of social poverty in Zagreb between two world wars. Ćepulić's collection, which contains 13 photographs and is preserved in the Croatian Museum of Medicine and Pharmacy of the Croatian Academy of Sciences and Arts was a starting point in our analysis of social medicine/pathology with particular emphasis on tuberculosis in Croatia at the beginning of the 20th century. The early presence of this vague collection in the context of social photography advent in Croatia was emphasized, as well as its museological value as the acquisition of the first Museum for the History of Health established in Zagreb by the Croatian Medical Association in 1944.

Hrvatski geofizičar i znanstvenik Andrija Mohorovičić još je 1909. godine u *Narodnim novinama* objavio: *Ovom zgodom moram upozoriti sve nadležne faktore na zastarjele građevne propise, koji ne uzimaju nikakav obzir na to, kako potres djeluje na građevine. U ožujku ove godine predavao sam o tom u društvu inžinira i arhitekta u Zagrebu, te sam istaknuo kako bi trebalo kod gradnje kuća uzimati u obzir i na potres. Domala ću to predavanje, opširno obrazloženo izdati. Moje su riječi ostale do sada glasom onoga, koji vapi u pustinji, te i iza ovoga predavanja izgradilo se je u samom Zagrebu koješta što je pogibeljno za prolaznike i za zgrade same.*[1] Sve na što je Mohorovičić upozoravao prije 111 godina pokazalo se realnošću i kada je Zagreb ponovo pogodio potres u ožujku 2020. godine. Nakon potresa pozornost se ponovo usmjerila na zagrebačke građevine, njihovu sigurnost i potrebu aseizmičke izgradnje u budućnosti koja bi trebala osigurati uspješniju borbu protiv posljedica potresa. Izgleda da Zagreb u svakom razdoblju prikriva neka svoja ranjiva mjesta, s kojih u svakodnevici odvraćamo pogled. Tek katkad netko, polazeći iz svoje struke baš poput Mohorovičića, razotkrije tu gradsku skrivenu ranjivost. Katkad je naglase umjetnici slikom ili perom, poput Toše Dabca ili Dobriše Cesarića. Katkad se ona razotkrije i liječničkom opservacijom poput one kojom je ftizeolog Vladimir Ćepulić (1891. – 1964.) uprizorio socijalnu patologiju i njezina ishodišta.

U ovom radu upozorit ćemo na osobit pogled na zagrebačku stambenu bijedu optikom socijalne patologije s naglaskom na tuberkulozu u prvim desetljećima 20. stoljeća. Raščlambu ćemo temeljiti na sačuvanoj zbirci fotografija iz ostavštine Vladimira Ćepulića koja se danas nalazi u Hrvatskome muzeju medicine i farmacije HAZU-a. Naša analiza obuhvatit će 13 sačuvanih fotografija koje ćemo razmatrati s aspekta pojave socijalne fotografije, ali i socijalne medicine / patologije početkom 20. stoljeća. Razmatrat ćemo motivaciju Vladimira Ćepulića u izradi gradskog katastra vezanog uz pojavnost tuberkuloze u kojem su nave-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Stella Fatović-Ferenčić, https://orcid.org/0000-0001-9637-4792
Odsjek za povijest medicinskih znanosti, HAZU,
Gundulićeva 24, 10000 Zagreb, e-pošta: stella@hazu.hr

Primljeno 29. srpnja 2020., prihvaćeno 7. rujna 2020.

dene fotografije poslužile kao popratni dokumenti. Istaknut ćemo vrijednost ove zbirke kao dosad nezapaženog segmenta socijalne fotografije u Hrvatskoj i njezinu muzeološku vrijednost kao akvizicije prvog Muzeja za povijest zdravstva koji je osnovan 1944. u Zagrebu pri Hrvatskome liječničkom zboru.

Loši stanovi, velika bijeda i posvemašnja neupućenost bolesnika: tuberkuloza kao socijalna bolest

Među bolestima koje su snažno obilježile početak 20. stoljeća važno mjesto svakako pripada tuberkulozi. U svojim sjećanjima na to razdoblje liječnik Milivoj Dežman piše: *U ambulatorij su dolazili pretežno tuberkulozni bolesnici radnici, a kućni moji posjeti, naročito prve zime, bili su očajna borba sa siromaštvom, a uslijed toga i zapuštenošću i predrasudama tuberkuloznih bolesnika. Moj se kotar protezao na čitavi zapadni dio grada Zagreba: od Tuškanca, Frankopanske ulice i Savske ceste, sve do Podsuseda. Bilo je dana kad sam se do večeri vozikao i pješačio a uvijek ista slika: loši stanovi, velika bijeda i posvemašnja neupućenost bolesnika. Dosta je spomenuti, da je od svih smrtnih slučajeva članova Okružne blagajne zagrebačke u godini 1900. umrlo 53%, u godini 1901. 62%, a god. 1902. 72% na tuberkulozi.*[2] Koncentracija stanovništva u gradovima i porast radničkog sloja dovodi do klasnog raslojavanja i osiromašenja dijela stanovništva, osobito radništva. Taj proces rezultirao je početcima razvoja socijalne zaštite koja je uključivala i zdravstveno osiguranje putem bolesničkih blagajna, osiguravajućih društava i slično, a tuberkuloza istodobno postaje nezaobilaznim argumentom vezanim uz problematiku klasnog i socijalnog. Napis Milivoja Dežmana upućen ravnateljstvu blagajne 25. rujna 1902. godine, u kojem apelira: *izdati pučanstvu poduku o sušici – kako se može čovjek očuvati, provesti obligatornu prijavu svih slučajeva smrti, izvršiti dezinficiranje stanova i tako riješiti pitanje radničkih stanova, pojačati kontrolu nadzora u stanovima i radionicama, neka ravnateljstvo okružne blagajne uredi ambulatorije, a naročito laboratorije prema svim zahtjevima moderne medicine, neka okružna blagajna zamoli dozvolu zem. vlade i gradskog poglavarstva za sabiranje prinosa za gradnju pučkog lječilišta za sušičave*,[3] dobra je ilustracija promišljanja antituberkuloznih nastojanja koja uz gradnju lječilišta i ambulatorija uključuju i šire higijensko-epidemiološke mjere, među ostalim, i higijenu stanovanja te nadzor radilišta. Pod pritiskom velikog broja oboljelih od tuberkuloze Milivoj Dežman pokreće izgradnju našega prvog lječilišta Brestovca na obroncima Medvednice.[3] Čim je otvoreno, u ljetnoj sezoni 1909. i 1910. u njemu se liječilo stotinu bolesnika, od kojih je dvadesetak bilo privatnih. Od godine 1912. popeo se taj broj na 180 do 200 pacijenata.[2] Od 1909. do kraja 1933. godine u Brestovcu su liječena 9033 bolesnika.[4] Međutim, unatoč Brestovcu i drugim, poslije otvorenim lječilištima, tuberkuloza je na našim prostorima i dalje bila vodeći javnozdravstveni problem. Prema statistici za Savsku banovinu, u Hrvatskoj je i Slavoniji u razdoblju od 1901. do 1910. god. umiralo 44,8‰ na godinu, od 1911. do 1919. god. 42,9‰, a od 1920. do 1930. god. 24,8‰ na godinu. Od 1908. do 1919. od tuberkuloze je na godinu umrlo 30‰ u gradu, a 16‰ na selu.[5] Sve je više izlazila na vidjelo i činjenica da se s ovom bolešću treba suočavati ne samo traganjem za specifičnom terapijom i vakcinom nego joj se trebalo pristupiti znatno kompleksnije pa sve veći broj onodobnih liječnika ističe kako je problem tuberkuloze socijalne prirode. Makso Benković, primjerice, piše: *Tuberkulozu običavaju neki, tako veli Grotjahn, nazivati bolešću proletarijata, a drugi opet bolešću nepodesnih stanbenih prilika i radnih prilika. Njeni su uzroci prerazličiti i izmedju infekcije i baštinjene slabosti i naginjanja na to oboljenje, stajat će još čitava skala raznih uzroka.*[6] Sažimajući uzroke tuberkuloze, Benković samo jedan pripisuje nasljednoj sklonosti ovoj bolesti, dok su svi ostali uzroci socijalni čimbenici u koje ubraja stambenu bijedu sela i grada, loše prehrambene prilike, alkoholizam, neprosvijećenost i kulturnu zaostalost.

Odnos stana i tuberkuloze: zagrebački katastar o tuberkulozi

Štamparova strategija javnoga zdravstva uvelike je pridonijela uvođenju socijalnomedicinskog pristupa u organizaciju zdravstvene zaštite. Pritom se od liječnika očekivalo da djeluje i preko dispanzerske službe kako bi bio u bližem i temeljitijem kontaktu s pacijentima. Osnivačem prvoga našeg antituberkuloznog dispanzera 1921. i time utemeljiteljem moderne protutuberkulozne službe u Hrvatskoj smatramo Vladimira Ćepulića.[7]

Istodobno se snažnije osvješćuje i činjenica da su zdravlje i bolest dio društvene brige i društveno kontroliranih mehanizama. Medicinska se retorika pomiče s pojedinačne bitke protiv bolesti prema masovnoj ideološkoj *mobilizaciji*. Pojam *borbe* kao metafore dominira svim vrstama kampanja, čiji su ciljevi usmjereni sprječavanju bolesti radi *spašavanja* društva.[8–10] U žarište interesa ulaze razmatranja koja se odnose na praćenje uvjeta rada u tvornicama i drugim radilištima, pri čemu izlaze na vidjelo potreba sustavnog praćenja pojavnosti i bolesti i bolesnika, problematika radničke socijalne i zdravstvene zaštite, zadovoljavajuće potpore osiguranja u slučaju bolesti i nesreća, mirovina i slično.[11]

Pozornost se skreće s individualnog na društveni organizam, a dispanzerski i terenski rad to i omogućuju. Vladimir Ćepulić tako, primjerice, ističe: *Antituberkulozna organizacija vidi ideal svojih nastojanja ne samo*

u antibacilarnoj već i u socijalnoj profilaksi, tj. u takovoj socijalnoj sredini, gdje je zdrav čovjek socijalno zaštićen, a ne u takovim okolnostima, gdje se tuberkulozni bolesnik i njegova okolina socijalno zaštićuje, zbrinjuje i spašava tek onda, kad je bolest narušila ili neposredna opasnost već ozbiljno ugrozila ljudsko zdravlje.[12] U duhu tog svjetonazora Ćepulić se jednako kao i liječenju oboljelih posvećuje praćenju društvenih čimbenika relevantnih u epidemiologiji tuberkuloze te promicanju i popularizaciji antituberkulozne zaštite.

Premda je zahvaćala sve slojeve društva, žarištem pojave tuberkuloze i njezina širenja smatrali su se sirotinjski sloj i radništvo koje živi u barakama, vagonskim nastambama, podrumima ili tavanima, u koje se ulazilo kroz staje ili smetlišta. U takvim je prostorijama stanovalo više obitelji, nerijetko u zajedništvu s tuberkuloznim bolesnikom, o čemu Ćepulić piše: *U svrhu upoznavanja epidemioloških odnosa na terenu našega rada, učinili smo katastre o tuberkulozi u Zagrebu po ulicama i po kućama, koji su nam istodobno omogućili proučavanje medjusobnog odnosa stana i tuberkuloze. Za svaku ulicu posjedujemo grafički katastar umrlih od tuberkuloze u pojedinim kućama dotične ulice, a za svaku kuću imenični katastar umrlih u dotičnoj kući. ... U katastar po kućama upisuju se na posebnim tiskanicama imenično uz naznaku starosti, zanimanje, dan smrti i dijagnoza svakog lica umrlog od tuberkuloze u dotičnoj kući. Ti katastri mogu vrlo dobro poslužiti i sestrama kod pronalaženja novih slučajeva od tuberkuloze. Prigodom kućnih posjeta u dotičnoj kući imadu sestre pregled svih smrtnih slučajeva, te se na temelju tih podataka mogu diskretno zanimati za zdravstvene prilike stanara.*[12]

Kao što je vidljivo i iz Ćepulićevih aktivnosti, liječnikova se uloga u tom razdoblju temeljito mijenja. Od njega se uz rad u ordinaciji očekivalo da krene na teren u potragu za pacijentima te da im uz medicinsku pomoć pruži i poduku iz higijene.[13] Tako se liječnik približavao pacijentima, upoznavao njihov način i okolnosti života i rada te sudjelovao u prikupljanju i praćenju podataka o čimbenicima koji utječu na njihovo zdravlje. Uz katastar o tuberkulozi koji je rabio pri analizi uvjeta stanovanja i učestalosti tuberkuloze, Ćepulić je kao dokument toga projekta dao izraditi i niz fotografija do sada neidentificiranom fotografu. One su impresivan vizualni trag o naličju gradskog života, djelomično i samog središta Zagreba u ulicama kao što su Tkalčićeva, Klaićeva i Vlaška. Premda je rad na katastru o tuberkulozi započeo znatno prije, već 1924. i 1925., rezultati projekta koji se bavio korelacijom stanovanja i pojavnosti tuberkuloze u Zagrebu objavljeni su tek 1939. u *Liječničkom vjesniku*. Bogato ilustriran tekst (ilustracije uključuju 36 fotografija stambene bijede) precizan je tumač podataka do kojih je Ćepulić došao i zaključaka koji su iz njih proizišli.

Muzealizacija fotografija: od fotoarhiva Antituberkuloznog dispanzera do muzejske zbirke

U vrijeme u kojem je Ćepulić djelovao zdravstveno-prosvjetiteljski aspekti javnozdravstvenog djelovanja uključivali su i higijenske izložbe. Postav Njemačkoga higijenskog muzeja u Dresdenu bio je u to vrijeme s novim pristupom u prezentaciji higijenskih tema uzor i mnogim drugim higijenskim izložbama, pa i onima koje su se održavale u međuratnom razdoblju na našim prostorima.[14] Tijekom 1931. Ćepulić je posjetio higijensku izložbu u Dresdenu te se na svoj doživljaj ove izložbe osvrće i u *Glasniku za staleška pitanja,* ograničavajući se u svojem prikazu: *…na rad higijenske sekcije Lige naroda, kako je prikazan na ovoj izložbi, na prikaz higijenskog rada u Kraljevini Jugoslaviji, na odjeljenje, koje u kulturno-historijskom prikazu o razvitku njemačkog zdravstva u posljednjih stotinu godina, prikazuje suzbijanje tuberkuloze u Njemačkoj, nadalje ću se osvrnuti na neke zanimljive podatke iz teoretsko-statističkog odjeljenja, kao i na druge neke pojedinosti, koje se odnose na tuberkulozu.*[15]

Impresioniran slikovitošću drezdenskih izložaka i njihovom ekspresivnošću, Ćepulić zaključuje: *Krasnim modelima i nacrtima prikazani su razni načini opskrbe gradova vodom, kanalizacija, otstranjivanje smeća itd. u gradovima. Na isti je način prikazan savremeni način regulacije gradova, higijena nastanba, ulica, prometa i sahranjivanje mrtvaca. … Nije ni pretjerano, ako se priključimo i tvrdnji, da je medjunarodna izložba u Dresdenu najveći za sada udžbenik nauke o čuvanju narodnog zdravlja.*[15]

Možemo pretpostaviti da su dojam koji je izložba u Dresdenu ostavila na Ćepulića te njezin potencijal u popularizaciji higijene – *najveći za sada udžbenik nauke o čuvanju narodnog zdravlja* – potaknuli ovog liječnika i na pokušaj zornog prikazivanja hrvatskoga medicinskog nasljeđa osnutkom prvoga Muzeja za povijest zdravstva na našim prostorima. Vladimir Ćepulić je, naime, u razdoblju od 1935. do 1945. bio predsjednik Hrvatskoga liječničkoga zbora, pri kojemu je osnovao Hrvatsku akademiju za usavršavanje liječnika i Muzej za povijest zdravstva. Za vrijeme njegova predsjedničkog mandata Zbor 1935. godine dobiva svoju zgradu *Hrvatski liječnički dom* pa se akcije vezane uz oživotvorenje Muzeja za povijest zdravstva, koje ovaj liječnik snažno zagovara, intenziviraju. U Hrvatskome liječničkom domu privremeno je namijenio za tu svrhu dvije prostorije.[16] Osim samoga Ćepulića, u poslovima osnutka Muzeja najaktivniji je bio Stanko Sielski, ravnatelj novoustanovljenog Zavoda za suzbijanje endemijskog sifilisa u Banjoj Luci, poznati stručnjak i osobiti poznavatelj povijesti medicine te istaknuti kolekcionar.[17,18] Upravni odbor Zbora na svojoj sjednici 10. kolo-

voza 1942. izabrao ga je za kustosa Muzeja u osnivanju. Nakon što je Muzej otvoren 1944. godine, njegovim je upraviteljem imenovan povjesničar medicine Lujo Thaller, koji ga je rabio i u nastavi iz povijesti medicine, ponovo uvedenoj 1948. godine kao obvezatni kolegij na Medicinskom fakultetu u Zagrebu.[19]

U sklopu ovog Muzeja bile su izložene i fotografije koje prikazuju tematiku stambene bijede u Zagrebu. Od 36 fotografija toga ciklusa koje su bile objavljene u *Liječničkom vjesniku* 1939., njih 13 je odabrano i pripremljeno za postav Muzeja – izrađena su fotopovećanja koja su kaširana na kartone unificiranih dimenzija 30,8 x 40,8 cm, a na pojedinim primjerima legenda je napisana crnim ili bijelim tušem na samoj fotografiji. Nakon otvorenja Muzeja za povijest zdravstva u Liječničkom domu 1944. godine, Vladimir Ćepulić objavio je u *Liječničkom vjesniku* opsežan prikaz s ilustracijama na kojima se vidi kako su eksponati bili raspoređeni u izložbenom prostoru. Među ostalim, na jednoj od ilustracija vide se i dvije fotografije iz spomenutog ciklusa: „*Stanbena bieda u Zagrebu god. 1925.*" i „*Stanbena bjeda u Zagrebu g. 1924. / Vagonski stanovi*" koje su postavljene na zid zajedno s drugim fotografijama u sklopu teme „*prikaz nastanba, tipovi kuća, opskrba vodom, pučke toplice*".[20]

No, u njihov se utjecaj na posjetitelje izložbe Ćepulić već i prije otvorenja Muzeja za povijest zdravstva mogao uvjeriti. Naime, socijalno angažirana skupina Udruženja likovnih umjetnika „Zemlja" postavila je potkraj prosinca 1932. svoju IV. izložbu u Umjetničkom paviljonu, na kojoj je Radna grupa Zagreb (nacionalna grupa Međunarodnog kongresa moderne arhitekture – CIAM) izložila dokumentarističku cjelinu o stambenim prilikama Zagreba. Fotografije koje su tada bile vlasništvo Antituberkuloznog dispanzera i dio projekta Vladimira Ćepulića u sklopu izrade katastra o tuberkulozi bile su prezentirane u okviru izložbene cjeline *Kuća i život* i postigle su na toj izložbi velik uspjeh.[21,22] Prema fotografijama toga izložbenog postava koje Ćepulić donosi u publikaciji *Naša nastojanja u borbi protiv tuberkuloze*,[23] u uvodnom dijelu podcjeline posvećene stambenoj bijedi u Zagrebu predstavljen je shematski plan grada s označenim područjima i legendom „Periferija grada / divlje kuće", a zatim je duž dvaju zidova bio postavljen ciklus fotografija iz Ćepulićeve zbirke u neprekinutom nizu, bez razmaka, poput filmske vrpce. Iznad početnog dijela tog „friza" s fotografijama stajala je legenda: „Fotosi iz Antituberkuloznog dispanzera (prof. dr. V. Ćepulić)". Taj je niz bio prekinut samo na jednome mjestu tekstualnim legendama, a iznad cijele tematske cjeline tekao je natpis krupnim verzalom, koji je tek djelomice vidljiv na snimkama postava izložbe: „[Ovakvih kuća ima u Zagrebu] oko 4000 sa 40000 stanovnika – u svakoj ovoj kući stanuje prosječno 10 ljudi."

Ljetna spavaonica, vagonaški stanovi i barake

Socijalna fotografija pojavljuje se u svijetu već sredinom 19. stoljeća, kada se javljaju dagerotipije uličnih tipova koje je snimio engleski fotograf Richard Beard kao ilustracije socijalne studije Henryja Mayhewa *Londonski radnici i londonska sirotinja* (1851.). John Thomson daje neku vrstu malog nastavka studije Mayhewa svojim *Uličnim životom u Londonu* (1877.), dokumentarnim prikazom života i rada siromašnih slojeva. Jedan od začetnika umjetničke fotografije u Hrvatskoj bio je grof Karlo Dragutin Drašković (1873. – 1900.), koji je ujedno i autor naše prve socijalne fotografije *Prosjak* 1894. godine.[24,25] Socijalna tendencija u umjetničkoj fotografiji razvija se u doba velike ekonomske krize potkraj 1920-ih i početkom 1930-ih, kada fotografi bilježe teške uvjete života i rada pripadnika nižih društvenih slojeva s namjerom usmjeravanja pozornosti na situaciju radništva i drugih marginaliziranih skupina koje žive u krajnjoj neimaštini. U hrvatskoj fotografiji socijalni se motivi javljaju ranih 1930-ih, kada studentica Bauhausa, Zagrepčanka Ivana Tomljenović-Meller snima zapaženu socijalnu fotografiju *Sirotinja na Jelačić placu* (1930.)[26] te osobito u radovima članova Fotokluba Zagreb. Najvažniji predstavnik socijalnog smjera u hrvatskoj fotografiji toga razdoblja bio je Tošo Dabac (1907. – 1970.), koji je objavljivao svoje radove u novinama *Večer* i *Novosti* u obliku reportaže (ciklus *Ljudi s ulice*, 1932. – 1935.). Ignjat Habermüller i Branko Kojić pristupali su socijalnim motivima umjetničkom interpretacijom.[27] Đuro Janeković (1912. – 1989.), fotoreporter kod *Jugoslavenske štampe* u Zagrebu od 1933. do 1935. godine (*Novosti*, *Kulisa*, *Koprive*), zabilježio je sve aspekte života Zagreba toga doba, uključujući niz fotografija socijalne tematike koje karakterizira osjetljivost za ljude s margine.[28] Upravo te fotografije Đure Janekovića mogu se izdvojiti kao najsličnije onima iz Ćepulićeve zbirke,[29] i po izboru motiva i po načinu snimanja, premda ih, s obzirom na dataciju fotografija i Janekovićevu dob, nedvojbeno nije snimio ovaj autor. Međutim, socijalna tendencija u hrvatskoj fotografiji zaživjela je vrlo kratko, samo nekoliko godina, budući da već oko 1938. godine postaju dominantniji seoski i narodni motivi.

U opisanom kontekstu rane hrvatske socijalne fotografije, premda nije snimljen s umjetničkim pretenzijama, ciklus fotografija stambene bijede u Zagrebu iz zbirke Vladimira Ćepulića (36 fotografija objavljenih u *Liječničkom vjesniku* 1939., od toga 13 kaširanih na karton i sačuvanih u Odsjeku za povijest medicinskih znanosti HAZU-a, danas u Zbirci fotografija Hrvatskog muzeja medicine i farmacije HAZU-a) važan je i dosad nedovoljno istražen segment hrvatske fotografske baštine. Valja naglasiti također da je datacija ovih



Slika 1. *Ljetna spavaonica,* 1924., crno-bijela fotografija, kaširana na karton kao eksponat za Muzej za povijest zdravstva u Hrvatskoj, HLZ, 1944.; danas u Zbirci fotografija Hrvatskog muzeja medicine i farmacije HAZU-a, inv. br. HMMF-4620

Figure 1. *Summer Dormitory*, 1924, black and white photograph, laminated on cardboard as an exhibit for the Museum of the History of Health Care in Croatia, Croatian Medical Association, 1944; today in the Collection of Photographs of the Croatian Museum of Medicine and Pharmacy of the Croatian Academy of Sciences and Arts, inv. no. HMMF-4620



Slika 2. *Stan u baraci u Zagrebu,* 1924., crno-bijela fotografija, Hrvatski muzej medicine i farmacije HAZU-a, inv. br. HMMF-4621

Figure 2. *Apartment in a shack in Zagreb*, 1924, black and white photograph, Croatian Museum of Medicine and Pharmacy, Croatian Academy of Sciences and Arts, inv. no. HMMF-4621

fotografija ranija u odnosu prema prvim umjetničkim fotografijama sa socijalnim motivima na području Hrvatske ako izuzmemo usamljeni primjer *Prosjaka* Karla Draškovića iz 1894. godine. Uzmemo li u obzir da je to vrijeme formuliranja principa biopolitike u kojoj se, prema Foucaultu, interes usredotočuje prema stanovništvu i fenomenima poput rađanja, morbiditeta, mortaliteta, incidencije bolesti, načina prehrane i drugih navika, koje intenzivno počinje razmatrati medicina uza sve veću uporabu tehnologije,[30] ne čudi činjenica da upravo ove rane fotografije socijalne bijede nastaju kao rezultat liječničke inicijative. Fotografije kao vizualizacija stambene bijede stoga postaju dokumentom medicinskog promatranja i analize, mjestom gdje se medicinsko znanje potvrđuje i u kojemu bolest/tuberkuloza pronalazi svoje ishodište.

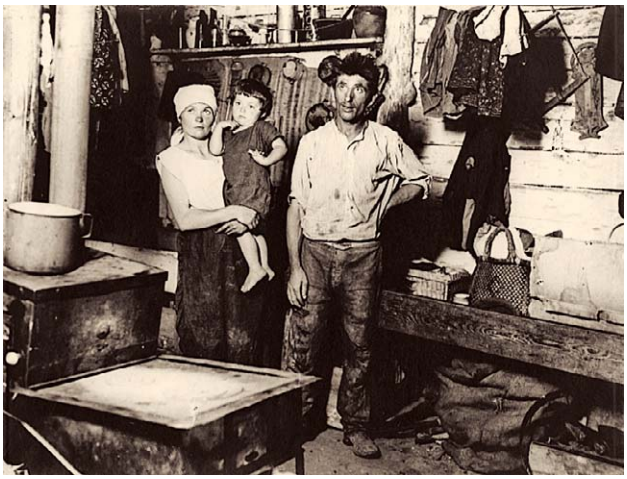
Fotografije koje su bile izložene u Umjetničkom paviljonu, a poslije u sklopu Muzeja za povijest zdravstva, pojedinačno ili kao cjelina, spajanjem fotografskog jezika i socijalne drame koju prikazuju potiču snažne emocije. Dobar uvod u ovo prikriveno naličje grada na pragu industrijalizacije ilustrira fotografija ironično naslovljena *Ljetna spavaonica* (slika 1.) koja prikazuje improvizirane krevete na livadi prigradskog područja nadomak industrijske zone Zagreba. U prvom planu usred bujne trave nalaze se četiri „ležaja" koji se sastoje od pohabanih prostirka, jastuka i pokrivača. U pozadini se vide stupovi dalekovoda, tvornički dimnjaci, krovovi kuća, a kako promatrač ne bi bio u zabludi o lokaciji ovoga prizora, u daljini lijevo naziru se prepoznatljivi tornjevi zagrebačke katedrale.

Grad u usponu nedvojbeno je obećavao zaradu i radna mjesta, ali ne i primjerene uvjete stanovanja pa je tako 1910. godine, kada je broj stanovnika Zagreba bio 79.038, u 146 stanova bez sobe bilo smješteno 359 stanovnika; 3801 stan bio je samo s jednom prostorijom sa štednjakom (bez kuhinje) i u takvim su stanovima živjela 10.652 stanovnika; 5948 stanova bilo je samo s jednom sobom i kuhinjom, u kojima su obitavala 23.442 stanovnika.[12] Takve uvjete stanovanja jasno ilustrira fotografija iz zbirke Vladimira Ćepulića naslovljena *Stan u baraci u Zagrebu* (slika 2.) koja prikazuje dio interijera, ugao barake u kojoj je stanovala gradska sirotinja. Jedan je zid ožbukan, no žbuka je vidljivo oštećena, dok se drugi sastoji od drvenih dasaka i letava s oštećenim slojem boje. Inventar toga neurednog i zatrpanog prostora uključuje raznovrsne uporabne i ukrasne predmete kao što su krevet i dva ormarića nevješto sklepana od grubo obrađenih dasaka, stare poderane krpe neprepoznatljive svrhe razbacane po krevetu, podu i stolcima, vješalica s kuhinjskim priborom, posudice i razne tričarije, dječja lutka, petrolejka, lim za pečenje, posude za kuhanje, slike nejasnog sadržaja u pohabanim okvirima, nabožna slika Srca Isusova, fragment reklamnog panoa s modnom ilustracijom ženske odjeće i cipela. Pogled promatrača privlače i drugi neobični detalji poput ručke kišobrana koja viri iza kreveta ili naslona tada popularnog *Thonetovog stolca* od savijenog drva. Ova začudna mješavina pučke i urbane ikonografije potresno je svjedočanstvo života siromašnoga gradskog stanovništva koji unatoč svemu pulsira između suvremenih



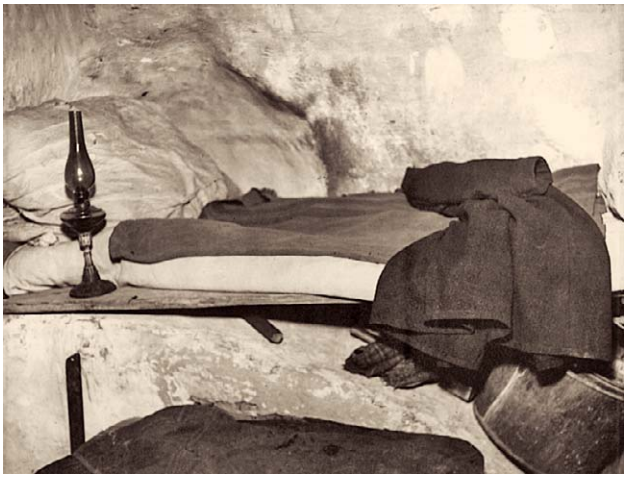
Slika 3. *Sirotinjska soba u Zagrebu 1924. godine*, crno-bijela fotografija, Hrvatski muzej medicine i farmacije HAZU-a, inv. br. HMMF-4627

Figure 3. *Poor room in Zagreb in 1924*, black and white photograph, Croatian Museum of Medicine and Pharmacy of the Croatian Academy of Sciences and Arts, inv. no. HMMF-4627



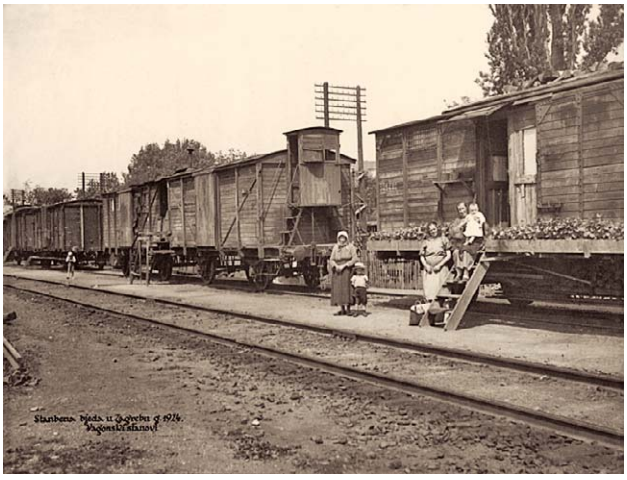
Slika 5. *Stan u baraci na Žitnjaku u Zagrebu*, 1924., crno-bijela fotografija, Hrvatski muzej medicine i farmacije HAZU-a, inv. br. HMMF-2605

Figure 5. *Apartment in a shack on Žitnjak in Zagreb*, 1924, black and white photograph, Croatian Museum of Medicine and Pharmacy, Croatian Academy of Sciences and Arts, inv. no. HMMF-2605



Slika 4. *Stan socijalno ugroženih u Zagrebu*, 1924., crno-bijela fotografija, Hrvatski muzej medicine i farmacije HAZU-a, inv. br. HMMF-2601

Figure 4. *Apartment of the socially endangered in Zagreb*, 1924, black and white photograph, Croatian Museum of Medicine and Pharmacy of the Croatian Academy of Sciences and Arts, inv. no. HMMF-2601



Slika 6. *Stambena bijeda u Zagrebu 1924. godine – vagonski stanovi*, crno-bijela fotografija, Hrvatski muzej medicine i farmacije HAZU-a, inv. br. HMMF-4625

Figure 6. *Housing misery in Zagreb in 1924 – wagon flats*, black and white photograph, Croatian Museum of Medicine and Pharmacy of the Croatian Academy of Sciences and Arts, inv. no. HMMF-4625

potreba i realnih (ne)mogućnosti njihova ostvarenja. Slične motive prikazuju fotografije *Sirotinjska soba u Zagrebu 1924. godine* (slika 3.) i *Stan socijalno ugroženih u Zagrebu* (slika 4.).

Poetika pojedinih fotografija iz ciklusa *Stambena bijeda u Zagrebu* iz zbirke Vladimira Ćepulića može se usporediti s istodobnom poezijom socijalne tematike hrvatskih modernističkih pjesnika Antuna Branka Šimića (ciklus *Siromasi*) i Dobriše Cesarića (*Vagonaši*). Antun Branko Šimić u pjesmi *Pogled siromaha* daje uvjerljivu pjesničku sliku životne situacije ljudi s margine društva, ugođaja posve podudarnoga s onim koji donosi fotografija *Stan u baraci na Žitnjaku u Zagrebu* (slika 5.): *Ja znadem: / jutrom kad ustaju, ćute / i sjede malko još na postelji. / Za stolom ćute tako dokle jedu ili sjede. / Odmaraju se. Ruke su im mirne: / prekrižili ih na upale grudi; / tek koja stolom crta sama / Nijedne oči ne gledaju ravno, naprijed / Ti ljudi ne čekaju niodakle ništa / U njihov život / sve dolazi izvana / i njima ravna. / Njihov je život predanje i zebnja. / Tu sjede sada / Pogled im se ni na čemu ne može da smiri / Pometen bludi / i traži izlaz izvan prostora.*[31] Osobitu



Slika 7. *Vagonski stan – stambena bijeda u Zagrebu 1924.*, crno-bijela fotografija, Hrvatski muzej medicine i farmacije HAZU-a, inv. br. HMMF-2604

Figure 7. *Wagon apartment – residential misery in Zagreb in 1924*, black and white photograph, Croatian Museum of Medicine and Pharmacy of the Croatian Academy of Sciences and Arts, inv. no. HMMF-2604



Slika 8. *Tkalčićeva ulica*, 1924., crno-bijela fotografija, Hrvatski muzej medicine i farmacije HAZU-a, inv. br. HMMF-4622

Figure 8. *Tkalčićeva street*, 1924, black and white photograph, Croatian Museum of Medicine and Pharmacy of the Croatian Academy of Sciences and Arts, inv. no. HMMF-4622

crtu beznadnosti donose fotografije vagonskih stanova u koje svoj život pokušavaju uklopiti oni kojima su pravi stanovi nedostižni, a koje je u svojoj antologijskoj pjesmi *Vagonaši* dojmljivo opisao Dobriša Cesarić: *Mi stanujemo u vagonu / Što nije nikada na putu, / U jednom kutu nam je krevet, / A kuhinja u drugom kutu*.[32] Tako, primjerice, fotografija *Stambena bijeda u Zagrebu 1924. godine – vagonski stanovi* (slika 6.) prikazuje napuštenu željezničku prugu na kojoj je trajno zaustavljena kompozicija drvenih vagona. U izrezu kadra ne vidi se ni početak ni kraj kompozicije, a vagoni su postavljeni u perspektivu, blago dijagonalno, asocirajući na putovanje bez početka i kraja na koje su se „otisnuli" stanari vagonskih stanova. Ispred vagona koji je najbliži oku kamere poziraju tri žene i dvoje male djece (muškarci su u vrijeme snimanja fotografije vjerojatno bili negdje na radu). Do ulaza u vagonski stan vode strme drvene stube, iznad vrata postavljena je nadstrešnica, a uz donji rub vagona napravljena je drvena konstrukcija koja služi kao žardinijera za cvijeće. Interijer vagonskog stana koji je prikazan na fotografiji *Vagonski stan – stambena bijeda u Zagrebu 1924.* (slika 7.), iako skučen, doima se čišćim i urednijim u odnosu prema stanovima u podrumima i barakama na drugim fotografijama istoga ciklusa; u unutrašnjosti vagona nalazi se pravi sobni namještaj – bračni krevet, stol i stolica, komoda, zavjesa kojom se mogu prividno odvojiti dvije prostorije, a zidne plohe prekrivene su listovima novina koji služe kao tapete. U središtu prizora nalazi se mlada djevojka koja sjedi i čita u polumraku.

Uz interijere, niz impresivnih fotografija prikazuje i eksterijere, vrlo često u samom središtu grada, primje-



Slika 9. *Stambena bijeda u Vlaškoj ulici u Zagrebu 1924. godine*, crno-bijela fotografija, Hrvatski muzej medicine i farmacije HAZU-a, inv. br. HMMF-4626

Figure 9. *Housing misery in Vlaška Street in Zagreb in 1924*, Croatian Museum of Medicine and Pharmacy of the Croatian Academy of Sciences and Arts, inv. no. HMMF-4626

rice, u Tkalčićevoj ulici, gdje upravo zaprepašćuje kontrast između ruševne kućice u prvom planu i gospodskih kuća u pozadini. Dramatski efekt prizora na fotografiji *Tkalčićeva ulica* (slika 8.) naglašen je jasnom podjelom kadra na prostor u sjeni i osvijetljeni prostor: dok je straćara u sjeni, u pozadini se vide osvijetljene gospodske kuće, a bijedni stanovnici straćare nalaze se na praznom osvijetljenom polju, „nasukani" poput brodolomaca. Jednako turoban dojam ostavlja fotografija *Stambena bijeda u Vlaškoj ulici u Zagrebu 1924. godine* (slika 9.) koja prikazuje grupu žena i djece



Slika 10. *Stambena bijeda u Zagrebu 1924.*, crno-bijela fotografija, Hrvatski muzej medicine i farmacije HAZU-a, inv. br. HMMF-2599

Figure 10. *Housing misery in Zagreb in 1924*, Croatian Museum of Medicine and Pharmacy of the Croatian Academy of Sciences and Arts, inv. no. HMMF-2599



Slika 12. *Nastambe u barakama iza Gimnazije u Klaićevoj ulici*, 1924., crno-bijela fotografija, Hrvatski muzej medicine i farmacije HAZU-a, inv. br. HMMF-4623

Figure 12. *Housing in the barracks behind the Gymnasium in Klaićeva Street*, 1924, Croatian Museum of Medicine and Pharmacy of the Croatian Academy of Sciences and Arts, inv. no. HMMF-4623



Slika 11. *Zagrebačka stambena bijeda 1924.*, crno-bijela fotografija, Hrvatski muzej medicine i farmacije HAZU-a, inv. br. HMMF-2603

Figure 11. *Zagreb housing misery 1924*, Croatian Museum of Medicine and Pharmacy HAZU, inv. no. HMMF-2603



Slika 13. *Stambena bijeda u Zagrebu 1925.*, crno-bijela fotografija, Hrvatski muzej medicine i farmacije HAZU-a, inv. br. HMMF-4624

Figure 13. *Housing misery in Zagreb in 1925*, Croatian Museum of Medicine and Pharmacy of the Croatian Academy of Sciences and Arts, inv. no. HMMF-4624

ispred ruševnih kućica, dok se u pozadini nazire veća solidna zgrada. Pomalo nadrealno djeluje prizor brojne obitelji koja pozira ispred sirotinjske prizemnice i njezina „aneksa" – nastambe sastavljene od sanduka i ljepenke (slika 10.), a iz današnje perspektive osobito zaprepašćuje oblik stanovanja na Trešnjevci prikazan na fotografiji *Zagrebačka stambena bijeda 1924.* (slika 11.): kuća od drvenih dasaka pokrivena crijepom, izvedena kao kombinacija stambenog prostora i štale s dva ulaza, ispred koje stoje članovi obitelji i jedna krava. Središnji motiv fotografije naslovljene *Nastambe u barakama iza Gimnazije u Klaićevoj ulici* (slika 12.) čine dvije barake sklepane od odbačenih materijala – starih dasaka i potrgane cerade. Moglo bi se pretpostaviti da su to drvarnice ili spremišta za alat kada ne bi bilo naherenoga limenog dimnjaka koji strši iznad desne barake, poput strelice usmjerene u nebo, i nekoliko drvenih predmeta za kućanstvo po kojima se može zaključiti da tu netko stanuje. Neuredno „dvorište" u prednjem planu podsjeća na smetlište. U dubini prizora, u sredini između dvije barake, nazire se niz drugih sličnih nastamba, zgusnut i zatvoren, bez

vidljiva izlaza. Difuzno osvjetljenje, kao u sumaglici, uz velike zatvorene plohe i malen komadić neba, stvara turoban dojam beznađa i bezizlaznosti. Drukčiji dojam ostavlja fotografija naslovljena *Stambena bijeda u Zagrebu 1925.* (slika 13.) koja prikazuje bijelo ožbukanu baraku dekoriranu pučkim ornamentima naslikanima nevještom rukom, ispred koje poziraju djevojčica i dva dječaka. Izražajna snaga i vitalizam ove fotografije očituju se u kontrastu bjeline ukrašena zida u odnosu prema trošnom krovu i zemljanoj podlozi, čime se ističe potreba stanara bijedne nastambe da svoj životni prostor oplemene nečim kreativnim, estetskim.

Premda su do sredine dvadesetih godina prošloga stoljeća, kada su nastale fotografije zagrebačke stambene bijede i Ćepulićev katastar o tuberkulozi, već bile napravljene dvije katastarske izmjere Zagreba, nakon uspostave Kraljevine Jugoslavije Zagreb još nije imao ustrojenu katastarsku službu. Takvo stanje potrajalo je sve do 1928., kada je donesen prvi Zakon o katastru zemljišta, a na osnovi njega nešto poslije i geodetski pravilnici.[33] Ekspresivna vizualizacija i prezentacija stambene bijede u Zagrebu proistekla iz Ćepulićeva projekta katastra o tuberkulozi imala je stoga za cilj osvijestiti problematiku socijalne bolesti u širem društvenom kontekstu. Socijalni motivi koje fotografije iz tog ciklusa prikazuju rabe se kao argument biopolitike pozivajući se na obvezu države u prevenciji bolesti i zaštiti zdravlja stanovništva. Usmjerenost na socijalna pitanja i socijalne bolesti protezala se znatno šire od područja zdravstva, reflektirajući se i na području izgradnje socijalno osviještene arhitekture, posebice novim paradigmama internacionalnoga funkcionalističkog modernizma, u kojima arhitekt preuzima odgovornost za socijalne, tehničke, ekonomske i psihološke aspekte građenja.[34] Taj aspekt promiče se i u Gradskome građevnom uredu, Odjelu za regulaciju grada Zagreba i, posebice, u Školi narodnog zdravlja, gdje se niz stručnjaka počinje baviti problematikom socijalnog stanovanja.[35] Sveukupnost ovih nastojanja rezultirala je znatnim pomacima u urbanističkim planovima i izgradnji grada, nakon kojih Ćepulićeva zbirka fotografija ostaje tek kao dio svjedočanstva o vremenima u kojima se bolest, posebice tuberkuloza, vizualizirala u stambenoj bijedi i siromaštvu.

Zaključak

Fotografije socijalne bijede koje su bile predmet našeg interesa nastale su na poticaj Vladimira Ćepulića radi oblikovanja svojevrsne potvrde propitivanju organske podloge društva, s osobitim naglaskom na pojavnost i širenje tuberkuloze u prvoj polovini 20. stoljeća. Pritom su u sklopu zdravstveno-prosvjetiteljskih kampanja pridonosile utemeljenju novog sustava vrijednosti u medicini i društvu.

Od svojega nastanka do danas prešle su put od fotodokumentacijskog materijala u vlasništvu Antituberkuloznog dispanzera u Zagrebu, gdje su služile kao dio istraživačkoga javnozdravstvenog programa, do muzejskih izložaka prezentiranih u okviru nekoliko izložbenih projekata. Taj proces dovodi i do preoblikovanja njihovih načina prezentacije, od dokumentarnih crnobijelih fotografija snimljenih na terenu 1924. – 1925., preko izrade fotografija unificiranog formata kao eksponata za IV. izložbu Udruženja umjetnika *Zemlja* postavljenu u Umjetničkom paviljonu u Zagrebu 1932., zatim obrezanih fotografskih ilustracija, formatom prilagođenih za tisak u Ćepulićevu članku u *Liječničkom vjesniku* 1939., sve do fotopovećanja kaširanih na karton – izložbenih predmeta posebno odabranih i izrađenih za Muzej za povijest zdravstva koji je otvoren u Hrvatskome liječničkom domu 1944. godine. Za novu svrhu ove su fotografije dobile i nove legende, koje se razlikuju od onih objavljenih kao ilustracije Ćepulićeva članka u *Liječničkom vjesniku* 1939. godine.

Prelaskom u Odsjek za povijest medicinskih znanosti HAZU-a zbirka je ponovo bila u funkciji fotoarhiva, ali i istraživačkoga polazišta u projektima analize socijalnomedicinske i zdravstveno-prosvjetiteljske ideologije između dva rata. Danas se ove fotografije nalaze u Zbirci fotografija Hrvatskog muzeja medicine i farmacije HAZU-a kao muzejski predmeti koji će biti uvršteni u buduće tematske izložbe. U eri digitalizacije zbirka Vladimira Ćepulića nalazi svoje mjesto i u virtualnom svijetu te je predstavljena na internetskom portalu *Digitalne zbirke Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti* (Dizbi HAZU).[36] Iz navedenog proizlazi da i sačuvana Ćepulićeva zbirka fotografija potvrđuje nadilaženje tradicionalnoga reduciranog pogleda na fotografiju iz koje se iščitavao samo njezin sadržaj. Upravo stoga što, kako to navodi Costanza Caraffa,[37] fotografija nije neutralna, nego upozorava na niz drugih – tehničkih, ideoloških, društvenih aspekata koji se iz nje iščitavaju u različitim razdobljima, dolazi do izražaja njezina podložnost višeglasnim naracijama i reinterpretacijama.

Fotografije koje su bile predmet ove analize rani su primjeri socijalnog žanra u Hrvatskoj, a po slojevitosti konteksta iz čijeg su sadržaja proizišle zaokružuju vezu između proizvodnje fotografskih prikaza i isticanja određene medicinske ideologije.[38] Pa ipak, s iznimkom dviju nedavnih izložbi na kojima su prezentirane i uključene u kataloge,[39,40,41] fotografije iz zbirke Vladimira Ćepulića nisu dosad bile predmetom znatnijeg istraživačkog interesa povjesničara umjetnosti, kulturnih antropologa i teoretičara fotografije niti je bilo pokušaja atribucije njihova autorstva.

LITERATURA

1. *Mohorovičić A.* Potres od 8. listopada. Narodne novine 16. 10. 1909;75(237):[bez paginacije].

2. *Dežman M.* Borba protiv tuberkuloze. Uspomene sa lječilišta Brestovac. Liječ Vjesn 1934;56(5):168–75.
3. *Glaser M.* Brestovac 1909–1934. U: Mudrinić A. Kako je nastao sanatorij „Brestovac" 1909–1934: lečenje i suzbijanje tuberkuloze u našem radničkom osiguranju: lečilište Središnjeg ureda za osiguranje radnika „Brestovac" kraj Zagreba 1909–1934. [P. o. Radnička zaštita (1934) 5]. Zagreb: Štamparija Gutenberg; 1934, str. 3.
4. *Tomašić K.* Lječilište Brestovac nakon 25 godina. Sumarni prikaz kronike i statistike. Liječ Vjesn 1934;56(5):175–81.
5. *Malojčić M.* Selo i tuberkuloza. Zagreb: Škola narodnog zdravlja; 1936.
6. *Benković M.* Socijalni uzroci širenja tuberkuloze. Staleški glasnik 1930;52(3):85–8.
7. *Vučak I.* The Struggle against tuberculosis during the twentieth century in Croatia. U: Zupanič Slavec Z (ur.). Tuberculosis (1860–1960): Slovenia's Golnik Sanatorium and TB in Central Europe. Frankfurt, Berlin: Peter Lang; 2011, str. 19–20.
8. *Hodkin P.* Medicine is war: and other medical metaphors. Br Med J 1985;291:1820–1.
9. *Fatović-Ferenčić S.* Society as an Organism: Metaphor as Departure Point of Andrija Štampar's Health Ideology. Croat Med J 2008;49:709–19.
10. *Fatović-Ferenčić S, Kuhar M.* Zdravlje i/ili profit: metafora i/ili stvarnost. U: Ivanišević G, Fatović-Ferenčić S (ur.). Knjiga izlaganja na X. proljetnom bioetičkom simpoziju HLZ-a. Zagreb: HLZ; 2010, str. 9–15.
11. *Malojčić MR.* Stanje tuberkuloze u jednoj našoj tvornici duhana. Liječ Vjesn 1935;57:211–2.
12. *Ćepulić V.* Socijalno-epidemiološki problemi kod suzbijanja tuberkuloze. Liječ Vjesn 1939;61(1):36–51.
13. *Ćepulić V.* Smjernice za suzbijanje tuberkuloze u Banovini Hrvatskoj. Liječ Vjesn 1940;62(1):16–22.
14. *Dugac Ž.* Higijenska izložba u međuratnom razdoblju: Suradnja s Deutsches Hygiene Museum Dresden. Godišnjak Njemačke narodnosne zajednice 2015;22:447–54.
15. *Ćepulić V.* Medjunarodna higijenska izložba u Dresdenu. Glasnik za staleška i zdravstvena pitanja. Prilog Liječ Vjesn 1931;53(6):237–44.
16. *Ćepulić V.* Muzej za povijest zdravstva u Hrvatskoj. Liječ Vjesn 1942;64:204–7.
17. *Tahirović H.* Dr. Stanko Sielski (1891–1958): Physician, scientist, humanist. Acta Med Acad 2015;44(2):169–80.
18. *Fatović-Ferenčić S, Brkić Midžić S.* Podrijetlo Zbirke narodne medicine Hrvatskoga muzeja medicine i farmacije HAZU-a. U: Pećina M, Fatović-Ferenčić S (ur.). Narodna medicina: izvori i istraživanja. Rasprave i građa za povijest znanosti. Knjiga 17., sv. 10. Zagreb: HAZU; 2017, str. 225–40.
19. *Fatović-Ferenčić S, Tahirović H.* Osnivanje Muzeja za Povijest zdravstva u Hrvatskoj 1944. godine i uloga njegova prvog kustosa Stanka Sielskog. Liječ Vjesn 2015;137:377–86.
20. *Ćepulić V.* Otvorenje muzeja za poviest zdravstva u Hrvatskoj u spomen 70-godišnjice osnutka Zbora liečnika. Liječ Vjesn 1944;66:43–7.
21. *Bjažić Klarin T.* Radna grupa Zagreb – osnutak i javno djelovanje na hrvatskoj kulturnoj sceni. Prostor 2005;13 (1(29)):41–51.
22. *Bjažić Klarin T.* Arhitektura Udruženja umjetnika Zemlja – od novoga stilskog izraza do nositelja društvene mijene. U: Markotić D, Prelog P (ur.). Umjetnost i život su jedno: Udruženje umjetnika Zemlja 1929. – 1935. Zagreb: Galerija Klovićevi dvori; 2019, str. 67–93.
23. *Ćepulić V.* Naša nastojanja u borbi protiv tuberkuloze. Zagreb: Institut za tuberkulozu, Društvo za suzbijanje tuberkuloze u Zagrebu; 1940, str. 68–9.
24. *Tonković M.* Oris povijesti fotografije u Hrvatskoj. U: Maleković V (ur.). Fotografija u Hrvatskoj 1848–1951. Zagreb: Muzej za umjetnost i obrt; 1994, str. 76.
25. *Tonković M.* Oris povijesti fotografije u Hrvatskoj. U: Maleković V (ur.). Fotografija u Hrvatskoj 1848–1951. Zagreb: Muzej za umjetnost i obrt; 1994, str. 94–117.
26. *Mehulić L, Kolveshi Ž, Kovačić Ž.* Ivana Tomljenović-Meller: Zagrepčanka u Bauhausu. Zagreb: Muzej grada Zagreba; 2010.
27. *Lozić V.* Zagrebačka škola fotografije (1930. – 1950.). Informatica museologica 2011;42(1–4):168–75. Dostupno na: https://hrcak.srce.hr/134339. Pristupljeno: 13. 7. 2020.
28. *Tonković M.* Đuro Janeković: fotografije: doživjeti Zagreb 1930-ih. Zagreb: Muzej za umjetnost i obrt; 2009.
29. Muzej za umjetnost i obrt, MUO AthenaPlus, Socijalna fotografija [Internet]. Dostupno na: http://athena.muo.hr/?object=list&find=socijalna+fotografija&page=2, http://athena.muo.hr/?object=list&find=socijalna+fotografija&page=3. Pristupljeno: 13. 7. 2020.
30. *Foucault M.* Rođenje biopolitike: predavanja na Collège de France (1978. – 1979.). Zagreb: Sandorf: Mizantrop; 2016.
31. *Šimić AB.* Izbor iz poezije. Zagreb, Mozaik knjiga; 2019, str. 104.
32. *Cesarić D.* Tišina: sabrane pjesme, memoarski zapisi. Zagreb: Školska knjiga; 2016, str. 80.
33. *Ivković M, Đapo M, Redovniković L.* Katastarske izmjere grada Zagreba. Geod list 2012;4:303–20.
34. *Kisić D.* Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar" 1926. – 1939.: arhitektura i sanitarna tehnika u službi napretka. Zagreb: Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti: Hrvatski muzej arhitekture; 2014, str. 13–8.
35. *Barišić Marenić Z.* Arhitektica Zoja Dumengjić. Zagreb: Arhitektonski fakultet, UPI-2M PLUS; 2020, str. 19.
36. *Digitalne zbirke Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti.* Zbirka Vladimira Ćepulića [Internet]. Dostupno na: https://dizbi.hazu.hr/a/?pr=l&msq=Zbirka+Vladimira+%C4%86epuli%C4%87a&page=2. Pristupljeno 13. 7. 2020.
37. *Caraffa C.* From photo libraries to photo archives. On the epistemological potential of art-historical photo collections. U: Caraffa C (ur.). Photo Archives and the Photographic Memory of Art History. Berlin, München: Deutscher Kunstverlag; 2011, str. 11–44.
38. *Sontag S.* On Photography. Harmondsworth: Penguin; 1979, str. 178–9.
39. *Fatović-Ferenčić S, Hofgräff D.* Od države do javnosti: tuberkuloza u fondovima Hrvatskog državnog arhiva i Odsjeka za povijest medicinskih znanosti Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti. Zagreb: Hrvatski državni arhiv; 2014, str. 18–20.
40. *Markotić D, Prelog P (ur.).* Umjetnost i život su jedno: Udruženje umjetnika Zemlja 1929. – 1935. Zagreb: Galerija Klovićevi dvori; 2019, str. 263–9.
41. *Markotić D, Prelog P (ur.).* Umjetnost i život su jedno: Udruženje umjetnika Zemlja 1929. – 1935. Zagreb: Galerija Klovićevi dvori; 2019, str. 323–4.

Liječ Vjesn 2020;142:430–431
https://doi.org/10.26800/LV-142-11-12-64

Pismo uredniku | Letter to the Editor

Manjak lizosomske kisele lipaze: rijetka nasljedna bolest prerušena u nealkoholnu bolest masne jetre s dislipidemijom

Lysosomal Acid Lipase Deficiency: rare genetic disease disguised as nonalcoholic fatty liver disease with dyslipidemia

Nediljko Šućur[1]✉, Ivan Pećin[1,3], Lucija Ermacora[4], Diana Muačević-Katanec[1,3], Ana Godan Hauptman[1], Dražen Perica[1], Dunja Leskovar[1], Ksenija Fumić[2], Željko Reiner[1,3]

[1] Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb
[2] Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[4] Služba za kirurgiju, OB Sisak

Poštovani gospodine uredniče!

Manjak lizosomske kisele lipaze autosomno je recesivna bolest koja pripada skupini lizosomskih bolesti nakupljanja, a posljedica je mutacije gena LIPA. Riječ je o rijetkoj metaboličkoj bolesti s incidencijom koja se procjenjuje na 1 : 175.000 u općoj populaciji. Lizosomska kisela lipaza enzim je koji u lizosomima razgrađuje kolesterolske estere i trigliceride u slobodni kolesterol i slobodne masne kiseline, a njegova manjkava funkcija dovodi do progresivnog nakupljanja kolesterolskih estera i triglicerida u jetri, slezeni i drugim organima, što za posljedicu ima disfunkciju zahvaćenih stanica i organa.

Poznata su dva fenotipa bolesti: Wolmanova bolest, koja se manifestira u ranoj dojenačkoj dobi i karakteriziraju je fulminantan tijek i rani smrtni ishod, te bolest nakupljanja kolesterolskih estera što može imati različit klinički tijek, no u većine bolesnika simptomi se javljaju prije navršene 12. godine.[1]

U sklopu bolesti dominantno je zahvaćena jetra, s oštećenjem koje postupno napreduje od upale i fibroze pa sve do stupnja jetrene ciroze i jetrenog zatajenja, s posljedično povišenim aminotransferazama. Uz navedeno, tipično nalazimo i dislipidemiju (povišeni LDL kolesterol i trigliceridi, snižen HDL kolesterol) te ubrzan razvoj ateroskleroze. Stoga bolesnici s ovom bolešću imaju visok kardiovaskularni rizik.

Zbog heterogene kliničke slike koja se uklapa u mnogo češće, u prvom redu jetrene bolesti liječnici na ovu bolest ne pomišljaju dovoljno često, što rezultira progresijom bolesti, neadekvatnim liječenjem i krivom dijagnozom.

Često se bolesnici s neprepoznatim manjkom lizosomske kisele lipaze pogrešno vode pod dijagnozom nealkoholne bolesti masne jetre (engl. *Nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) ili nealkoholnog steatohepatitisa (engl. *Nonalcoholic steatohepatitis* – NASH). Na ovu rijetku metaboličku bolest treba posumnjati u bolesnika s neobjašnjivom perzistirajućom hepatomegalijom, mikrovezikularnom steatozom, neobjašnjivo dugoročno povišenim aminotransferazama, metaboličkim sindromom bez dokazane inzulinske rezistencije i dislipidemijom kod mlađih bolesnika (povišeni ukupan kolesterol, LDL kolesterol i trigliceridi uz snižen HDL kolesterol).

Dijagnoza bolesti dokazuje se mjerenjem aktivnosti lizosomske kisele lipaze u suhoj kapi krvi, a ako je enzimska aktivnost smanjena, bolest se potvrđuje genskim testiranjem i pronalaskom mutacija gena LIPA.

Rana dijagnoza bolesti omogućava prikladno praćenje bolesnika i njihovo pravodobno liječenje radi smanjenja progresije jetrenog oštećenja i bolje kontrole povišenoga kardiovaskularnog rizika.

Liječenje se provodi hipolipemijskom dijetom uz primjenu ezetimiba koji smanjuje apsorpciju kolesterola u crijevima. Iako su se prije u liječenju primjenjivali i statini, nisu se pokazali korisnima pri usporavanju progresije jetrene bolesti. Naprotiv, opisani su slučajevi u kojima su statini povećali sintezu i akumulaciju kolesterolskih estera u jetri.[2]

Posljednjih nekoliko godina dostupno je i enzimsko nadomjesno liječenje rekombiniranim enzimom – sebelipazom alfa, koja zamjenjuje funkciju manjkavog enzima. Prema rezultatima provedene studije, liječenje navedenim enzimom dovelo je do smanjenja veličine jetre i slezene, normalizacije lipidograma te normalizacije koncentracije aminotransferaza.[3] Nažalost, u Republici Hrvatskoj enzimsko nadomjesno liječenje još nije odobreno za liječenje bolesnika s ovom bolešću. No nadamo se da će se to uskoro promijeniti.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Nediljko Šućur, dr. med.,
Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb,
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; e-pošta: nsucur@gmail.com

Primljeno 13. srpnja 2020., prihvaćeno 20. srpnja 2020.

Bolest se može liječiti i transplantacijom jetre, koja će ispraviti manjak enzima u jetri, međutim, u ostalim tkivima kolesterolski će se esteri i dalje nesmetano nakupljati.

Da bismo potencijalno pronašli dosad neprepoznate bolesnike s manjkom lizosomske kisele lipaze, proveli smo retrogradni probir velikog broja bolesnika s dislipidemijama (ukupno njih 1560) koje liječimo u ambulanti Zavoda za bolesti metabolizma Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb.

Od navedenog broja ambulantno praćenih bolesnika s dislipidemijom izdvojeno je 18 bolesnika kod kojih je, prema dijagnostičkom algoritmu koji su predložili Reiner i suradnici[4], bio zadovoljen kriterij za daljnju analizu (određivanje aktivnosti enzima lizosomske kisele lipaze u suhoj kapi krvi).

Uzorci su analizirani u suradnji s laboratorijem iz Ujedinjenog Kraljevstva (NHS Greater Glasgow & Clyde, Biochemistry Department, Glasgow, UK). Nakon provedene analize ni kod jednoga našeg bolesnika nije nađena smanjena aktivnost analiziranog enzima. Iako se radilo o specifično odabranoj populaciji ispitanika (izdvojenih prema dijagnostičkom algoritmu), takav nas rezultat nije iznenadio zbog malene incidencije bolesti.

Trenutačno se u Zavodu za bolesti metabolizma prati i liječi mlada bolesnica s bolesti nakupljanja kolesterolskih estera, koja ima razvijenu fibrozu jetre i dislipidemiju. Liječi se ezetimibom i hipolipemijskom dijetom. Nadamo se da ćemo bolesnicu uskoro moći liječiti i enzimskom nadomjesnom terapijom (sebelipazom alfa) bude li ona odobrena.

Dijagnosticiranje ove bolesti izazov je jer su nerijetko klinička slika i biokemijski poremećaji tek manjeg opsega i time ne uzrokuju veću zabrinutost liječnika. Stoga je cilj našega pisma podignuti svijest o ovoj rijetkoj bolesti, koja na prvi pogled može nalikovati na daleko češću bolest masne jetre s pridruženom dislipidemijom. Međutim, kada nam se sve kockice naše dijagnostičke slagalice ne uklapaju u dijagnozu bolesti masne jetre, posebice u mlađih osoba s dugoročno i neobjašnjivo povišenom alanin-aminotransferazom i dislipidemijom (s povišenim ukupnim kolesterolom, LDL kolesterolom i trigliceridima te sniženim HDL-om), valja posumnjati na ovu progresivnu i tešku metaboličku bolest koja se danas može uspješno liječiti.

LITERATURA

1. *Petković Ramadža D, Ćuk M, Zibar K i sur.* Manjak lizosomske kisele lipaze u djece: vlastita iskustva i nova mogućnost enzimskoga nadomjesnog liječenja. Liječ Vjesn 2015;137 (3–4):81–7.
2. *Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG, Desnick RJ.* Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. J Hepatol 2013;58 (6):1230–43.
3. *Burton B, Balwani M, Feillet F i sur.* A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. N Engl J Med 2015;373(11):1010–20.
4. *Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D i sur.* Lysosomal Acid Lipase Deficiency–An Under-Recognized Cause of Dyslipidaemia and Liver Dysfunction. Atherosclerosis 2014;235(1): 21–30.
5. *Bay L, Canero Velasco C, Ciocca M i sur.* Liver Disease and Dyslipidemia as a Manifestation of Lysosomal Acid Lipase Deficiency (LAL-D). Clinical and Diagnostic Aspects, and a New Treatment. An Update. Arch Argent Pediatr 2017;115 (3):287–93.

In memoriam | Obituaries



Davorka Dušek
[5. 10. 1980. – 29. 11. 2020.]

30. studenoga izgubili smo predivnog čovjeka i stručnjaka, doktoricu Davorku Dušek.

Doktorica Dušek rođena je u Zagrebu 5. listopada 1980., pohađala je II. gimnaziju, završila Medicinski fakultet 2005. godine s Dekanovom nagradom kao najbolji student šeste godine. Željela je postati infektolog i puna entuzijazma počela raditi u Klinici za infektivne bolesti, prvo kao znanstveni novak, a od 2007. postaje specijalizant infektologije. Specijalistički ispit položila je 2012. godine i otad radi u Zavodu za virusni hepatitis, a od 2015. godine postaje asistent na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Svoj posao infektologa obavlja s veseljem i ljubavlju, pokazuje neopisivu empatiju prema pacijentima, krajnje je požrtvovna i posvećena svakom pacijentu, svaki problem rješava temeljito, predano i do kraja. Najvažnije u njezinu poslu bila je briga za pacijente. Stekla je tako brojne prijatelje među kolegama iz drugih ustanova s kojima je surađivala za dobrobit pacijenata, ali i sama je uvijek bila spremna dati savjet, porazgovarati s liječnicima i pacijentima. Zdušno je radila i sa studentima, uvodila ih u tajne infektologije. Boravila je tri mjeseca u Americi, u Nacionalnom institutu za zdravlje u Bethesdi, gdje se usavršavala u području infekcija kod hematoloških pacijenata na poziv profesora Živka Pavletića 2009. godine. Poslije toga postaje stalni član povjerenstva za cGVHD u KBC-u Zagreb. Objavila je 20 radova u časopisima indeksiranima u bazama *PubMed* i *Scopus*.

Godine 2015. postaje tajnica infektološke sekcije UEMS-a i brzo stječe velika prijateljstva i ugled, a svojim blagim i nasmiješenim pristupom otvara srca i duše brojnih europskih kolega. Tijekom te suradnje nastao je važan rad vezan uz razvoj specijalizacije iz infektologije i mikrobiologije u EU-u: *Yusuf E, Ong DS, Martin-Quiros A, Skevaki C, Cortez J, Dedić K, Maraolo AE, Dušek D, Maver PJ, Sanguinetti M, Tacconelli E. & Trainee Association of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) (2017). A large survey among European trainees in clinical microbiology and infectious disease on training systems and training adequacy: identifying the gaps and suggesting improvements. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017;36:233–42.*

Uspješno surađuje s kolegama iz EU-a na izradi zajedničkoga pismenog ispita iz infektologije, a posljednji *webinar* moderira 28. 11. u 18 sati.

Godine 2012. i 2013. renoviramo Zavod za virusni hepatitis, promišljamo o budućnosti i mogućoj ugrozi od visokozaraznih bolesti, prilagođavamo odjel u Jedinicu za striktnu izolaciju, s novim zasebnim dizalom koje bolesnike dovodi izravno na balkonski ulaz u obnovljene dvokrevetne sobe s dovodom kisika i zasebnim sanitarnim čvorovima. Doktorica Dušek zdušno sudjeluje u razradi protokola za prihvat pacijenata oboljelih od ebole, MERS-a, SARS-a i drugih, tada neidentificiranih prijetnja. Educira brojne kolege u primjeni osobne zaštitne opreme. Educira kolege kako da naprave improvizirane odjele za izolaciju, brojni ju zovu za savjet i ona uvijek nesebično pomaže, bez obzira na radno vrijeme. Prva ulazi pregledati bolesnike sa sumnjom na MERS, a 25. 2. 2020. prva ulazi pregledati prvog pacijenta pozitivnoga na koronavirus (SARS-CoV-2). Otad u kontinuitetu, do 28. 11. 2020., radi s oboljelima od koronavirusne bolesti u raznim radilištima Klinike, od koronaodjela, opservacijskih kontejnera do kontejnera za trijažu. Počinje se, između redaka, žaliti na umor i zasićenost, ali posao ne pita, pandemija ne pita, kolege ne pitaju, nemaš COVID-19, radiš dalje. Važno je posložiti prenapeti raspored. A ona ponosno ne traži pomoć, ne traži odmor, a nije bila ni u jednoj samoizolaciji, nije iskoristila nijedan *time-out*.

I tako, u trenu, Davorka Dušek nestaje... U ponedjeljak dolazimo na posao, a doktorice Dušek više nema. Nismo uopće svjesni veličine gubitka. Izgubili smo jedinstvenu osobu koja je svoj mladi život posvetila bolesnicima i prijateljima. Pitanje je možemo li i želimo li nešto naučiti iz ove životne priče.

Počivala u miru, Davorko Dušek!

29. 11. u našim će srcima biti dan sjećanja na Davorku i ljudsku dobrotu.

Prof. dr. sc. Adriana Vince, dr. med.