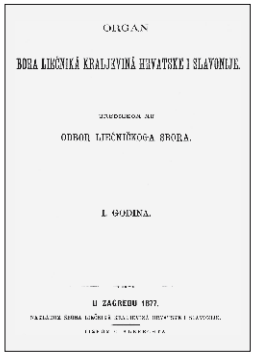
LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.

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



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

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

Osnivač i izdavač
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
Za izdavača
ŽELJKO KRZNARIĆ
Glavni i odgovorni urednik
BRANIMIR ANIĆ
Tajnik uredničkog odbora
Željko Ferenčić
Tajnica redakcije
Draženka Kontek
Lektorica za hrvatski jezik
Silvija Brkić Midžić
Lektorica za engleski jezik
Mirjana Marečić
Deskriptori
Anamarija Laboš
Naslovnica
KONTRAST
Tehnički urednik
Goran 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) – **Hedviga 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)

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, 2022.

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

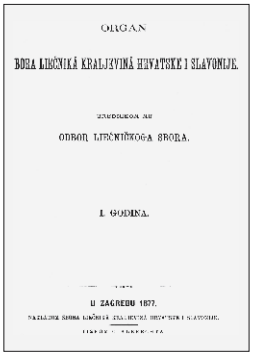
Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor.
Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 međunarodna licenca. Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju djela i dijele ih s drugima dokle god ističu vaše autorstvo, ali ih ni na koji način ne mogu mijenjati ili koristiti u komercijalne svrhe. 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



UDK 61(061.231)=862=20

Liječnički vjesnik indexed or abstracted in: Scopus, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO, Hrčak, DOAJ, CrossRef

Liječnički vjesnik printed edition ISSN 0024-3477

Liječnički vjesnik online edition ISSN 1894-2177

Founder and Publisher
CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ

Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ

Secretary of the Editorial Board
Željko Ferenčić

Secretary of the Editorial Office
Draženka Kontek

Croatian Language Revision
Silvija Brkić Midžić

English Language Revision
Mirjana Marečić

Descriptors
Anamarija Laboš

Front Page
KONTRAST

Technical Board
Goran 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) – Hedviga 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)

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 2022

Description

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

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

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

Printed in Croatia

Author's. Published by: Croatian Medical Association.

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

SADRŽAJ / CONTENT

IZVORNI RAD | *ORIGINAL ARTICLE*

Dinko Šimleša, Branka Aukst Margetić
Depresivnost, anksioznost i stres među studentima medicine tijekom pandemije COVID-19
Depression, anxiety and stress among medical students during COVID-19 pandemic 357

Roko Žaja, Azra Huršidić Radulović
Zadovoljstvo radom od kuće u pandemiji bolesti COVID-19
Satisfaction with working from home during COVID-19 pandemic 365

Božana Lončar Brzak, Željko Verzak, Ivana Škrinjar, Vlaho Brailo, Ana Andabak Rogulj, Zoran Karlović, Danica Vidović Juras
Utjecaj pandemije COVID-19 na djelatnost Klinike za stomatologiju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb
Impact of COVID-19 pandemic on the activities of Dental Clinic of University Hospital Center Zagreb 369

KLINIČKO ZAPAŽANJE | *CLINICAL OBSERVATION*

Dina Ljubas Kelečić, Mislav Jelaković, Ana Barišić, Marko Brinar, Irena Karas, Darija Vranešić Bender, Željko Krznarić
Hipofosfatemija kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva nakon parenteralne nadoknade željeza: prikaz serije slučajeva
Hypophosphatemia after parenteral iron replacement in patients with inflammatory bowel disease: a case report series 374

LIJEKOVI I METODE | *DRUGS AND PROCEDURES*

Juraj Slipac, Mario Bilić
Komplikacije i ograničenja laringoskopije ultrabrzom kamerom
Complications and limitations of high-speed digital imaging laryngoscopy 381

Davorin Šef, Ivan Bitunjac, Prashant Mohite, Alessandra Verzelloni Šef, Binu Raj, Fabio De Robertis, Ulrich Stock
Klinički ishodi transplantacije srca u bolesnika nakon ugradnje uređaja *CentriMag™*
Post-transplant outcomes in heart transplant patients after implantation of CentriMag™ ventricular assist device 386

PREGLED | *REVIEW*

Ivan Jandrić, Marina Šprem Goldštajn, Slavko Orešković, Ivan Bolanča, Boris Grizelj, Mislav Mikuš
Kardiovaskularno zdravlje u menopauzi
Cardiovascular health in menopause 392

Andrijana Včeva, Tihana Mendeš, Anamarija Šestak, Željko Zubčić, Hrvoje Mihalj, Željko Kotromanović, Josip Maleš, Tin Prpić, Ivan Abičić, Matej Rezo, Vjeran Bogović, Stjepan Grga Milanković, Željko Vranješ, Ljiljana Širić, Tamara Kopf

Laringofaringealni refluks: novosti u dijagnostici i liječenju
Laryngopharyngeal reflux: news in diagnostics and treatment 402

FARMAKOTERAPIJSKI SAVJETNIK | *ADVICES IN PHARMACOTHERAPY*

Dijana Perković, Marko Barešić, Melanija Ražov Radas, Irena Jureković, Srđan Novak, Branimir Anić, Ljerka Karadža Lapić, Višnja Prus, Asja Stipić Marković

Dugoročna profilaksa hereditarnog angioedema
Long-term prophylaxis of hereditary angioedema 411

PISMO UREDNIKU | *LETTER TO THE EDITOR*

Marko Velimir Grgić, Marija Pastorčić Grgić

Slikovna dokumentacija u medicini
Photodocumentation in clinical medicine 416

IN MEMORIAM | *OBITUARIES*

Bogomil Cezarović, Šukrija Šeremet 418

VIJESTI / *NEWS* 420

CC BY NC ND

Poštovane kolegice i kolege, uvažene članice i članovi Hrvatskoga liječničkog zbora, dame i gospodo,

Božić je pred vratima, prosinac 2021. kao da je bio jučer. Ivona, Draženka i Branimir sad već nestrpljivo pitaju za poruku i osvrt predsjednika Hrvatskoga liječničkog zbora na godinu u odlasku. Jedna obveza kao da prestiže drugu i tako iz dana u dan. Prekjučer smo održali sastanak Glavnog odbora HLZ-a, potom promociju knjige *Liječnički vjesnik: medicinska komunikacija i memorija struke* autorice prof. dr. sc. Stelle Fatović-Ferenčić te podijelili odličja uvaženim članovima, ustanovama, institucijama i udrugama. Prolazim jutros centrom grada, vedro i sunčano, ali tek tu i tamo pokoji prolaznik, čini mi se kao da svi putevi vode prema Dolcu. Nažalost neobnovljeni grad nakon potresa, još uvijek nije proglašen kraj pandemije. Kolege iz dežurstva javljaju kako nisu predahnuli čitavu noć, ali još su uvijek raspoloženi za šalu. Dojam veličine nakon nogometnih uspjeha, jučer opet treći na svijetu, čudo malog naroda.

Privodimo kraju još jednu izazovnu pandemijsku godinu, adventsko vrijeme svima nam je omiljeno vrijeme radosti i mira. Za mene osobno to je razdoblje satkano od posebnih osjećaja, bez obzira na sve što se tijekom godine događalo. Obitelj, prijatelji i suradnici u žarištu su svih promišljanja.

Hrvatski liječnički zbor je, kako uvijek s ponosom ističemo, tradicionalna strukovna udruga doktora medicine i doktora dentalne medicine. Osnovan je 26. veljače daleke 1874. godine. Taj dan se u našoj domovini obilježava kao *Hrvatski dan liječnika*.

Struka koju živimo i naše poslanje i nadalje su pod budnim okom svekolike javnosti. Široko dostupne zdravstvene informacije kroz različite medijske platforme postavljaju pred struku velike izazove. Upravo zbog toga cjeloživotno učenje postaje prioritet, a nužnost stručnog i zdravstvenog usavršavanja samo je nastavak tradicionalnog školovanja. Povezanost uz svoju *Alma mater* postaje neraskidiva ne samo zbog tradicije, već i zbog potrebe. Ne samo generacije M i Z, već i svi ostali u neprekidnom su traganju za novim vještinama i znanjima. Hrvatski liječnički zbor sa svoja 10.564 člana, 26 podružnica širom domovine i 164 stručna društva organizira preko 500 stručnih skupova godišnje, od radionica, seminara, simpozija, godišnjih sastanaka do kongresa, nacionalnih i onih međunarodnih. Sada smo već bliski sa svim modelima organiziranja stručnih događanja: od virtualnih i hibridnih do onih nama najdražih – sastanaka uživo. Zahvaljujući izuzetno konstruktivnoj suradnji s Hrvatskom liječničkom komorom većina skupova je valorizirana, što kolegama pruža dodatnu sigurnost.

Ove godine jedno malo društvo HLZ-a, Hrvatsko društvo za kliničku prehranu, bilo je domaćin velikoga europskog kongresa u Beču. Nije to samo priznanje, već i buđenje: turistička smo zemlja bez kapaciteta za organiziranje kongresa s više tisuća sudionika. Evo novog zadatka za sve nas: kako izgraditi pravi kongresni centar na lokaciji koja može pružiti i dovoljno smještajnih kapaciteta? Schengen i eurozona mogli bi pomoći, nadamo se.

Hrvatski liječnički zbor zalaže se za unaprjeđenje znanstvenoistraživačkog rada i aktivno sudjeluje u njemu u suradnji s brojnim znanstvenim institucijama i društvima. Članovi stručnih društava HLZ-a imaju mogućnost i obvezu predlaganja i izrade smjernica za dijagnostiku i liječenje pojedinih bolesti iz njihova djelokruga. Smjernice redovito objavljujemo u našem stručno-znanstvenom glasilu – *Liječničkom vjesniku*.

Liječnički vjesnik ove je godine obilježio 145. obljetnicu postojanja koju smo proslavili zajedničkim simpozijem Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti 19. listopada 2022. u Preporodnoj dvorani HAZU. Članovi Hrvatskoga liječničkog zbora izradili su od 2004. godine do danas više od stotinu dijagnostičko-terapijskih smjernica. Hrvatski liječnički zbor je pokazao da može ponuditi kvalitetne dijagnostičko-terapijske smjernice temeljene na relevantnim znanstvenim dokazima.

Kao aktivnim članovima Hrvatskoga liječničkog zbora, i na adrese naših dugogodišnjih članova u mirovini stiže časopis *Liječnički vjesnik*. To je naš dug i obveza spram naših učitelja. Sredinom godine uveli smo tiskana izdanja i za najmlađe kolege, članove Hrvatskoga liječničkog zbora, kako bismo ih potaknuli da svoje stručne i znanstvene radove objave upravo u našem matičnom glasilu. *Liječnički vjesnik* je dio baze *Scopus, DOAJ, HRČAK*. Sadržaj časopisa *Liječnički vjesnik* od broja 9-10/2020. pa sve do daljnjeg dostupan je na mrežnim stranicama *Liječničkog vjesnika*. Tijekom 2021., a i 2022. godine aktivno se radi na postupnom prelasku na elektroničko (*online*) izdanje.

Dana 2. lipnja 2022. održali smo redovnu godišnju izvještajnu Skupštinu HLZ-a kako bismo usvojili pozitivno izvješće neovisnog revizora za 2021. godinu te financijski plan za 2023. godinu. U svjetlu aktualnosti vezanih uz uvođenje eura kao službene valute u Republici Hrvatskoj usvojeno je i da godišnja članarina HLZ-u nadalje iznosi 30 eura.

Hrvatski liječnički zbor svake godine nagrađuje pojedine istaknute članove svojim priznanjima i odličjima. Na taj simboličan način iskazujemo zahvalnost kolegama za ustrajan i marljiv rad na razvoju medicinske znanosti i struke. Dugogodišnji članovi HLZ-a mogu za svoj rad biti odlikovani nagradama Hrvatskoga liječničkog zbora – zahvalnicom, diplomom, odličjem *Ladislav Rakovac*, odličjem *Začasni član*, posebnom zahvalnicom i/ili spomen-zahvalnicom. Među brojnim kolegama, dobitnicima odličja, Hrvatski liječnički zbor uručio je odličje – povelju Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu povodom 60 godina samostalnosti i 100 godina visokoškolskog obrazovanja u području stomatologije u Republici Hrvatskoj. Još jedna važna obljetnica obilježena je također poveljom Hrvatskoga liječničkog zbora – Županijska bolnica Čakovec proslavila je jubilarnu 100. obljetnicu postojanja. Posebno priznanje uručeno je i Hrvatskoj liječničkoj komori za izuzetnu suradnju i obljetnicu obnove rada Komore. Iskrene čestitke kolegama!

Hrvatski liječnički zbor i ove je godine nastavio aktivnu i uspješnu suradnju i s drugim institucijama u sustavu zdravstva, poput Ministarstva zdravstva, Hrvatske liječničke komore te Hrvatskoga liječničkog sindikata. Prilikom humanitarne akcije *Hrvatski liječnici za Ukrajinu* u organizaciji Hrvatske liječničke komore, Hrvatski liječnički zbor apelirao je na svoja stručna društva, sekcije i podružnice, ali i pojedince da se u okviru svojih mogućnosti odazovu ovoj hvalevrijednoj inicijativi i na taj način iskažu potporu i solidarnost s liječnicima i zdravstvenim radnicima u Ukrajini. Hrvatski liječnički zbor je, unatoč svom neprofitnom karakteru prije svega, društveno odgovorna organizacija koja je spremna pomoći potrebitima. U ovu svrhu, ukupno je prikupljeno 76.000,00 kuna.

Dobili smo reprezentativnost! Tek nedavno, konačno, nakon brojnih sastanaka i pregovaranja. Vjerujemo da će zajedništvom Hrvatski liječnički sindikat, Hrvatska liječnička komora i Hrvatski liječnički zbor još značajnije utjecati na poziciju svekolikog staleža, ali i čitavog zdravstvenog sustava. Puno je posla pred nama, ulaskom u Eurozonu ogolit će se naši prihodi i postat će znatno jasnije koliko su niske plaće i naknade za težak rad naših kolegica i kolega. Mnoge usporedbe i razlike tada će postati još vidljivije. Zalaganje za realnije cijene naših usluga i realnije dohotke ostaje trajna zadaća.

Puno se govorilo o mladim liječnicima i njihovim željama, nešto malo manje o obvezama. Postajemo svjesni da živimo u realnom svijetu, kao da bi svi baš sve htjeli ostvariti odmah i sad. Razumijemo naše mlade kolege i svakako ćemo podupirati njihove opravdane zahtjeve kao što smo činili i do sada. Ipak, lukrativnost mnogima postaje jedina vodilja pa nije loše ponekad se prisjetiti Hipokrata. Novi Međunarodni kodeks medicinske etike stigao je u pravom trenutku; preveden naporima HLK-a i HLZ-a dostupan je svim kolegicama i kolegama.

Pozivam mlade kolegice i kolege da uz aktivan rad i zalaganje članstvom u stručnim društvima Hrvatskoga liječničkog zbora postanu vodilja naše struke, naša sadašnjost i budućnost. Također, naše kolegice i kolege kao predstavnici Hrvatskoga liječničkog zbora sudjeluju u tijelima zdravstvene upravne i izvršne vlasti. Mišljenja članova Hrvatskoga liječničkog zbora izrazito su uvažena pri donošenju zakona i odluka o organizaciji zdravstvene zaštite i zdravstvene službe te ostalim javnozdravstvenim problemima. Hrvatski liječnički zbor ponovno je sudjelovao kao dionik radne skupine u izradi Nacrta Zakona o zdravstvenoj zaštiti pri Ministarstvu zdravstva te kao dionik izrade Nacrta Zakona o obveznom zdravstvenom osiguranju. Također pozivamo kolegice i kolege da se aktiviraju pri Europskom udruženju liječnika (*UEMS – Union Europeenne des Medecins Specialistes – European Union of Medical Specialists*) te na taj način sudjeluju u razvoju struke zajedno s kolegama diljem Europe, razmjenjuju iskustva i znanja te pokušaju napraviti promjene za boljitak našeg zdravstvenog sustava.

Ove godine nažalost ponovno nismo održali tradicionalni humanitarni *Liječnički bal* Hrvatskoga liječničkog zbora. No, sa zadovoljstvom i ponosom najavljujem kako ćemo u 2023. godini tradicionalno, u zadnju subotu u veljači, ponovno imati zajedničko druženje i ples u duhu humanitarnog djelovanja.

Ljubav, sreća, toplina i potreba za bližnjima osobito nam je važna u vrijeme blagdana. Neka Vas taj osjećaj prati i kroz cijelu godinu! Drage kolegice i kolege, prijatelji i suradnici, iskoristit ću ovu priliku i poželjeti Vam obilje zdravlja, ljubav i radost, blagost i mir, sreću i blagostanje, osmijeh i toplinu u novoj godini, ali i u svim godinama koje slijede.

Sretan Vam Božić i uspješna nova 2023. godina!

Iskreno Vaš,

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

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).

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

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

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

3. ***Uvod***

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

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

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

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

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 Uredнički odbor će nakon vlasite procjene problema materijal uputiti nadležnom etičkom povjerenstvu ili povjerenstvu za akademski integritet.

10. ***Kratice***

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

11. ***Simboli***

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

12. ***Tablice***

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

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

Poželjno je da se tablice ne dostavljaju kao slike, nego se integriraju u tekst. 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 prvih šest 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, Švartz 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 uredнički 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 uredнički 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 six should be listed, followed by "i sur.". 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 2022;144:357–364
https://doi.org/10.26800/LV-144-11-12-1

Izvorni rad | Original article

Depresivnost, anksioznost i stres među studentima medicine tijekom pandemije COVID-19

Depression, anxiety and stress among medical students during COVID-19 pandemic

Dinko Šimleša[1], Branka Aukst Margetić[2,3]✉

[1] Klinička bolnica „Sveti Duh", Zagreb
[2] Klinika za psihijatriju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Deskriptori
STUDENTI MEDICINE – psihologija;
DEPRESIJA – epidemiologija, psihologija;
ANKSIOZNOST – epidemiologija, psihologija;
PSIHOLOŠKI STRES – epidemiologija, psihologija;
MENTALNO ZDRAVLJE; COVID-19 – psihologija;
PANDEMIJA; ANKETE I UPITNICI

SAŽETAK. *Cilj:* U vrijeme pandemije COVID-19 promjene u uvjetima studiranja mogu utjecati na mentalno zdravlje studenata medicine. Istraživanje ima za cilj ispitati pojavnost depresije, anksioznosti i stresa, njihovu povezanost sa sociodemografskim i akademskim karakteristikama te postojanje razlika između studenata pretkliničkih i kliničkih godina studija. *Metode:* Ovo presječno istraživanje provedeno je *online* uporabom metode snježne grude. Uključeno je 206 studenata svih godina Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, od čega je 51% pripadalo skupini pretkliničkih, a 49% skupini kliničkih godina studija. *Rezultati:* Istraživanje je ukazalo na prisutnost depresije u 25,7% studenata medicine, 26,7% je imalo značajne anksiozne smetnje, a 15% značajne simptome stresa. Simptomi anksioznosti i stresa bili su više izraženi u studentica. Korelacijska analiza ukazala je na obrnutu povezanost depresije, anksioznosti i stresa s prosječnim uspjehom, depresije s godinom studija, a vrijeme provedeno u učenju obrnuto je koreliralo s anksioznošću. U logističkoj regresiji su prosjek ocjena i partnerski status (biti u vezi) bili značajni prediktori depresije, prosjek ocjena, spol i konzumacija psihoaktivnih tvari značajni prediktori anksioznosti, dok su spol i konzumacija psihoaktivnih tvari bili značajni prediktori stresa. Preboljenje COVID-19 kao i cijepljenje protiv ove bolesti nije bilo povezano s depresijom, anksioznošću i stresom. Cijepljenje je bilo češće što su studenti stariji, odnosno češće u skupini kliničkih godina studija. *Zaključak:* U doba pandemije lošije mentalno zdravlje studenata medicine povezano je sa ženskim spolom, lošijim akademskim uspjehom, partnerskim statusom i konzumacijom psihoaktivnih tvari. Preboljenje COVID-19 kao i cijepljenje protiv COVID-19 nije bilo povezano s mentalnim zdravljem.

Descriptors
STUDENTS, MEDICAL – psychology;
DEPRESSION – epidemiology, psychology;
ANXIETY – epidemiology, psychology;
STRESS, PSYCHOLOGICAL – epidemiology, psychology;
MENTAL HEALTH; COVID-19 – psihologija;
PANDEMICS; SURVEYS AND QUESTIONNAIRES

SUMMARY. *Aim:* At the time of COVID-19 pandemic the terms of studying medicine have considerably changed, which could lead to worse mental health of medical students. The study aims to assess the presence of depression, anxiety and stress, categorised to preclinical and clinical groups of students, and their association with sociodemographic and academic characteristics. *Methods:* This cross-sectional study was conducted on-line using snowball method. Two hundred and six students at the Medical School, University of Zagreb were included, of whom 51% were in the group of preclinical and 49% in the group of clinical years. *Results:* The study showed the presence of depression in 25.7% of medical students, 26.7% had significant symptoms of anxiety, and 15% of stress. Anxiety and stress were significantly higher in female students. Correlation analysis showed a negative association between depression, anxiety, stress and average grades, between depression and the year of the study, and the time spent in learning correlated negatively with anxiety. In logistic regression average grades and partner status (being in a relationship) were the main predictors of depression. Average grades, gender, and consumption of psychoactive substances were significant predictors of anxiety. Gender and psychoactive substances consumption were significant predictors of stress. Overcoming COVID-19 and vaccination against it were not associated with depression, anxiety and stress. Vaccination was associated with older age and was significantly more common in the clinical years group. *Conclusion:* In time of the pandemic worse mental health of medical students was associated with female gender,lower academic grades, partner status, and consumption of psychoactive substances. Overcoming COVID-19 and vaccination against it were not associated with mental health.

Pandemija koronavirusa dovela je do porasta pojavnosti psihičkih poremećaja u općoj populaciji u svijetu, pa tako i među studentima.[1,2] Studenti medicine su po nizu značajki specifična skupina. Naime, učestalost depresivnosti i anksioznosti bila je i u prepandemijskom periodu u ovoj skupini veća, kako u odnosu na druge kategorije studenata, tako i na opću populaciju.[3-6] Zbog bliske povezanosti sa zdravstvenim sustavom, koji je u pandemiji osobito prenapregnut,

Rad je napravljen kao diplomski rad na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Branka Aukst Margetić, https://orcid.org/0000-0002-7830-224X
Klinika za psihijatriju KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb,
e-pošta: brankaaukstmargetic@gmail.com

Primljeno 12. veljače 2022., prihvaćeno 30. kolovoza 2022.

studenti medicine mogu u okolnostima pandemije biti izloženi dodatnom stresu.

Studij medicine izuzetno je zahtjevan, i emocionalno i intelektualno, a stresori s kojima se studenti suočavaju odnose se npr. na veliki opseg gradiva, nedostatak slobodnog vremena, kompeticiju među kolegama, strah od neuspjeha, očekivanja obitelji i izloženost ljudskoj patnji. Za studij medicine karakteristična je i promjena akademskih uvjeta prilikom prelaska s pretkliničkog na klinički dio nastave. Shodno tomu, pojedina istraživanja utvrdila su razlike u učestalosti psihičkih smetnji između studenata pretkliničkog i kliničkog dijela nastave, koje su obično bile jače izražene u pretkliničkim godinama.[7] Naime, u prve tri godine studij je uglavnom usmjeren na didaktičke ili bazične znanosti, dok su od četvrte do šeste godine studenti uključeni u kliničku nastavu. U prvoj godini studija, osim toga, prisutni su stresovi vezani uz prelazak iz srednje škole na fakultet, čežnja za obiteljskim domom, nedovoljna upućenost u akademske procedure i zahtjeve, kao i očekivanja obitelji vezana uz studij. Međutim, postoje i istraživanja koja nisu našla razliku u učestalosti mentalnih poremećaja između pretkliničkih i kliničkih godina studija,[8] kao i ona koja su našla višu učestalost depresije u kliničkim godinama.[9] Istraživanja, osim toga, pokazuju da su studenti medicine rjeđe skloni tražiti pomoć kada imaju psihičke poteškoće.[7] U njih je češće izražen perfekcionizam, zbog čega mogu stresno reagirati na promjene u načinu rada.[10]

U vrijeme pandemije psihičkom opterećenju studenata mogu pridonijeti i drugi stresovi, kao što su česte i nagle promjene rasporeda i načina izvođenja nastave, uključujući nastavu *online*, izostanak vježbi, osobito kliničkih, smanjeni kontakti s pacijentima i s kolegama.[11] Osim toga, zbog informacija kojima raspolažu, studenti medicine mogu biti svjesniji ozbiljnosti COVID-19. Iako je dodir s kliničkim radom smanjen zbog pandemije, studenti su često uključeni u različite aktivnosti vezane uz pandemiju kao što je npr. pomoć epidemiološkim službama. Također je prisutna zabrinutost oko završetka studija, kao i stjecanja odgovarajućih kompetencija tijekom studija s obzirom na ograničenost u obavljanju kliničkih vježbi.[10,11] Velik broj sati kliničke nastave nije moguće jednostavno zamijeniti *online* platformama, a istovremena želja za studiranjem i usvajanjem novih znanja i vještina u konfliktu je sa strahom i pratećim učincima anksioznosti i stresa zbog zaraze i prijenosa bolesti.

Međutim, dosadašnja istraživanja koja su ispitivala pojavnosti depresije, anksioznosti i stresa studenata medicine u vrijeme pandemije uglavnom su bila presječna i ukazala su na vrlo širok raspon njihove zastupljenosti.[12,13,14,15] Istraživanja koja su prospektivno mjerila mentalno zdravlje općenito su rijetka te su pretragom literature nađene samo dvije takve studije, od kojih je jedna predtisak.[11,16] Tu su i istraživanja koja su u pandemiji presječno ispitala mentalno zdravlje i usporedila ga s ranijim presječnim rezultatima u populacijama studenata istih fakulteta.[17] U navedenim istraživanjima opisani su različiti ishodi u pandemijskom periodu: od porasta anksioznosti do nepromijenjenog stanja, pa i poboljšanja mentalnog zdravlja.[11,16,17] Zbog ove kontradiktornosti nije jasno je li i na koji način COVID-19 povezan s promjenama u mentalnom zdravlju studenata medicine. Osim toga, ova istraživanja ukazuju da protok vremena kao i promjene u primjeni epidemioloških mjera mogu utjecati na pojavnost ovih smetnji. Stoga je bilo potrebno ispitati mentalno zdravlje studenata medicine nakon godinu i pol od početka pandemije.

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati prisutnost depresije, anksioznosti i stresa u populaciji studenta medicinskog fakulteta te ustanoviti postoje li razlike između studenata pretkliničkih i kliničkih godina studija, kao i s obzirom na sociodemografske i akademske varijable.

Metode

Istraživanje je provedeno *online*. U prikupljanju podataka korištena je metoda snježne grude, što znači da je upitnik podijeljen putem *Google*-obrasca na društvenim mrežama u grupama studenata Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu koji su zamoljeni da upitnik prošire dalje studentima istog fakulteta drugim sredstvima komunikacije: e-poštom i putem društvenih mreža. Podatci su prikupljeni od 1. rujna do 20. rujna 2021., a studenti su pristupanjem upitniku dali svoj informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju. U uputi je istaknuto da je ispitivanje dobrovoljno, anonimno, da imaju pravo odustati u bilo kojem trenutku te da su istraživači obvezni zaštititi tajnost podataka. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Fakulteta. Upitnik je u potpunosti ispunilo 206 studenata, prosječne dobi 22,56 godina SD 2,73 (raspon 18 – 31). U uzorku je bilo 110 (55%) žena, a 90 (45%) muškaraca, dok se 6 (2,9%) osoba nije izjasnilo u svezi spola.

Istraživanje se sastojalo od upitnika vezanih uz sociodemografske podatke i akademsku situaciju te Ljestvice depresivnosti, anksioznosti i stresa (*Depression, Anxiety and Stress Scale,* DASS-21). DASS-21 ima 21 česticu i mjeri tri kategorije emocionalnih smetnji: depresivnost, anksioznost i stres.[18,19] Svaka od tri podljestvice ima sedam čestica po kategoriji, a ispitanici na Likertovoj ljestvici procjenjuju koliko se tvrdnja odnosi na njih u rasponu od 0 – „uopće se nije odnosilo na mene" do 3 – „potpuno ili većinu vremena se odnosilo na mene". Čestice su zbrojene za pojedinu podljestvicu i pomnožene s dva. Normalnim skorom na ljestvici depresije smatrao se skor 0 – 9, za anksioznost 0 – 7 i za stres 0 – 14. Trebalo je procijeniti smetnje u zad-

njih tjedan dana. Upitnik je ranije validiran u hrvatskoj populaciji.[20] Cronbach alfa u ovom uzorku iznosila je za podljestvicu depresivnosti 0,923, za anksioznost 0,918, a za podljestvicu stresa 0,907.

Prikupljeni su također podatci o spolu i dobi, partnerskom odnosu (tj. jesu li u vezi), načinu stanovanja, kroničnim bolestima, bavljenju tjelesnom aktivnosti, pušenju, uzimanju psihoaktivnih tvari (PAT), kao i akademski podatci o prosjeku ocjena, godini studija i broju sati koje prosječno dnevno provedu u učenju. Ispitanici su podijeljeni na dvije skupine prema tome pripadaju li pretkliničkim ili kliničkim godinama studija, pri čemu su pretkliničkim godinama smatrane prve tri godine studija, a kliničkim godinama druge tri godine studija.

Statistika

Učinjena je deskriptivna statistika te ispitana normalnost raspodjele. Kontinuirane varijable nisu bile normalno raspodijeljene u uzorku te su u njihovoj analizi korištene neparametrijske statističke metode. Kategorijske varijable su uspoređene hi-kvadrat testom, a za usporedbu kontinuiranih varijabli korištene su Spearmanove korelacije, Mann-Whitneyev test te Kruskal-Wallisov test. Kod dobivenih statistički značajnih vrijednosti učinjena je Bonferroni-korekcija za višestruke usporedbe. Učinjene su tri višestruke logističke regresije za zavisne varijable depresiju, anksioznosti i stres, a kao nezavisne varijable uvrštene su one koje su se u ranijim analizama pokazale statističkim značajnim. Rezultati su analizirani programom SPSS 25, a $p<0,05$ smatran je statistički značajnim.

Rezultati

Istraživanje je pokazalo da 25,7% studenata medicine ima depresivne smetnje, 26,7% ima značajne anksiozne smetnje, a 15% ispitanika ima značajne simptome stresa. Pretkliničkim godinama studija pripadalo je 51% studenata. Deskriptivni podatci za kategorijske (sociodemografski podatci) te kontinuirane varijable (akademske varijable, podljestvice mentalnog zdravlja) prikazani su u tablici 1. Ovom tablicom su također prikazani rezultati hi-kvadrat testa vezano uz ispitivanje razlike između sociodemografskih varijabli te pripadnosti pretkliničkoj i kliničkoj skupini. Također su istom tablicom prikazani i rezultati Mann-Whitneyeva testa vezano uz ispitivanje razlike između dobi, akademskih varijabli prosjeka ocjena i prosječnih sati učenja te podljestvica mentalnog zdravlja prema pripadnosti pretkliničkoj, odnosno kliničkoj skupini.

Sociodemografske i akademske varijable, kao i varijable vezane uz mentalno zdravlje, nisu se razlikovale između studenata pretkliničkih i kliničkih godina studija, osim varijable depresivnosti koja je bila više izražena u studenata pretkliničkih godina studija, no ta se razlika gubila nakon korekcije za višestruke usporedbe po Bonferroniju.

Tablica 1. Usporedba studenata pretkliničkih i kliničkih godina studija prema sociodemografskim i akademskim varijablama te prema podskalama ljestvice DASS-21

Table 1. Comparison between students of preclinical and clinical years of training according to sociodemographic and academic variables and DASS-21 subscales

Sociodemografske varijable Sociodemographic variables	Pretklinika N(%)/sr. rang Preclinical N(%) average rank	Klinika N(%)/sr. rang Clinical N(%) average rank	χ/U	p
Spol/muški / Gender/male	**53(50,3)**	**37(36,6)**	4,607	**0,034**
Partnerski odnos /da / Partner relations/yes	45(42,9)	52(51,5)	1,538	0,246
Tjelesna aktivnost /da / Physical activity/yes	46(43,8)	58(57,4)	3,818	0,053
Pušenje/da / Smoking/yes	39(37,1)	32(31,7)	0,679	0,464
Alkohol/da / Alcohol/yes	13(12,4)	13(12,9)	4,123	0,127
PAT/da / PAS/yes	15(14,3)	11(10.9)	0,538	0,532
Kronične bolesti /da / Chronic illness/yes	24(22,9)	22(21,8)	0,034	0,869
Dob / Age	142,81	68,63	1174,5	**0,0001**
Prosjek / Average grades	101,84	105,22	5128,5	0,678
Sati učenja / Hours of learning	99,6	107,56	4892,5	0,332
Depresivnost / Depression	111,85	94,82	4425,5	**0,04**
Anksioznost / Anxiety	104,16	102,81	5233,0	0,87
Stres / Stress	100,86	106,24	5025,5	0,516

N – broj ispitanika / number of participants; χ – koeficijent / coefficient; U – Mann-Whitneyev koeficijent / Mann-Whitney coefficient; p – statistička značajnost / statistical significance; PAT – psihoaktivne tvari / psychoactive substances

Učinjene su Spearmanove korelacije kontinuiranih varijabli depresivnosti, anksioznosti i stresa s dobi te prosjekom ocjena, dnevno provedenim satima u učenju i godinom studija. Vrijednosti su prikazane tablicom 2. Značajnima su se pokazale negativne korelacije između depresivnosti, anksioznosti i stresa te prosjeka ocjena kao i pozitivna korelacija anksioznosti i sati

Tablica 2. Spearmanove korelacije između varijabli depresivnosti, anksioznosti i stresa s varijablama dobi, dnevnog vremena u satima provedenog u učenju, prosjeka ocjena te godine studija

Table 2. Spearman's correlations between variables of depression, anxiety and stress with age, daily hours spent on learning, average grades, and year of study

	1	2	3	4	5	6	7
1. depresivnost / depression	-						
2. anksioznost / anxiety	,731**	-					
3. stres / stress	,773**	,831**	-				
4. dob / age	-,020	-,078	-,164*	-			
5. sati učenja / hours of learning	,031	,149*	,103	-,005	-		
6. prosjek / average grades	-,212**	-,238**	-,184**	,281**	-,015	-	
7. godina studija / study year	-,169*	-,008	,033	-,778**	,053	-,014	-

* – statistička značajnost <0,05 / statistical significance <0,05; ** – statistička značajnost < 0,01 / statistical significance < 0,01

provedenih u učenju. Depresivnost je bila značajno više izražena što je godina studija bila niža.

Pojedine sociodemografske varijable uspoređene su Mann-Whitneyevim testom te Kruskal-Wallisovim testom prema ljestvicama mentalnog zdravlja. U analizi prema spolu studentice su imale značajno više izraženu anksioznost (U=3394,5; p=0,0001) kao i stres (U=3651,5; p=0,001), no ne i depresivnost. Studenti su se značajno razlikovali u mentalnom zdravlju prema partnerskom odnosu, odnosno oni koji su u vezi bili su manje depresivni (U=3888,5; p=0,002), te u stresu (U=4212; p=0,016), a prema anksioznosti nije bilo značajne razlike. Konzumacija psihoaktivnih tvari bila je povezana s više depresivnosti (U=1472; p=0,002), anksioznosti (U=1604; p=0,009) i stresa (U=1486,5; p=0,003). Rezultati su bili značajni i nakon provedene korekcije za višestruke usporedbe po Bonferroniju.

Učinjene su potom tri višestruke logističke regresijske analize u kojima su zavisne varijable bile depresija, anksioznost i stres, a prediktori dob i spol uvršteni su kao kontrolne varijable u prvom stupnju, dok su u drugom stupnju uvrštene nezavisne varijable koje su se prethodnim analizama pokazale značajnima: prosjek ocjena, dnevni sati učenja, pripadnost pretkliničkoj/kliničkoj skupini, partnerski odnos te uzimanje PAT. Niži prosjek ocjena te partnerski odnos bili su značajni prediktori depresije, a spol, niži prosjek i konzumacija PAT prediktori anksioznosti. Ženski spol i veća konzumacija PAT bili su prediktori stresa. Rezultati su prikazani tablicom 3.

Na temelju dobivenih rezultata 28,1% ispitanika je preboljelo COVID-19, a 82% ispitanika je cijepljeno protiv bolesti COVID-19. Studenti podijeljeni na skupine onih koji jesu/nisu preboljeli COVID-19 kao i oni koji jesu/nisu cijepljeni nisu se razlikovali u ljestvicama mentalnog zdravlja te sociodemografskim i akademskim varijablama, osim što su studenti koji nisu

Tablica 3. Logistička regresijska analiza s depresijom, anksioznošću i stresom kao zavisnim varijablama te dobi, spolom, partnerskim statusom, prosjekom ocjena, dnevno provedenom vremenu u učenju u satima, zloporabi psihoaktivnih tvari te pripadnosti pretkliničkoj/kliničkoj godini studija kao prediktorima

Table 3. Logistic regression with depression, anxiety and stress as dependent variables and age, gender, partner status, average grades, hours daily spent on learning, use of psychoactive substances and preclinical/clinical group as predictors

Sociodemografske varijable Sociodemographic variables	Depresija Depression B	Anksioznost Anxiety B	Stres Stress B
Dob / Age	-,133	-,063	-,171
Spol / Gender	-,600	-1,581*	-2,287*
Partnerski status / Partner status	-1,128*	-,637	-,936
Prosjek ocjena / Average grades	-,598*	-,787*	-,617
Sati učenja / Hours of learning	,145	,157	,060
PAT / PAS	-,550	-1,181*	-1,611*
Pretklinika/klinika / Preclinical/clinical	,745	,457	,779

* – statistička značajnost < 0,01 / statistical significance < 0,01; PAT/PAS – psihoaktivne tvari / psychoactive substances; B – beta koeficijent / beta coefficient

cijepljeni bili značajno mlađi (U=1403; p=0,0001) i češće zastupljeni u skupini pretkliničkog studija (χ= 16,362; p=0,0001).

Diskusija

Zastupljenost depresije, anksioznosti i stresa u ovom istraživanju odgovara vrijednostima koje su kod stu-

denata medicine opisane u metaanalizama učinjenim prije pandemije, a koje ukazuju na prosječnu prevalenciju od 27% odnosno 28% za depresiju,[3–5] te 30% za anksioznost.[6] Rizici koji su opisani u tim metaanalizama bili su mlađa dob, ženski spol i loša socijalna podrška,[3-6] koji su potvrđeni i u ovom istraživanju.

Međutim, prevalencija anksioznosti, depresivnosti i stresa može se jako mijenjati u pandemiji u pojedinim njenim fazama.[21] Istraživanje Romić i sur. među studentima medicine Sveučilišta u Zagrebu, provedeno u siječnju 2021., pokazuje značajno više vrijednosti depresivnosti i anksioznosti u odnosu na one koji su nađene u našem istraživanju. Stopa smrtnosti od bolesti COVID-19 u populaciji u tom periodu bila je značajno viša, cjepivo je netom postalo dostupno, a prikupljanju podataka je neposredno prethodio potres u području Banovine koji se jako osjetio i u Zagrebu, gdje je izazvao i materijalne štete. Stoga rezultati u ovoj studiji mogu biti dijelom odraz akutne reakcije na stres vezan uz potres.[15] U našem istraživanju u istoj populaciji osam mjeseci kasnije vrijednosti su usporedive s prepandemijskima[3-6], što govori u prilog prilagodbe studenata na okolnosti stresa. Moguće je da ovoj prilagodbi doprinosi i njihova profesionalna identifikacija s budućom ulogom liječnika. Znanja koja stječu o bolesti COVID-19 i preventivnim mjerama mogu biti povezana sa smanjenjem stresa.[22] U istraživanju provedenom u liječničkoj populaciji u ožujku i travnju 2020. u Hrvatskoj pokazalo se da, unatoč većoj izloženosti virusu, zabrinutost oko mentalnog zdravlja nije izražena u liječnika u odnosu na opću populaciju, niti je utvrđena lošija kvaliteta života. [23]

Tijekom pandemije učinjena istraživanja među studenima nemedicinskih studija pokazuju značajno više vrijednosti na ljestvicama depresivnosti, anksioznosti i stresa u odnosu na prepandemijske vrijednosti.[24,25] U istraživanju studenata riječkog sveučilišta koje je učinjeno tijekom trajanja pandemije zastupljenost depresivnosti iznosila je 51,6%.[24] U istraživanju s osječkog sveučilišta, također uz uporabu DASS-21, bilo je 50,8% studenata s depresijom, 50,9% s anksioznošću te 49,9% s povišenim stresom.[25] Viši postotci anksioznosti, depresivnosti i stresa dobiveni su početkom pandemije i u općoj populaciji Hrvatske.[26] Usporedivi su s ovim rezultatima i oni studentske populacije u Europi i u drugim zemljama svijeta.[27]

Malobrojne su studije koje su usporedile prepandemijske s pandemijskim vrijednostima depresivnosti, anksioznosti i stresa. Nalazi su različiti, u jednoj od njih došlo je do porasta anksioznosti i stresa, ali ne i depresije;[11] brazilska studija, koja je objavljena tek kao predtisak, ne nalazi promjene u odnosu na prepandemijsko vrijeme,[16] a studija Bolatova i sur. čak navodi poboljšanje mentalnog zdravlja.[17] Sva ova istraživanja mjerila su mentalno zdravlje u početnom valu pandemije pa je moguće da s navikavanjem na pandemijske uvjete dođe i do smanjenja vrijednosti i da se one približe onima prepandemijskim. Poznato je da navikavanje na situaciju smanjuje anksioznost.[21] Isto je vidljivo i usporedbom rezultata ove studije s rezultatima istraživanja Romić i sur. prikupljenim osam mjeseci ranije.[15] Moguće je da je nastava *online*, koju su studenti uglavnom i procjenjivali kao manje zahtjevnu, smanjila akademski stres studenata medicine koji je inače u većini istraživanja, pa i u ovom, povezan s više depresivnosti, anksioznosti i stresa.[10,24,28]

Akademski uspjeh mjeren kroz prosjek ocjena bio je jedan od najvažnijih prediktora depresije i anksioznosti, a pozitivno je značajno korelirao i sa stresom. Vrlo težak studij koji zahtjeva znatna odricanja uvijek je vezan uz nagradu u obliku akademskog uspjeha, a ako uspjeh izostaje dolazi do porasta anksioznosti, depresivnosti i stresa. Akademski uspjeh je bio jedan od prediktora depresivnosti i u istraživanju Bećirević i sur.[24] Ocjene su se pokazale povezanima s ovim ishodima i u drugim istraživanjima učinjenim prije i tijekom pandemije.[13,16,27,29] Moguće je da su oni s višim prosjekom ocjena predaniji samoedukaciji i imaju više znanja o bolesti COVID-19. Informiranost daje osjećaj sigurnosti i smanjuje anksioznost i stres.[10] Oni koji imaju niže ocjene možda imaju i niže samopoštovanje. Niži akademski prosjek ocjena i ranije je opisan kao rizik za depresiju u studentskoj populaciji,[30] a u studiju Bolatova i sur. u onih u kojih je tijekom pandemije došlo do pada u akademskom uspjehu jače se razvijala depresivnost i anksioznost.[17] Može se pretpostaviti da je mentalno zdravlje uvjet za uspjeh na studiju, kao i da uspjeh na studiju povećava samopouzdanje i dovodi do boljeg mentalnog zdravlja. Također je zabilježena niska, ali statistički značajna pozitivna korelacija prosječnog dnevnog broja sati učenja i simptoma anksioznosti, odnosno oni studenti koji u prosjeku više vremena dnevno utroše na učenje pokazuju izraženije simptome anksioznosti. Moguće je da osobe koje su anksioznije zbog svoje anksioznosti više uče jer se boje neuspjeha, kao i da duže učenje bez dovoljno odmora može dovesti do porasta anksioznosti.[10] Povišena anksioznost može pogoršavati koncentraciju te je za svladavanje gradiva potrebno više vremena.[7,10]

Rad od kuće zahtijeva bolju organiziranost i samodisciplinu kao i prilagodbu navika učenja.[31] U uvjetima slabije institucijske podrške može se očekivati da će se djevojke bolje snaći jer imaju razvijeniju samoregulaciju u učenju,[32] no to se nije pokazalo točnim. One su, naime, i u ovom istraživanju učinjenom u doba pandemije imale više vrijednosti na ljestvicama anksioznosti i stresa. Žene su inače sklonije depresivnosti kao i anksioznosti, a opisano je da i jače reagiraju na stres i više razvijaju poremećaje prilagodbe i posttraumatski stresni poremećaj.[10,33] Uzroci toga su višestruki,

a obuhvaćaju biološke te psihosocijalne i sociokulturalne čimbenike.[3-6] Više presječnih istraživanja ukazalo je na povišene vrijednosti depresivnosti, anksioznosti i stresa u studentica medicine.[13,14,34] Prospektivno istraživanje u Brazilu čak je našlo blago poboljšanje mentalnog zdravlja u skupini žena tijekom pandemije.[17] Međutim, šest studenata se nije izjasnilo po spolu pa je to moglo utjecati na rezultate koji su se ticali spolne raspodjele. Istraživanje Romić i sur. nije našlo razlike u spolnoj raspodjeli.[15]

Pokazalo se da studenti koji su u partnerskoj vezi imaju bolje mentalno zdravlje. Istraživanja ukazuju da su studenti koji su navodili da žive sami imali viši rizik za psihičke poteškoće tijekom pandemije jer je smanjenje kontakta na studiju dovelo do osjećaja izoliranosti i usamljenosti.[16] Usamljenost je i u prepandemijskim istraživanjima u studenata medicine rizični čimbenik za niz loših psiholoških ishoda pa i suicidalnost, depresiju i anksioznost.[30] Socijalna podrška koja je povezana s tim je li netko u vezi jedna je od najstabilnijih poveznica boljega mentalnog zdravlja.[12]

Ovo istraživanje je ukazalo da je uporaba psihoaktivnih tvari bila češća u studenata koji su bili depresivniji, anksiozniji i imali višu razinu stresa. Nije bilo specificirano o kojim se psihoaktivnim tvarima radi te ne možemo razlučiti radi li se o kanabisu, sedativima ili težim drogama. Rezultati, međutim, nisu ukazali na povezanost s uporabom alkohola i pušenjem, premda su ranije studije ukazale da je i njihova uporaba povezana s lošijim ishodima mentalnog zdravlja u populaciji studenata medicine.[35,36] Ovaj rezultat podupiru i druga istraživanja koja su proučavala povezanost konzumacije različitih psihoaktivnih tvari s pojavnošću depresije, anksioznosti i stresa kod studenata. Ona su utvrdila kako se pojavnost navedenih simptoma povećava u onih ispitanika koji konzumiraju psihoaktivne tvari.[35] Isti rezultati opisani su i vezano uz pandemiju u općoj populaciji. [22] Međutim, nije posve jasno koriste li ispitanici psihoaktivne tvari kako bi ublažili već postojeće psihičke tegobe ili je njihova konzumacija čimbenik koji dovodi do pojavnosti navedenih poteškoća. Većina autora se slaže kako je vjerojatno riječ o kombinaciji obaju čimbenika.[22,35,36]

Premda se tjelesna aktivnost smatra zaštićujućim čimbenikom,[25,37,38] u ovom istraživanju nije bilo povezanosti tjelesne aktivnosti s mentalnim zdravljem. Istraživanje među studentima zdravstvenih studija u Osijeku učinjeno u vrijeme pandemije također nije našlo ovu povezanost.[25] U doba pandemije tjelesna aktivnost više se koncentrira na pojedinačne aktivnosti u prirodi, a manje na grupne sportove te je socijalna komponenta koja pridonosi povoljnijim ishodima bavljenja tjelesnom aktivnošću vjerojatno bila manje izražena.

Ovo istraživanje je imalo za cilj ispitati i postoje li razlike između pretkliničkih i kliničkih godina u mentalnom zdravlju, no one nisu nađene. Ovo je u skladu s dijelom istraživanja koja također ne nalaze razlike,[8,39] ali prepandemijska istraživanja u kojima su uspoređivani studenti pretkliničkih i kliničkih godina studija medicine pokazuju različite rezultate.[7,9] Tijekom pandemije učinjena istraživanja kojima se uspoređuje razina simptoma anksioznosti kod studenata pretklinike i klinike pokazuju izraženije simptome anksioznosti kod studenata pretkliničkih godina studija.[34,40,41] U istraživanju Romić i sur. studenti prve godine imali su značajno više izražene simptome anksioznosti u odnosu na studente kasnijih godina studija.[15] U našem istraživanju studenti medicine prve godine su oni koji su zapravo tek upisali fakultet i još nisu suočeni sa stresorima specifičnim za studij, što je moglo utjecati na rezultat.

Zbog trenutne pandemije COVID-19 u istraživanje su bila uključena i pitanja o preboljenju i cijepljenju protiv COVID-19. Pokazalo se da se više ispitanika kliničkih godina studija cijepilo, što je i razumljivo jer sa stjecanjem kliničkog znanja raste i razumijevanje potrebe cijepljenja.[42] Usporedbom dobivenih odgovora sa simptomima depresivnosti, anksioznosti i stresa nije uočena statistički značajna razlika u izraženosti simptoma s obzirom na preboljenje i cijepljenje. Slični rezultati su vidljivi i u drugim istraživanjima koja su ispitivala povezanost preboljenja COVID-19 s mentalnim zdravljem studenata medicine i koja također ne nalaze razlike između studenata pretkliničkih i kliničkih godina studija.[38,43]

U našem istraživanju mjesto stanovanja nije bilo povezano s mjerama mentalnog zdravlja, premda u literaturi nalazimo različite podatke.[24]

Ograničenja istraživanja

Istraživanje je provedeno *online*, što je tijekom pandemije bila jedina mogućnost provedbe ovakvog istraživanja, no to je ujedno i njegovo glavno ograničenje. Naime, kod ovakvih istraživanja moguća je samoselekcija sudionika, odnosno istraživanju pristupaju oni sudionici koji su posebice zainteresirani za temu. Osim toga, uočeno je da neki ispitanici tijekom ovakvih ispitivanja odustanu ako se suoče s nejasnoćama. Ispitivanje je presječno te ne omogućava izvlačenje zaključaka o uzročno-posljedičnom odnosu. Ispitivanje depresivnosti i anksioznosti samoprocjenjujućim ljestvicama umjesto ljestvicama baziranim na kliničkom razgovoru može biti povezano s pristranošću u rezultatima jer ispitanici mogu biti skloni odgovarati na socijalno prihvatljiv način.[10,43] Ispitivanje je učinjeno u vrijeme kada je prisutan značajan stres oko ispita. Naime, u studentskoj populaciji postoje oscilacije u zastupljenosti psihičkih smetnji vezano uz akademske obveze na fakultetu.[21]

Podatci su prikupljeni na jednom medicinskom fakultetu te se ne mogu generalizirati na sve studente medicine u Hrvatskoj i studente medicine općenito.

Zaključci

Zaključno, studenti pretkliničkih i kliničkih godina studija ne razlikuju se značajno prema depresivnosti, anksioznosti i stresu, no u studentica su smetnje mentalnog zdravlja izraženije. Uspjeh na fakultetu, partnerski status i uporaba psihoaktivnih tvari povezani su s mentalnim zdravljem. Promjene u tijeku i načinu studiranja mogu imati dugotrajne i odgođene učinke na studente medicine. Stoga su potrebna istraživanja koja bi pratila mentalno zdravlje tijekom studija medicine kako bi studenti mogli pravovremeno potražiti pomoć.

LITERATURA

1. *Salari N, Hosseinian-Far A, Jalali R, Vaisi-Raygani A, Rasoulpoor S, Mohammadi M i sur.* Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. Glob Health. 2020;16:57.
2. *Bueno-Notivol J, Gracia-García P, Olaya B, Lasheras I, López-Antón R, Santabárbara J.* Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: A meta-analysis of community-based studies. Int J Clin Health Psychol. 2021;21(1):100196. doi: 10.1016/j.ijchp.2020.07.00.
3. *Rotenstein LS, Ramos MA, Torre M, Segal JB, Peluso MJ, Guille C i sur.* Prevalence of depression, depressive symptoms, and suicidal ideation among medical students: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2016;316:2214–36. doi: 10.1001/jama.2016.17324 4.
4. *Tam W, Lo K, Pacheco J.* Prevalence of depressive symptoms among medical students: overview of systematic reviews. Med Educ. 2019;53:345–54. doi: 10.1111/medu.13770 5.
5. *Puthran R, Zhang MW, Tam WW, Ho RC.* Prevalence of depression amongst medical students: a meta-analysis. Med Educ. 2016;50:456–68. doi: 10.1111/medu.12962.
6. *Quek TT, Tam WW, Tran BX, Zhang M, Zhang Z, Ho CS i sur.* The global prevalence of anxiety among medical students: a meta-analysis. Int J Environ Res Public Health. 2019;16:2735. doi: 10.3390/ijerph16152735.
7. *Fawzy M, Hamed SA.* Prevalence of psychological stress, depression and anxiety among medical students in Egypt. Psych Res. 2017;255:186–94.
8. *Karadag M, Nurcan Y.* Health behaviors in health sciences university students in Turkey. Soc Behav Personal. 2010;38:43–52.
9. *Iqbal S, Gupta S, Venkatarao E.* Stress, anxiety and depression among medical undergraduate students and their socio-demographic correlates. Indian J Med Res. 2015;141(3):354–7.
10. *Lasheras I, Gracia-García P, Lipnicki DM, Bueno-Notivol J, López-Antón R, de la Cámara C i sur.* Prevalence of anxiety in medical students during the COVID-19 pandemic: a rapid systematic review with meta-analysis. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(18):6603. doi: 10.3390/ijerph17186603.
11. *Saraswathi I, Saikarthik J, Kumar SK, Srinivasan KM, Ardhanaari M, Gunapriya R.* Impact of COVID-19 outbreak on the mental health status of undergraduate medical students in a COVID-19 treating medical college: a prospective longitudinal study. Peer J. 2020;8:e10164. doi: 10.7717/peerj.10164.
12. *Yin Y, Yang X, Gao L, Zhang S, Qi M, Zhang L i sur.* The association between social support, COVID-19 exposure, and medical students' mental health. Front Psychiatry. 2021;24:555893. doi:10.3389/fpsyt.2021.555893. eCollection 2021.
13. *Nakhostin-Ansari A, Sherafati A, Aghajani F, Khonji MS, Aghajani R, Shahmansouri N.* Depression and anxiety among Iranian medical students during COVID-19 pandemic. Iran J Psychiatry. 2020;15(3):228–35. doi: 10.18502/ijps.v15i3.3815.
14. *Moutinho IL, Maddalena NC, Roland RK, Lucchetti AL, Tibirica SH, Ezequiel OD i sur.* Depression, stress and anxiety in medical students: A cross – sectional comparison between students from different semsters. Rev Assoc Med Bras. 2017;63(1):21–8.
15. *Romic I, Silovski H, Mance M, Pavlek G, Petrovic I, Figl J i sur.* Psychological Effects of "Double Crisis" (COVID-19 Pandemic and Earthquakes) on Croatian Medical Students. Psychiatr Danub. 2021;33(Suppl 10):120–5.
16. *Pereira MB, Casagrande AV, Almeida BC, Neves BA, Pereira da Silva TCR, Miskulin FPC i sur.* Stability in mental health among medical students during COVID-19 quarantine: a 3-year prospective study. Preprints with the Lancet. Preprint 29 Jan 2021. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3761828 (pristupljeno 18. 1. 2022.).
17. *Bolatov AK, Seisembekov TZ, Askarova AZ, Baikanova RK, Smailova DS, Fabbro E.* Online-learning due to COVID-19 improved mental health among medical students. Med Sci Educ. 2020;31(1):183–92. doi: 10.1007/s40670-020-01165-y.
18. *Henry JD, Crawford JR.* The short-form version of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21): construct validity and normative data in a large non-clinical sample. Br J Clin Psychol. 2005;44:227–39. doi: 10.1348/014466505X29657.
19. *Lovibond SH, Lovibond PF.* Manual for the depression anxiety stress scales. 2. izd. Sydney: Psychology Foundation of Australia; 1995. doi.org/10.10 37/t01004-000.
20. *Ivezić E, Jakšić N, Jokić-Begić N, Surányi Z.* Validacija hrvatske adaptacije Ljestvice depresivnosti, anksioznosti i stresa – 21 (DASS – 21) u kliničkom uzroku. 18. Dani psihologije, Sveučilište Zadar, 24. – 26. svibnja 2012.
21. *Huckins JF, DaSilva AW, Wang W, Hedlund E, Rogers C, Nepal SK i sur.* Mental health and behavior of college students during the early phases of the COVID-19 pandemic: Longitudinal smartphone and ecological momentary assessment study. J Med Internet Res. 2020;22:e20185.
22. *Petzold MB, Bendau A, Plag J, Pyrkosch L, Mascarell Maricic L, Betzler F i sur.* Risk, resilience, psychological distress, and anxiety at the beginning of the COVID-19 pandemic in Germany. Brain Behav. 2020;10(9):e01745. doi: 10.1002/brb3.1745.
23. *Begić D, Lauri Korajlija A, Jokić-Begić N.* Psihičko zdravlje liječnika u Hrvatskoj za vrijeme pandemije COVID-19. Liječ Vjesn. 2020;142:189–98.
24. *Živčić-Bećirević I, Smojver-Ažić S, Martinac Dorčić T, Birovljević G.* Izvori stresa, depresivnost i akademsko funkcioniranje studenata za vrijeme pandemije COVID-19. Druš Istraž. 2021;30:291–312. https://doi.org/10.5559/di.30.2.06.
25. *Talapko J, Perić I, Vulić P, Pustijanac E, Jukić M, Bekić S i sur.* Mental health and physical activity in health-related university students during the COVID-19 pandemic. Healthcare (Basel). 2021;25:801. doi: 10.3390/healthcare9070801.
26. *Margetić B, Peraica T, Stojanović K, Ivanec D.* Predictors of emotional distress during the COVID-19 pandemic: a Croatian study. Pers Individ Dif. 2021;175:110691. doi: 10.1016/j.paid.2021.110691.

27. *Luo W, Zhong BL, Chiu HF.* Prevalence of depressive symptoms among Chinese university students amid the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. Epidemiol Psychiatr Sci. 2021;30:e31. doi:10.1017/S2045796021000202.
28. *Mirza AA, Baarimah H, Baig M, Mirza AA, Halawani MA, Beyari GM i sur.* Academic and non-academic life stressors and their impact on psychological wellbeing of medical students. AIMS Public Health. 2021;10:563–80. doi: 10.3934/publichealth.2021046.
29. *Pokhrel NB, Khadayat R, Tulachan P.* Depression, anxiety, and burnout among medical students and residents of a medical school in Nepal: a cross-sectional study. BMC Psychiatry. 2020;15:298. doi: 10.1186/s12888-020-02645-6.
30. *Miletic V, Lukovic JA, Ratkovic N, Aleksic D, Grgurevic A.* Demographic risk factors for suicide and depression among Serbian medical school students. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2015;50:633–8. doi: 10.1007/s00127-014-0950-9.
31. *Aristovnik A, Keržič D, Ravšelj D, Tomaževič N, Umek L.* Impacts of the COVID-19 pandemic on life of higher education students: A global perspective. Sustainability. 2020;12: 8438. https://doi.org/10.3390/su12208438.
32. *Virtanen P, Nevgi A.* Disciplinary and gender differences among higher education students in self-regulated learning strategies. Educ Psychol. 2010;30:323–47. https://doi.org/10.1080/01443411003606391.
33. *Liyanage S, Saqib K, Khan AF, Thobani TR, Tang WC, Chiarot CB i sur.* Prevalence of Anxiety in University Students during the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2021;19:62. doi: 10.3390/ijerph19010062.
34. *Perissotto T, Silva TCRPD, Miskulin FPC, Pereira MB, Neves BA, Almeida BC i sur.* Mental health in medical students during COVID-19 quarantine: a comprehensive analysis across year-classes. Clinics (Sao Paulo). 2021;76:e3007. doi: 10.6061/clinics/2021/e3007.
35. *Mancevska S, Bozinovska L, Tecce J, Pluncevik-Gligoroska J, Sivevska-Smilevska E.* Depression, anxiety and substance use in medical students in the Republic of Macedonia. Bratisl Lek Listy. 2008;109:568–72.
36. *Akvardar Y, Demiral Y, Ergor G, Ergor A.* Substance use among medical students and physicians in a medical school in Turkey. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2004;39:502–6.
37. *Zhang Y, Zhang H, Ma X, Di Q.* Mental health problems during the COVID-19 pandemics and the mitigation effects of exercise: A longitudinal study of college students in China. Int J Environ Res Public Health. 2020;17:3722. doi: 10.3390/ijerph17103722.
38. *Isaradisaikul SK, Thansuwonnont P, Sangthongluan P.* Impact of COVID-19 pandemic on happiness and stress: comparison of preclinical and clinical medical students. Korean J Med Educ. 2021;33:75–85. doi: 10.3946/kjme.2021.189.
39. *Fitzpatrick O, Biesma R, Conroy RM, McGarvey A.* Prevalence and relationship between burnout and depression in our future doctors: a cross-sectional study in a cohort of preclinical and clinical medical students in Ireland. Brit Med J Open. 2019;1;9(4):e023297. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023297.
40. *Rohilla J, Tak P, Jhanwar S, Hasan S, Gaykwad R, Yadav R i sur.* Health anxiety among medical students: A comparison between preclinical and clinical years of training. J Educ Health Promot. 2020;9:356. doi: 10.4103/jehp.jehp_491_20.
41. *Halperin SJ, Henderson MN, Prenner S, Grauer JN.* Prevalence of Anxiety and Depression Among Medical Students During the Covid-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study. J Med Educ Curric Dev. 2021;15:2382120521991150. doi: 10.1177/2382120521991150.
42. *Szmyd B, Bartoszek A, Karuga FF, Staniecka K, Błaszczyk M, Radek M.* Medical Students and SARS-CoV-2 Vaccination: Attitude and Behaviors. Vaccines (Basel). 2021;9(2):128. doi: 10.3390/vaccines9020128.
43. *Demetriou C, Ozer BU, Essau CA.* Self-Report Questionnaires. U: Cautin RL, Lilienfeld SO, ur. The Encyclopedia of Clinical Psychology. New York: John Wiley & Sons; 2015, str. 1–6.

Liječ Vjesn 2022;144:365–368
https://doi.org/10.26800/LV-144-11-12-2

Izvorni rad | Original article

Zadovoljstvo radom od kuće u pandemiji bolesti COVID-19

Satisfaction with working from home during COVID-19 pandemic

Roko Žaja[1]✉, Azra Huršidić Radulović[2]

[1] Škola narodnog zdravlja Andrija Štampar, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu
[2] Ordinacija medicine rada prim. dr. sc. Azra Huršidić Radulović

Deskriptori
ZADOVOLJSTVO POSLOM; RAD OD KUĆE; RADNO MJESTO – psihologija; COVID-19; PANDEMIJA; UPITNICI I ANKETE

SAŽETAK. Na početku pandemije bolesti COVID-19 drastično se povećao broj osoba koje su radile od kuće. Novi uvjeti rada nisu bili standardizirani, a radna učinkovitost ovisila je o mogućnosti odvajanja radnih od kućanskih i obiteljskih obveza. Iako nema čvrstih dokaza o negativnom utjecaju rada od kuće na zdravlje radnika u pandemiji, uočeno je da su žene bile umornije ili depresivnije od muškaraca, dok su muškarci bolje održavali balans između privatnog i radnog vremena. Cilj ovoga istraživanja bio je utvrditi zadovoljstvo hrvatskih radnika koji su započeli raditi od kuće na početku pandemije bolesti COVID-19 te ispitati povezanost zadovoljstva s dobi i spolom. Radi se o presječnom istraživanju, u koje su bila uključena 232 (121 muških i 111 ženskih) zaposlenika jedne telekomunikacijske tvrtke. Korišten je prigodni upitnik, koji je svaki sudionik ispunio jednom, odmah nakon isteka osam mjeseci rada od kuće. Većina (59,9%) sudionika bila je zadovoljna tijekom rada od kuće. Nije nađena razlika u zadovoljstvu između muškaraca i žena ($\chi^2(1)=1,179$, $P=0,278$) te mlađih i starijih sudionika ($U=6347,0$, $P=0,821$). Nezadovoljstvo sudionika bilo je povezano s duljim radom ($\chi^2(2)=14,015$, $P<0,001$), ometanjem ukućana u radu ($\chi^2(2)=14,601$, $P<0,001$) i nemogućnošću odvajanja privatnog od radnog vremena ($\chi^2(1)=28,917$, $P<0,001$). Značajno više muškaraca (79,3%) u odnosu na žene (67,6%) smatralo je da može odvojiti radno od privatnog vremena, $\chi^2(1)=4,139$, $P=0,042$. Većina (89,0%) sudionika htjela bi nastaviti raditi od kuće stalno (27,1%) ili povremeno (72,9%) nakon prestanka pandemije. Radnici koji nisu zadovoljni radom od kuće ili otežano odvajaju radno od privatnog vremena trebali bi unaprijediti kvalitetu prostora i sredstava za rad od kuće, uskladiti kućanske i obiteljske obveze s radnim obvezama ili razmotriti povratak na uobičajeno mjesto rada neovisno o dobi i spolu.

Descriptors
JOB SATISFACTION; TELEWORKING; WORKPLACE – psychology; COVID-19; PANDEMICS; SURVEYS AND QUESTIONNAIRES

SUMMARY. At the beginning of COVID-19 pandemic, the number of people who worked from home increased drastically. New working conditions were not standardized, and work efficiency depended on the possibility of separating work from household and family obligations. Although there is no solid evidence of the negative impact of remote work on the workers' health during the pandemic, it was observed that women were more tired or depressed than men, while men maintained a better balance between private and work time. The aim of this research was to determine the satisfaction of Croatian workers who started working from home at the beginning of COVID-19 pandemic, and to examine the relationship between satisfaction and age and gender. It is a cross-sectional study, in which 232 (121 male and 111 female) employees of a telecommunications company were involved. Each participant filled out a questionnaire once, immediately after eight months of working from home. The majority (59.9%) of the participants were satisfied while working from home. No difference in satisfaction was found between men and women ($\chi2(1)=1.179$, $P=0.278$) and younger and older participants ($U=6347.0$, $P=0.821$). Dissatisfaction of the participants was related to longer working hours ($\chi2(2)=14.015$, $P<0.001$), disturbance by household members ($\chi2(2)=14.601$, $P<0.001$) and inability to separate private from work time ($\chi2(1)= 28.917$, $P<0.001$). Significantly more men (79.3%) compared to women (67.6%) believed they could separate work from private time, ($\chi2(1)=4.139$, $P=0.042$). The majority (89.0%) of participants would like to continue working from home permanently (27.1%) or occasionally (72.9%) after the end of the pandemic. Workers who are not satisfied with remote work or find it difficult to separate work from private time should improve the quality of working environment in homes, harmonize household and family obligations with work obligations or consider returning to their usual place of work regardless of age and gender.

Većina radnika u Europskoj uniji, koji su započeli raditi od kuće u pandemiji bolesti COVID-19, prethodno nikada nisu radili od kuće.[1] Iako je početak pandemije bio obilježen većom[2] ili manjom[3] radnom učinkovitošću, većina radnika bila je zadovoljna radom od kuće[4], i to posebno oženjeni muškarci koji

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Roko Žaja, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-9539-7685
Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar", Rockefellerova ulica 4, 10000 Zagreb, e-pošta: roko.zaja@snz.hr

Primljeno 3. ožujka 2022., prihvaćeno 24. listopada 2022.

su radili do 40 sati tjedno, te osobe s prethodnim iskustvom rada od kuće[5]. Udane žene koje su radile od kuće više od 40 sati tjedno, žene koje su bile usamljene, brinule za djecu, ili se nisu bavile tjelesnom aktivnošću u pandemiji bile su umornije ili depresivnije u odnosu na žene koje su radile manje ili nisu radile od kuće.[5,6] Ipak, podatci o povezanosti rada od kuće i zdravlja radnika oskudni su, a razina dokaza povezanosti niska.[7] Stoga je cilj ovoga istraživanja bio utvrditi zadovoljstvo hrvatskih radnika koji su započeli raditi od kuće na početku pandemije bolesti COVID-19 te ispitati povezanost zadovoljstva s dobi i spolom.

Metode i sudionici

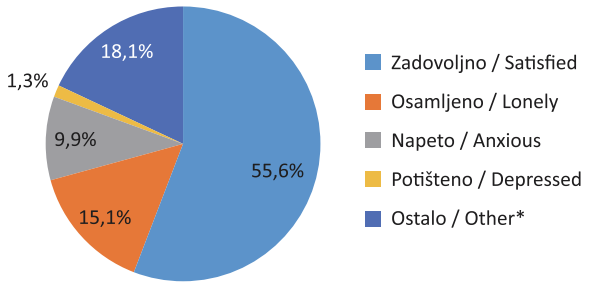
Radi se o presječnom anketnom istraživanju uvjeta rada i zadovoljstva u osoba koje su osam mjeseci radile od kuće u pandemiji bolesti COVID-19 – od ožujka do prosinca 2020. godine. U istraživanje su bila uključena 232 (121 muških i 111 ženskih) zaposlenika jedne telekomunikacijske tvrtke. Prosječna dob žena bila je 41,0 (IQR 33,0-46,0) godina, a muškaraca 40,0 (IQR 33,0-44,0) godina. Korišten je prigodni upitnik, koji smo kreirali pomoću programa *Microsoft Forms*® i distribuirali ga elektroničkom poštom svim zaposlenicima telekomunikacijske tvrtke, koji su započeli raditi od kuće u ožujku 2020. godine. Svaki sudionik ispunio je upitnik jednom, odmah nakon isteka osam mjeseci rada od kuće. Sudjelovanje u istraživanju bilo je dobrovoljno i anonimno. Upitnik je bio korišten po prvi put u ovome istraživanju. Sadrži najviše devet čestica, a konačan broj čestica određen je individualnim odabirom odgovora. Po jedna čestica odnosi se na zadovoljstvo, dob i spol sudionika, a najviše šest čestica na organizaciju rada. Čestica vezana uz zadovoljstvo je: „Kako se osjećate radeći od kuće?“, a mogući odgovori su: „zadovoljno“, „napeto“, „potišteno“, „osamljeno“ i „ostalo“. Na mjestu odgovora „ostalo“ postojala je mogućnost opisnog odgovora. Čestice vezane uz organizaciju rada su: „Možete li odvojiti radno vrijeme i vrijeme za privatni život?“, „Borave li ukućani u prostoru u kojem radite od kuće?“ i „Biste li htjeli nastaviti raditi od kuće nakon prestanka epidemije COVID-19?“, a mogući odgovori su: „da“ i „ne“. Sudionici čiji su ukućani boravili u prostoru za rad od kuće ponudili su odgovor i na česticu vezanu uz organizaciju rada: „Ometaju li Vas ukućani u radu od kuće?“. Mogući odgovori su: „da – cijelo vrijeme“, „da – povremeno“ i „ne“. Sudionici koji su izrazili želju za radom od kuće nakon prestanka epidemije COVID-19 ponudili su odgovor i na česticu vezanu uz organizaciju rada: „Kako biste tada htjeli raditi?“. Mogući odgovori su: „stalno“, „povremeno – u turnusima u trajanju od jednog do dva tjedna“ i „povremeno – od jednog do tri dana u tjednu“. Posljednja čestica vezana uz organizaciju rada jest: „Radite li dulje u odnosu na vrijeme kada niste radili od kuće?“, a mogući odgovori su: „da“, „ne – radim kraće“, „ne – jednako dugo radim“.

Prikupljeni podatci analizirani su metodama deskriptivne statistike. U obradi podataka o zadovoljstvu zadovoljnima su smatrani sudionici koji su odabrali odgovore „zadovoljno“ i „ostalo“ – ako su opisno izrazili zadovoljstvo. Nezadovoljnim sudionicima smatrani su oni koji su odabrali odgovore „napeto“, „potišteno“, „osamljeno“ i „ostalo“ – ako su opisno izrazili nezadovoljstvo. U analizi razlika između kategorijskih varijabla korišten je χ-kvadrat test. U analizi razlika između kontinuiranih varijabla korišten je Mann-Whitneyev *U*-test i Kruskal-Wallisov *H*-test. Rezultate smo smatrali značajnima kada je P bio manji od 0,05. Prikupljeni podatci obrađeni su pomoću programa *IBM SPSS Statistics* za *Windows*, verzija 25.0 (*IBM Corp.*, Armonk, NY, USA).

Sudionici su dali pristanak za korištenje odgovora u istraživanju odabirom „Slažem se“ na kraju upitnika. Istraživanje je provedeno sukladno važećim i primjenljivim smjernicama čiji je cilj osigurati pravilno provođenje postupaka i sigurnost osoba koje su sudjelovale u ovome istraživanju, uključujući Helsinšku deklaraciju. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (urudžbeni broj: 380-59-10106-21-111/200, klasa: 641-01/21-02/01).

Rezultati

Na slici 1 prikazani su podatci o zadovoljstvu sudionika tijekom rada od kuće. Na čestici „Možete li odvojiti radno vrijeme i vrijeme za privatni život?“ 73,7% sudionika odabralo je odgovor „da“, i to značajno više muškaraca (79,3%) u odnosu na žene (67,6%), $\chi^2(1)=4,139$, P=0,042. Podatci o duljini rada sudionika prikazani su na slici 2. U većine (70,7%) sudionika ukućani su boravili u prostoru za rad od kuće cijelo vrijeme ili povremeno (70,7%), te su ih većinom (70,7%) ometali. Na čestici „Biste li htjeli nastaviti ra-



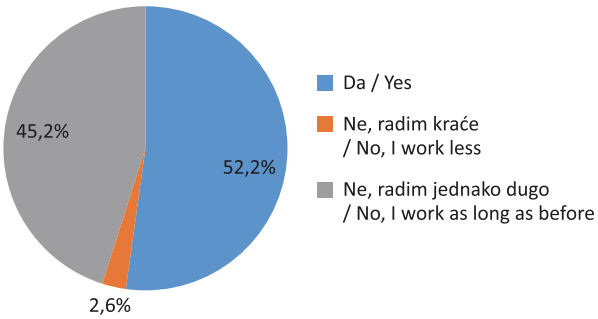
*izolirano, osamljeno, neprirodno, neobično, nekoncentrirano, zbunjeno, ponekad nervozno, „kao u zatvoru“, prezadovoljno, OK, dobro / isolated, lonely, unnatural, unusual, unfocused, confused, sometimes nervous, „as in prison“, overly satisfied, OK, good

Slika 1. Odgovori sudionika (N=232) na čestici „Kako se osjećate radeći od kuće?“

Figure 1. Answers of participants (N=232) in the item "How do you feel while working from home?"

diti od kuće nakon prestanka epidemije COVID-19?" 89,0% sudionika odabralo je odgovor „da", od kojih bi 52,4% htjelo raditi povremeno – od jednog do tri dana u tjednu, 27,1% stalno te 20,5% povremeno – u turnusima u trajanju od jednog do dva tjedna. U tablici 1 prikazana je razlika u uvjetima rada između sudionika koji su bili (58,6%) i koji nisu bili zadovoljni (41,4%) tijekom rada od kuće.

Nije nađena razlika u: zadovoljstvu tijekom rada od kuće između muškaraca (62,0% zadovoljnih) i žena (55,0% zadovoljnih), $\chi^2(1)=1,179$, P=0,278; duljini rada između muškaraca (45,5% radilo je dulje, 50,4% radilo je jednako dugo, 4,1% radilo je kraće) i žena (59,5% radilo je dulje, 39,6% radilo je jednako dugo, 0,9% radilo je kraće), $\chi^2(2)=5,803$, P=0,056; ometanju u radu od kuće između muškaraca (2,4% cijelo radno vrijeme, 71,4% povremeno, 26,2% nije ometano) i žena (2,5% cijelo radno vrijeme, 65,0% povremeno, 32,5% nije ometano), $\chi^2(2)=0,934$, P=0,699; želji za budućim radom od kuće između muškaraca (71,9% želi, 28,1% ne želi) i žena (71,2% želi, 28,8% ne želi), $\chi^2(1)=0,015$, P=0,902.



Slika 2. Odgovori sudionika (N=232) na česticu „Radite li dulje u odnosu na vrijeme kada niste radili od kuće?"
Figure 2. Answers of participants (N=232) in the item „Do you work longer while working from home compared to before?"

Nije nađena razlika u dobi između sudionika: koji su bili zadovoljni (40,5, IQR 32,3-46,0 godina) i nisu bili zadovoljni (39,0, IQR 34,0-44,0 godina) tijekom rada od kuće, U=6347,0, P=0,821; koji su mogli (40,0, IQR 32,0-45,0 godina) i nisu mogli (41,0, IQR 35,0-45,0 godina) odvojiti radno vrijeme i vrijeme za privatni život, U=4742,0, P=0,383; koji su radili dulje (41,0, IQR 34,0-45,0 godina), jednako dugo (39,0, IQR 30,5-45,0 godina) ili kraće (37,0, IQR 32,5-48,5 godina), H(2)=2,240, P=0,326; koji su bili ometani cijelo radno vrijeme (41,0, IQR 40,3-44,8 godina), povremeno (41,0, IQR 35,0-45,8 godina) ili nisu bili ometani (39,5, IQR 31,3-46,0 godina), H(2)=2,240, P=0,326; koji su željeli (40,0, IQR 34,0-45,0 godina) i nisu željeli (39,0, IQR 32,8-46,0 godina) nastaviti raditi od kuće nakon prestanka epidemije COVID-19, U=5430,0, P=0,974.

Rasprava

Hrvatski radnici u sektoru informacija i komunikacija većinom su se osjećali zadovoljno na početku rada od kuće u pandemiji, te bi većinom htjeli povremeno

Tablica 1. Uvjeti rada u sudionika koji su bili zadovoljni (N=136) i nisu bili zadovoljni (N=96) tijekom rada od kuće
Table 1. Working conditions of participants who were (N=136) and were not satisfied (N=96) while working from home

		Zadovoljni / Satisfied N=136	Nisu zadovoljni / Not satisfied N=96	χ^2	Stupnjevi slobode / Degrees of freedom	P
Mogućnost odvajanja radnog od privatnog vremena / Possibility of separating working and private time	Da / Yes	86,8%	55,2%	28,917	1	<0,001
	Ne / No	13,2%	44,8%			
Ometanje ukućana u radu / Disruption by household members in work	Cijelo vrijeme / All the time	0,0%	5,4%	14,601	2	<0,001
	Povremeno / Occasionally	60,0%	78,4%			
	Ne / No	40,0%	16,2%			
Duljina rada u odnosu na vrijeme prije rada od kuće / Working time compared to time before working from home	Dulje / Longer	41,9%	66,7%	14,015	2	<0,001
	Jednako dugo / Equal	54,4%	32,3%			
	Kraće / Shorter	3,7%	1,0%			
Želja za budućim radom od kuće / Willingness to work from home in the future	Da / Yes	89,0%	46,9%	48,991	1	<0,001
	Ne / No	11,0%	53,1%			

raditi od kuće nakon prestanka pandemije. Zadovoljni sudionici radili su kraće od nezadovoljnih, a ukućani su ih manje ometali. Sudionice našega istraživanja teže su odvajale radno od privatnog vremena u odnosu na muškarce neovisno o dobi, što je najvjerojatnije povezano s opterećenošću većine žena u Hrvatskoj kućanskim i obiteljskim obvezama.[8] Iako je nađeno da je nezadovoljstvo sudionika bilo povezano s otežanim odvajanjem radnog od privatnog vremena, nismo uočili razliku između žena i muškaraca u zadovoljstvu ili želji za nastavkom rada od kuće nakon pandemije.

Radnici koji nisu zadovoljni radom od kuće, osjećaju se usamljeno ili napeto, ili otežano odvajaju radno od privatnog vremena trebali bi unaprijediti kvalitetu prostora i sredstava za rad od kuće ili vratiti se na uobičajeno mjesto rada neovisno o dobi i spolu.

LITERATURA

1. *European Commission.* Policy brief – COVID and telework [Internet]. Dostupno na: https://ec.europa.eu/jrc/sites/default/files/jrc120945_policy_brief_-_covid_and_telework_final.pdf. Pristupljeno 5. listopada 2022.
2. Teleworking in the COVID-19 pandemic trends and prospects [Internet]. OECD. Dostupno na: https://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/teleworking-in-the-covid-19-pandemic-trends-and-prospects-72a416b6/. Pristupljeno 5. listopada 2022.
3. *Weitzer J, Papantoniou K, Seidel S, Klösch G, Caniglia G, Laubichler M i sur.* Working from home, quality of life, and perceived productivity during the first 50-day COVID-19 mitigation measures in Austria: a cross-sectional study. Int Arch Occup Environ Health. 2021;94(8):1823–37. doi:10.1007/s00420-021-01692-0.
4. *Ahmadi F, Zandi S, Cetrez ÖA, Akhavan S.* Job satisfaction and challenges of working from home during the COVID-19 pandemic: A study in a Swedish academic setting. Work. 2022;71(2):357–70. doi:10.3233/WOR-210442.
5. *Zalat M, Bolbol S.* Telework benefits and associated health problems during the long COVID-19 era. Work. 2022;71(2):371–8. doi:10.3233/WOR-210691.
6. *Burn E, Tattarini G, Williams I, Lombi L, Gale NK.* Women's Experience of Depressive Symptoms While Working From Home During the COVID-19 Pandemic: Evidence From an International Web Survey. Front Sociol. 2022;7:763088. doi:10.3389/fsoc.2022.763088.
7. *Lunde LK, Fløvik L, Christensen JO, Johannessen HA, Finne LB, Jørgensen IL i sur.* Correction: The relationship between telework from home and employee health: a systematic review. BMC Public Health. 2022;22(1):935. doi:10.1186/s12889-022-13334-2.
8. *Leinert Novosel S.* Društveni položaj žena u Republici Hrvatskoj: žena i obitelj (1999.–2016.). Politička misao. 2018;55(1):53–72.

Liječ Vjesn 2022;144:369–373
https://doi.org/10.26800/LV-144-11-12-3

Izvorni rad | Original article

Utjecaj pandemije COVID-19 na djelatnost Klinike za stomatologiju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb

Impact of COVID-19 pandemic on the activities of Dental Clinic of University Hospital Center Zagreb

Božana Lončar Brzak[1,4,5], Željko Verzak[2,4,5], Ivana Škrinjar[1,3,4,5], Vlaho Brailo[1,3,4,5], Ana Andabak Rogulj[1,3,4,5], Zoran Karlović[4,6], Danica Vidović Juras[1,3,4,5]✉

[1] Zavod za oralnu medicinu, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[2] Klinički zavod za dječju i preventivnu stomatologiju, Klinika za stomatologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb
[3] Klinički zavod za bolesti usta, Klinika za stomatologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb
[4] Hrvatsko društvo za hospitalnu stomatologiju/stomatologiju posebne skrbi Hrvatskoga liječničkoga zbora
[5] Hrvatsko društvo za oralnu medicinu i patologiju Hrvatskoga liječničkoga zbora
[6] Klinički zavod za endodonciju i restaurativnu stomatologiju, Klinika za stomatologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

Deskriptori
STOMATOLOŠKE KLINIKE – organizacija, statistički podatci; STOMATOLOŠKA SKRB – statistički podatci; COVID-19 – epidemiologija; PANDEMIJA; AEROSOLI; KONTROLA INFEKCIJE U STOMATOLOŠKIM ORDINACIJAMA; ORALNA KIRURGIJA; VAĐENJE ZUBA

SAŽETAK. *Ciljevi:* Cilj ovog istraživanja bio je prikazati utjecaj pandemije na promjene u smjernicama za klinički rad te na broj pacijenata Klinike za stomatologiju Kliničkoga bolničkog centra (KBC) Zagreb u razdoblju normalnog rada prije pandemije te kroz sljedeće godine. *Metode:* Iz baze podataka Bolničkoga informacijskog sustava KBC-a Zagreb retrospektivno su prikupljeni podatci o ukupnom broju slučajeva na Klinici za stomatologiju u pojedinom razdoblju te o ukupnom broju slučajeva na pojedinim zavodima, u razdoblju od 1. siječnja do 11. studenog u kalendarskim godinama 2018., 2019., 2020. i 2021. *Rezultati:* Kroz pandemijsko razdoblje najznatniji pad broja pacijenata u većini organizacijskih jedinica evidentan je 2020. godine u odnosu na 2018. godinu. Zabilježeno smanjenje broja pacijenata u 2020. u odnosu na 2018. iznosio od 30,27%, dok je 2021. u odnosu na 2018. broj pacijenata bio manji za 9,73%. Klinički zavod za oralnu kirurgiju i Klinički zavod za ortodonciju imali su gotovo nepromijenjen broj pacijenata u 2020. godini u odnosu na 2018. godinu, a u 2021. godini je u odnosu na 2018. godinu zabilježeno povećanje broja pacijenata. Stomatološka ambulanta Rebro i Jednodnevna kirurgija Klinike za stomatologiju također su zabilježile porast broja pacijenata. Te su jedinice Klinike za stomatologiju u vrijeme epidemioloških preporuka o uvođenju hladnog pogona odrađivale i ostale, manje hitne dijagnoze koje bi odgađanjem dovele do loših posljedica. Za vrijeme kolektivnoga godišnjeg odmora svih ostalih organizacijskih jedinica Klinike za stomatologiju ove jedinice preuzimaju na sebe pružanje svih potrebnih usluga Klinike za stomatologiju. *Zaključak:* Pandemija COVID-19 dovela je do smanjenja broja pacijenata na razini Klinike za stomatologiju. Nemogućnost pravovremenog liječenja zuba dovela je do povećane potrebe za ekstrakcijama te do povećanja broja pacijenata na Zavodu za oralnu kirurgiju. U 2021. godini bilježi se veći ili manji porast broja pacijenata na pojedinim zavodima, koji međutim, u promatranom razdoblju još nije dostigao brojeve iz 2018. godine. U idućim mjesecima očekuje se daljnje povećanje broja pacijenata i elektivnih stomatoloških zahvata.

Descriptors
DENTAL CLINICS – organization and administration, statistics and numerical data; DENTAL CARE – statistics and numerical data; COVID-19 – epidemiology; PANDEMICS; AEROSOLS; INFECTION CONTROL, DENTAL; ORAL SURGERY; TOOTH EXTRACTION

SUMMARY. *Aim:* The aim of this study was to show the impact of the pandemic on changes in guidelines for clinical work and the number of patients of the Clinic of Dentistry, University Hospital Centre (UHC) Zagreb, in the period of normal work before the pandemic and in subsequent years. *Methods:* From the data base of the hospital information system of UHC Zagreb data were retrospectively collected on the total number of cases at the Clinic of Dentistry in each period and the total number of cases at individual departments, for the period from January 1 to November 11, in 2018, 2019, 2020 and 2021. *Results:* During the pandemic period the most significant decrease in the number of patients in majority of organizational units was evident in 2020 compared to 2018, when a decrease in the number of patients of 30.27% was recorded, while in 2021, compared to 2018, the number of patients decreased by 9.73 %. The Department of Oral Surgery and the Department of Orthodontics had an almost unchanged number of patients in 2020 compared to 2018, while in 2021, compared to 2018, there was an increase in the number of patients. Rebro Dental Clinic and One-day surgery also recorded an increase in the number of patients. At the time of the epidemiological recommendations on the introduction of cold drive, these units of the Dental Clinic also treated other, less urgent diagnoses that would lead to bad consequences if delayed. During the collective annual leave of all other organizational units of the Dental Clinic, these units take over the provision of all necessary services of the Dental Clinic. *Conclusion:* COVID-19 pandemic has led to a reduction in the number of patients at the level of the Dental Clinic. The inability to treat teeth in a timely manner resulted in increased need for extractions and an increase in the number of patients at the Department of Oral Surgery. In 2021 there was a greater or lesser increase in the number of patients in individual departments, which, however, in the observed period has not yet reached the numbers from 2018. In the coming months, a further increase in the number of patients and elective dental procedures is expected.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Danica Vidović Juras,
https://orcid.org/0000-0001-7391-6114
Zavod za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,
Klinički zavod za bolesti usta Klinike za stomatologiju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb, Gundulićeva 5, 10000 Zagreb; e-pošta: dvjuras@gmail.com

Primljeno 10. travnja 2022.,
prihvaćeno 14. listopada 2022.

U prosincu 2019. godine u Wuhanu u Kini započeo je val visoko zarazne respiratorne bolesti i ubrzo se proširio svijetom. Pandemija COVID-19 proglašena je u ožujku 2020. godine na svjetskoj razini. S ciljem sprječavanja širenja zaraze te uslijed povećanih zahtjeva za zbrinjavanje oboljelih došlo je do reorganizacije zdravstvene skrbi, promjene uobičajenog opsega zdravstvene djelatnosti i uvođenja dodatnih mjera zaštite.

Virus SARS-CoV-2, uzročnik COVID-19, širi se bliskim kontaktom od zaražene osobe na minimalnoj udaljenosti[1–3] te izaziva različitu kliničku sliku, od blagih simptoma do akutnoga respiratornog distresa[1,4]. Podatci iz relevantne literature navode da slina zaraženih sadrži visoko opterećenje virusom SARS-CoV-2,[5,6] da je moguće da se virus izlučuje iz slinovnica,[6] a što omogućuje širenje aerosolom.[7] Poznato je da virus pokazuje afinitet za receptore angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) koji se nalaze u respiratornom traktu i u epitelu izvodnih kanala slinovnica.[8,9] Virus SARS-CoV-2 može preživjeti u aerosolu do tri sata, s poluvremenom života od 1,5 h.[10] S obzirom na to da se stomatološki zahvati izvode u neposrednom kontaktu sa slinom i krvi i da se pritom generira aerosol, doktori dentalne medicine su pod većim rizikom od zaraze.[11–13] Iako je Svjetska zdravstvena organizacija objavila da su oralni kirurzi najviše ugroženi među zdravstvenim djelatnicima,[14] uzevši u obzir širenje virusa SARS-CoV-2 oralnom i nazalnom kapljičnom sekrecijom i aerosolom, to isto vrijedi i za ostale grane dentalne medicine. Nakon proglašenja pandemije mnoge privatne i javne ordinacije dentalne medicine smanjile su opseg posla i primale samo hitne slučajeve. Razdoblje potpunog zatvaranja u Hrvatskoj trajalo je od 16. ožujka do 4. svibnja 2020., no i nakon otvaranja radilo se smanjenim kapacitetom, zbog smanjenja rizika od širenja bolesti, ali i zbog opterećenja zdravstvenog sustava novouvedenim preventivnim mjerama. Ubrzo nakon proglašenja pandemije pojavile su se brojne preporuke s ciljem smanjenja rizika od prijenosa infekcije u stomatološkim ordinacijama, koje su se temeljile na prethodnim opažanjima o stvaranju aerosola u dentalnoj medicini objavljenima nakon pojave SARS-a.[15–17] Među ostalim, te preporuke uključivale su odgodu elektivnih zahvata, preoperativno ispiranje usta antiseptikom, prozračivanje prostora i filtraciju zraka, izolaciju radnog polja koferdamom kada je to moguće, atraumatsku restaurativnu tehniku, ručno uklanjanje zubnih naslaga, primjenu jednokratne zaštitne opreme itd.[15] Također, prije ulaska u ordinaciju pacijenti su ispunjavali upitnik radi otkrivanja potencijalne izloženosti koronavirusu te im se mjerila temperatura beskontaktnim termometrom.[15] Naime, rani rezultati iz literature upućivali su na to da je kod 88% pacijenata pozitivnih na COVID-19 tjelesna temperatura viša od 37,5°C.[18] Da bi se smanjila koncentracija virusa u slini, prije svih zahvata preporučeno je preoperativno ispiranje usne šupljine antiseptikom s oksidativnim djelovanjem, i to 0,5–1% povidon-jodidom ili 1-postotnim otopinama na bazi hidrogen-peroksida tijekom barem 30 sekundi.[19] Prema smjernicama Nacionalnog povjerenstva za zdravlje Republike Kine, izdanima 2020. godine, isprva se vjerovalo da antiseptici na bazi klorheksidina ne smanjuju broj SARS-CoV-2 virusa u slini[20] te su povidon-jodid i otopine na bazi hidrogen-peroksida bile najčešće preporučivani oralni antiseptici, iako su kasniji rezultati u preporuke uključili i 0,2% klorheksidin i 2% *Listerine*®.[15]

Literaturni podatci pokazali su da se mikrobne čestice mogu širiti aerosolom tijekom stomatoloških zahvata na udaljenost od 200 cm od operatera.[21] Prvotne preporuke za smanjenje stvaranja bioaerosola u dentalnoj medicini uključivale su i ograničenu upotrebu nastavaka s visokim brojem okretaja („turbina"), zbog mogućnosti raspršivanja infektivnih čestica.[15,17,22] Sustavni pregled kapljičnog širenja i nastanka aerosola prilikom stomatoloških zahvata pokazao je različite razine kontaminacije uslijed različitih stomatoloških postupaka, pa se tako pokazalo da npr. jednostavne ekstrakcije zuba i primjena nasadnika s niskim brojem okretaja dovode do umjerene kontaminacije, dok ekstrakcije uz primjenu motoriziranih nasadnika, korištenje ultrazvučnih nastavaka i turbina uzrokuju visoku kontaminaciju.[23] Savjetovano je i izbjegavanje intraoralnih rendgenskih snimaka[15] zbog mogućeg poticanja refleksa povraćanja i kašljanja, što bi omogućilo širenje infekcije, te je preporučeno da se umjesto njih snimaju panoramske rendgenske slike ili kompjutorska 3D-tomografija (CBCT).[19,24]

U ordinacijama i čekaonicama bez prozora nužna je primjena aparata za pročišćavanje zraka. Mnoge smjernice preporučuju korištenje usisnih čistača, HEPA-filtera za zrak u prostoriji i UV-svjetla kako bi se smanjila kontaminacija bioaerosolom i omogućila neprekidna izmjena zraka.[25,26]

Cilj ovog istraživanja bio je prikazati utjecaj pandemije na promjene u smjernicama za klinički rad te na broj pacijenata Klinike za stomatologiju KBC-a Zagreb usporedbom razdoblja normalnog rada prije pandemije te sljedećih godina nakon proglašenja pandemije.

Metode

Iz baze podataka Bolničkoga informacijskog sustava (BIS-a) KBC-a Zagreb retrospektivno su prikupljeni podatci za razdoblje od 1. siječnja do 11. studenoga u kalendarskim godinama 2018., 2019., 2020. i 2021. Izdvojeni su podatci o ukupnom broju slučajeva u pojedinom razdoblju na Klinici za stomatologiju KBC-a Zagreb te na pojedinim zavodima. Podatci su uneseni u računalni program *MedCalc 19.7.2* (*MedCalc Software*, Ostende, Belgija) i analizirani deskriptivnom statistikom.

Tablica 1. Broj slučajeva na razini Klinike za stomatologiju i na pojedinim zavodima
Table 1. Number of cases at the level of Dental Clinic and at individual departments

	2018.	2019.	2020.	2021.	2018./2020.	2018./2021.
Ukupan broj slučajeva/pacijenata na Klinici za stomatologiju / Total number of cases / patients at Dental Clinic	84,388	87,688	58,845	76,178	–30,27%	–9,73%
Klinički zavod za bolesti zubi / Clinical Department of Dental Diseases	17,510	16,413	9,715	13,022	–25,64%	–25,63%
Klinički zavod za bolesti usta / Clinical Department of Oral Medicine	4,247	4,153	2,425	3,190	–42,90%	–24,89%
Klinički zavod za dječju i preventivnu stomatologiju / Clinical Department of Pediatric and Preventive Dentistry	11,322	11,696	7,578	9,446	–33,07%	–16,57%
Klinički zavod za oralnu kirurgiju / Clinical Department of Oral Surgery	12,145	13,298	12,089	16,665	–0,47%	**37,21%**
Klinički zavod za ortodonciju / Clinical Department of Orthodontics	3,653	3,880	3,115	4,083	–14,73%	**11,77%**
Klinički zavod za parodontologiju / Clinical Department of Periodontology	8,313	8,868	4,809	6,555	–42,15%	–21,15%
Klinički zavod za obiteljsku stomatologiju / Clinical Department of Family Dentistry	2,563	2,885	1,728	1,802	–32,58%	–29,7%
Klinički zavod za stomatološku protetiku / Clinical Department of Dental Prosthetics	11,655	11,580	5,224	5,387	–55,18%	–53,78%
Stomatološka ambulanta Rebro / Rebro Dental Clinic	2,151	3,141	3,691	5,279	**71,59%**	**145,42%**
Jednodnevna kirurgija Klinike za stomatologiju / One-day surgery at Dental Clinic	71	72	79	115	**11,26%**	**61,97%**
RTS – RTG kabinet / RTS – X-ray cabinet	10,756	11,701	8,392	10,634	–21,98%	–1,14%

Rezultati

U tablici 1. prikazan je broj slučajeva na razini cijele Klinike za stomatologiju KBC-a Zagreb i na pojedinim zavodima u razdoblju od 1. siječnja do 11. studenog 2018. – 2021. godine. Kroz pandemijsko razdoblje najznatniji pad broja pacijenata u većini organizacijskih jedinica evidentan je 2020. godine u odnosu na 2018. godinu. Godine 2020. zabilježeno je smanjenje broja pacijenata od 30,27%, dok je 2021. u odnosu na 2018. taj pad manje izražen i iznosi nešto manje od 10% (9,73%).

Rasprava

Cilj ovog istraživanja bio je prikazati promjene nastale u radu Klinike za stomatologiju uslijed uvođenja preporuka za smanjenje rizika od infekcije koronavirusom za vrijeme stomatoloških zahvata te analizirati promjenu u broju pacijenata na različitim zavodima kroz razdoblje prije i nakon proglašenja pandemije. Ubrzo nakon odluke o potpunom zatvaranju Zagreb je pogodio i razoran potres (22. ožujka 2020.) koji je osobito pogodio središte grada, gdje je i lokacija gotovo svih ambulanti Klinike za stomatologiju. Zbog sanacije oštećenja na zgradi Stomatološkog fakulteta pojedini zavodi nekoliko tjedana nisu mogli koristiti vlastite prostore. Smatramo da duljina tog razdoblja nije presudna za smanjenje broja pacijenta, no strah od odlaska u centar grada moguće je bitnije doprinio – nažalost ne može se potkrijepiti podatcima. Na Klinici za stomatologiju primali su se svi bolesnici koji su zatražili pomoć. Pritom se strogo vodila briga o poštivanju aktualnih epidemioloških uvjeta, a što je rezultiralo činjenicom da se niti u kojem trenutku usluge Klinike nisu svele samo na hitne postupke. Nepredvidivost ishoda COVID-19 vjerojatno je rezultirala pojačanim oprezom bolesnika i traženjem samo neodgodivih usluga. Podatci pokazuju da je ukupan broj slučajeva Klinike u 2020. godini u odnosu na 2018. godinu bio niži za više od 30%. Ukupan broj pacijenata u 2021. godini u odnosu na 2018. bio je niži za 9,73% u odnosu na 2018., a što govori u prilog prilagodbi „novom normalnom“ i tendenciji oporavka učinkovitosti.

Najveći pad broja pacijenata zabilježen je na Kliničkom zavodu za stomatološku protetiku, što se može objasniti time što je protetska rehabilitacija uglavnom elektivan zahvat te su pacijenti samoinicijativno ili prema dogovoru odgodili zahvate za razdoblje nakon pandemije. Na Zavodu za bolesti zubi, Kliničkom zavodu za obiteljsku stomatologiju, Kliničkom zavodu za parodontologiju i Kliničkom zavodu za dječju i preventivnu stomatologiju također je došlo do smanjenja broja pacijenata. S obzirom na to da liječenje na ovim zavodima generira aerosol, a što omogućuje širenje respiratornih infekcija, ovakav tijek događaja bio je poželjan. Međutim, pretpostavljamo da pacijenti nisu samoinicijativno prestali dolaziti zato jer su bili toliko dobro informirani, već zbog drugih razloga o kojima

možemo samo nagađati (odgađanje „odgodivih" zahvata od strane pacijenata, nemogućnost dobivanja uputnica od primarnih stomatologa za specijalističko liječenje ili neki drugi razlozi). Na Kliničkom zavodu za bolesti usta također je primijećen pad broja pacijenata, što se može objasniti dobnom strukturom pacijenata. Naime, pacijenti ovog zavoda većinom pripadaju starijoj populaciji koja je od početka pandemije bila pod velikim rizikom lošeg ishoda uslijed zaraze te su pacijenti odgađali sve preglede koji nisu bili neodgodivi. Na svim zavodima koji su imali pad broja pacijenata u 2020. godini, u 2021. godini bilježi se veći ili manji porast broja pacijenata, koji međutim, u promatranom razdoblju još nije dostigao brojeve iz 2018. godine. U 2021. godini cjepivo protiv koronavirusa postalo je dostupno te je počelo cijepljenje zdravstvenih djelatnika i opće populacije. Procijepljenost djelatnika Klinike za stomatologiju iznosi visokih 89,15% (interni podatci). Do 12. studenoga 2021. godine 45,7% populacije u Hrvatskoj primilo je obje doze cjepiva, dok je njih 50% primilo barem jednu dozu[27], što je vjerojatno pridonijelo češćim odlascima na rutinske stomatološke zahvate, iako dio pacijenata još uvijek odgađa zahvate koji nisu hitni ili teško dolaze do izabranog stomatologa koji bi ih uputio specijalistu.

Klinički zavod za oralnu kirurgiju i Klinički zavod za ortodonciju imali su gotovo nepromijenjen broj pacijenata u 2020. godini u odnosu na 2018. godinu, dok je u 2021. godini u odnosu na 2018. godinu zabilježeno povećanje broja pacijenata. Broj oralnokirurških zahvata nije padao u 2020. jer su ti zahvati većinom hitni te nisu bili odgodivi. U 2021. godini privatne i javne ordinacije dentalne medicine i dalje su radile smanjenim kapacitetom, a Klinički zavod za oralnu kirurgiju imao je povećani priljev pacijenata. Moguće je da je povećan broj ekstrakcija zuba posljedica izostanka pravovremenog liječenja zuba u prethodnoj godini jer pacijenti nisu bili u mogućnosti doći do izabranog stomatologa. Analogno tomu, sličan problem se dogodio u cijelom zdravstvenom sustavu te je u 2021. godini nizu bolesnika postavljena dijagnoza bolesti u uznapredovalom stadiju,[28,29] dok je npr. u 2020. godini zabilježen manji broj slučajeva nego prethodne godine. Primjerice, podatci Klinike za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju vrata KBC-a Zagreb navode u 2021. godini 35% više novodijagnosticiranih karcinoma grkljana u odnosu na 2019. godinu, od čega je broj karcinoma grkljana T1 bio 22,2% manji, a broj T2 133% veći.[30]

Što se tiče ortodontskih zahvata, s obzirom na to da ne generiraju aerosol te obuhvaćaju mlađu populaciju koja nije smatrana rizičnom skupinom, nije došlo do smanjenja broja pacijenata, već naprotiv, u 2021. godini zabilježen je i porast u odnosu na 2018. godinu.

Naši podatci pokazuju da gotovo i nije bilo promjene u broju pacijenata obrađenih u RTG-kabinetu (–1,14%) te su svi pacijenti kojima je to bilo potrebno obavili rendgensko snimanje.

Stomatološka ambulanta Rebro i Jednodnevna kirurgija Klinike za stomatologiju također su zabilježile porast broja pacijenata. Tu se zbrinjavaju medicinski kompleksni bolesnici, hospitalizirani zbog liječenja osnovne bolesti kao i nehospitalizirani bolesnici – medicinski kompleksni te drugi s potrebom za uslugama iz domene hospitalne stomatologije, tj. stomatologije posebne skrbi. Na oba odjela iz godine u godinu bilježi se porast broja pacijenata te nije bilo odgoda u njihovom liječenju. Činjenica je da su to jedinice Klinike za stomatologiju koje su u vrijeme epidemioloških preporuka o uvođenju hladnog pogona odrađivale i ostale, manje hitne dijagnoze koje bi odgađanjem dovele do loših posljedica. Za vrijeme kolektivnoga godišnjeg odmora svih ostalih organizacijskih jedinica Klinike za stomatologiju ove su jedinice u punom pogonu i preuzimaju na sebe pružanje svih potrebnih usluga Klinike za stomatologiju.

Što se tiče dodatnih zaštitnih mjera koje su primijenjene u kliničkom radu, primjena aparata za pročišćavanje zraka obvezna je u ordinacijama i čekaonicama bez prozora te su u svim ambulantama u Gundulićevoj ulici i na Rebru postavljeni usisni čistači, a planirana je i nabava prijenosnih UV-lampi za čekaonice. Prvotne smjernice na razini Klinike za stomatologiju držale su se preporuka o ispiranju usne šupljine prije svih zahvata isključivo 0,5–1% povidon-jodidom ili 1-postotnim otopinama na bazi hidrogen-peroksida kroz barem 30 sekundi.[19] Naknadni rezultati iz literature demonstrirali su učinkovitost i drugih antiseptika te se pokazalo da i preoperativno ispiranje usne šupljine 0,12% klorheksidinom kroz 30 sekundi smanjuje koncentraciju virusa u slini u sljedeća dva sata.[6] Preporuka o primjeni oralnog antiseptika prije stomatoloških zahvata koristi se i nadalje u svakodnevnom radu Klinike za stomatologiju. Pokazalo se da su mjere zaštite koje su dosad primjenjivane dovoljne i djelotvorne jer nije zabilježen nijedan slučaj prijenosa infekcije s pacijenta na doktora dentalne medicine tijekom stomatološkog zahvata kao niti širenje bolesti među djelatnicima unutar pojedinih organizacijskih jedinica Klinike za stomatologiju.

Zaključak

Primjenjivane zaštitne mjere pokazale su se učinkovitima u sprječavanju prijenosa COVID-19 tijekom stomatoloških zahvata te se preporučuje njihovo daljnje provođenje. Pandemija COVID-19 dovela je do smanjenja broja pacijenata na razini Klinike za stomatologiju. Nemogućnost pravovremenog liječenja zuba dovela je do povećane potrebe za ekstrakcijama te i do povećanja broja pacijenata na Zavodu za oralnu kirurgiju. U 2021. godini bilježi se veći ili manji porast broja

pacijenata na pojedinim zavodima koji međutim u promatranom razdoblju još nije dostigao brojke iz 2018. godine. U idućim mjesecima, uslijed povoljnijih epidemioloških uvjeta, očekuje se daljnje povećanje broja pacijenata i elektivnih stomatoloških zahvata.

LITERATURA

1. *Wadhwa A.* Clinical features and disease stratification of COVID-19 in children. Indian J Pract Pediatr. 2020;22(2): 137–43.
2. *Ikoni O, Ogundele MO.* The disruption of novel coronavirus (COVID-19) pandemic and quality of higher education in Nigeria. Kampala Int Univ J Human. 2020;5(2):25–36.
3. *Rose-Redwood R, Kitchin R, Apostolopoulou E, Rickards L, Blackman T, Crampton J i sur.* Geographies of the COVID-19 pandemic. Dialogues Hum Geogr. 2020;10(2):97–106.
4. *Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Gómez-Barreno L, Gómez-Barreno L, Rubio-Neira M, Guaman LP i sur.* Clinical, molecular and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. Diagn Microbiol Infect Dis. 2020;98(1):115094.
5. *To KK-W, Tsang OT-Y, Chik-Yan Yip C, Chan KH, Wu TC, Chan JMC i sur.* Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. Clin Infect Dis. 2020; 71(15):841–3.
6. *Yoon JG, Yoon J, Song JY, Yoon SY, Chae Seung Lim CS, Seong H, i sur.* Clinical Significance of a High SARS-CoV-2 Viral Load in the Saliva. J Korean Med Sci. 2020;35(20):e195.
7. *World Health Organization.* Coronavirus Disease (COVID--19): How Is It Transmitted?, 2020, Dostupno na: https://www.who.int/news-room/q-a-detail/qa-how-is-covid-19-transmitted. Pristupljeno: 18. 3. 2022.
8. *Letko M, Marzi A, Munster V.* Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. Nat Microbiol. 2020;5(4):562–9.
9. *Liu L, Wei Q, Alvarez X, Wang H, Du Y, Zhu H i sur.* Epithelial cells lining salivary gland ducts are early target cells of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the upper respiratory tracts of rhesus macaques. J Virol. 2011;85 (8):4025–30.
10. *Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN i sur.* Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 2020;382:1564–7.
11. *Shahdad S, Patel T, Hindocha A, Cagney N, Mueller JD, Seoudi N i sur.* The efficacy of an extraoral scavenging device on reduction of splatter contamination during dental aerosol generating procedures: An exploratory study. Br Dent J. 2020: 1–10. doi:10.1038/s41415-020-2112-7.
12. *Miller RL, Burton WE, Spore RW.* Aerosols produced by dental instrumentation. Proc First Internat Sym Aerobiol. 1963;4: 97–120.
13. *Vetta F, Vetta G, Marinaccio L.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: A vicious circle. J Cardiol Cardiovasc Res. 2020;1(1):1–12. doi:10.37191/Mapsci-JCCR-1(1)-010.
14. *Wu Z, McGoogan JM.* Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239–42. doi:10.1001/jama.2020.2648.
15. *Jamal M, Shah M, Almarzooqi SH, Aber H, Khawaja S, Abed RE i sur.* Overview of transnational recommendations for COVID-19 transmission control in dental care settings. Oral Dis. 2021;27(3):655–64. doi: 10.1111/odi.13431.
16. *Samaranayake LP, Fakhruddin KS, Buranawat B, Panduwawala C.* The efficacy of bio-aerosol reducing procedures used in dentistry: a systematic review. Acta Odontol Scand. 2021;79(1):69–80. doi: 10.1080/00016357.2020.1839673.
17. *Amato A, Caggia M, Amato M, Moccia G, Capunzo M, De Caro F.* Infection Control in Dental Practice During the COVID-19 Pandemic. Int J Environ Res Public Health. 2020; 17(13):4769. doi: 10.3390/ijerph17134769.
18. *Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J i sur.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382:1708–20.
19. *Lo Giudice R.* The Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2) in Dentistry. Management of Biological Risk in Dental Practice. Int J Environ Res Public Health 2020;17:3067.
20. *Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B.* Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. Int J Oral Sci. 2020;12:1–6.
21. *Miller RL.* Characteristics of blood-contaning aerosols generated by common powered dental instruments. Am Ind Hyg Assoc J. 1995;56(7):670–6.
22. *Hu T, Li G, Zuo Y, Zhou X.* Risk of hepatitis B virus transmission via dental handpieces and evaluation of an anti-suction device for prevention of transmission. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007;28:80–82.
23. *Innes N, Johnson IG, Al-Yaseen W, Harris R, Jones R, KC S i sur.* A systematic review of droplet and aerosol generation in dentistry. J Dent. 2021;105:103556.
24. *Alharbi A, Alharbi S, Alqaidi S.* Guidelines for dental care provision during the COVID-19 pandemic. Saudi Dent J. 2020;32:181–6.
25. *Checchi V, Bellini P, Bencivenni D, Consolo U.* COVID-19 Dentistry-Related Aspects: A Literature Overview. Int Dent J. 2021;71(1):21–6.
26. *Horsophonphong S, Chestsuttayangkul Y, Surarit R, Lertsooksawat W.* Efficacy of extraoral suction devices in aerosol and splatter reduction during ultrasonic scaling: A laboratory investigation. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. Summer 2021;15(3):197–202.
27. *xxx.* Our World in Data, Covid Vaccinations, 2022. Dostupno na: https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=HRV. Pristupljeno: 21. 3. 2022.
28. *Gualdi G, Porreca A, Amoruso GF, Atzori L, Calzavara-Pinton P, De Tursi M i sur.* The Effect of the COVID-19 Lockdown on Melanoma Diagnosis in Italy. Clin Dermatol. 2021;39(5): 911–9.
29. *Tsu-Yu Wu J, Kwon DH, Glover MJ, Henry S, Wood D, Rubin DL i sur.* Changes in Cancer Management due to COVID-19 Illness in Patients with Cancer in Northern California. JCO Oncol Pract. 2021;17(3):e377–e385.
30. *Leović D, Miličić B, Gugić Radojković I, Vorona S, Bilić M, Blivajs I i sur.* Utjecaj pandemije COVID-19 na rad Klinike za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. Liječ Vjesn. 2021;143:241–7.

Liječ Vjesn 2022;144:374–380
https://doi.org/10.26800/LV-144-11-12-4

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Hipofosfatemija kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva nakon parenteralne nadoknade željeza: prikaz serije slučajeva

Hypophosphatemia after parenteral iron replacement in patients with inflammatory bowel disease: a case report series

Dina Ljubas Kelečić[1]✉, Mislav Jelaković[2], Ana Barišić[1,2,3], Marko Brinar[2,3], Irena Karas[1], Darija Vranešić Bender[1], Željko Krznarić[1,2,3]

[1] Odjel za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori
UPALNE BOLESTI CRIJEVA – komplikacije;
SIDEROPENIČNA ANEMIJA – etiologija, farmakoterapija;
HIPOFOSFATEMIJA – dijagnoza, kemijski izazvana, liječenje;
PRIPRAVCI ŽELJEZA – nuspojave, terapijska uporaba;
MALTOZA – nuspojave; INTRAVENSKE INFUZIJE;
VITAMIN D

SAŽETAK. Hipofosfatemija kao nuspojava parenteralne primjene željeza dobro je opisana u dosadašnjoj literaturi, no jasni protokoli ili preporuke o prevenciji, pravodobnom prepoznavanju i liječenju nisu dostupni. Čimbenici rizika koji dovode do pojave hipofosfatemije kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva (IBD) nisu jasno utvrđeni te dodatno otežavaju razumijevanje nastanka hipofosfatemije i dugoročnih komplikacija, a time i potrebne korake u adekvatnom pristupu prevenciji i liječenju. Prikazom serije kliničkih slučajeva četiriju IBD bolesnika želimo pokazati heterogenost kliničke prezentacije hipofosfatemije, utjecaja nutritivnih, upalnih i drugih čimbenika te moguće modalitete liječenja. Također, želimo istaknuti koja je skupina IBD bolesnika izložena dodatnom riziku razvoja ove nuspojave s ciljem pravodobnog dijagnosticiranja i početka liječenja.

Descriptors
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES – complications;
ANEMIA, IRON-DEFICIENCY – drug therapy, etiology;
HYPOPHOSPHATEMIA – chemically induced, diagnosis, therapy;
FERRIC COMPOUNDS- administration and dosage, adverse effects, therapeutic use;
MALTOSE – adverse effects; INFUSIONS, INTRAVENOUS;
VITAMIN D

SUMMARY. Hypophosphatemia as a side effect of parenteral iron administration has been well described in the recent literature. However clear protocols or recommendations for prevention, timely recognition and treatment are not available. Different data on risk factors in patients with inflammatory bowel disease (IBD) according to the published papers further complicate the understanding of hypophosphatemia and long-term complications, and thus the necessary steps in an adequate approach to prevention and treatment. By presenting a series of clinical cases of four IBD patients, we want to show the heterogeneity of the clinical presentation of hypophosphatemia, the influence of nutritional, inflammatory and other factors and also possible treatment modalities. Furthermore, we want to point out which group of IBD patients is at additional risk of developing hypophoshatemia, with the aim of timely diagnosis and treatment initiation.

Upalne bolesti crijeva (engl. *Inflammatory bowel disease*, IBD), u koje ubrajamo ulcerozni kolitis (UC) i Crohnovu bolest (CB), kronične su, idiopatske bolesti koje karakteriziraju periodi relapsa i remisije uz značajan pobol i narušenu kvalitetu života.[1]

Upalne bolesti crijeva imaju svoje izvancrijevne manifestacije, ali i sistemske komplikacije. Smatra se da će do 50% bolesnika razviti jednu od izvancrijevnih manifestacija ili komplikacija, od kojih je anemija najčešća.[2,3] U većini slučajeva riječ je o sideropeničnoj anemiji i anemiji kronične bolesti, a prema najnovijem istraživanju, IBD-bolesnici provode vrijeme u anemičnom stanju gotovo dva mjeseca godišnje ili dvostruko dulje od bolesnika koji nemaju IBD.[4,5] Stoga svi IBD-bolesnici zahtijevaju nadzor u kojem je prvi korak određivanje kompletne krvne slike i serumskog feritina, a s ciljem ranog otkrivanja anemije.[6] Ako se utvrdi sideropenija, u IBD-bolesnika indicirana je parenteralna nadoknada željeza.[3] Parenteralna primjena željeza prvi je izbor u liječenju umjerene do teške anemije IBD-bolesnika s obzirom na slabu bioraspoloživost, gastrointestinalne nuspojave, ali i utjecaj na mikrobiotu i aktivnost bolesti kod peroralne primjene željeza.[7,8]

Najčešće propisivani pripravci parenteralnog željeza jesu željezo karboksimaltoza (FCM) i željezo derizomaltoza (FDI).[9] Iako se radi o pripravcima dobroga sigurnosnog profila, nuspojave parenteralne nadoknade željeza mogu biti rane (u prvih nekoliko minuta nakon primjene) kao primjerice „*fishbane*" reakcija[10] koju karakteriziraju crvenilo lica, akutna bol u prsima i/ili leđima i stezanje s dispnejom ili bez dispneje ili reakcije preosjetljivosti te kasne (24 – 72 h nakon primjene) reakcije kao mialgije, simptomi prehlade te hipofosfatemija (5 – 20 dana nakon primjene).[11] Hipofosfatemija može izazvati brojne akutne i kronične komplikacije, posebice nakon višestrukih aplikacija željeza. Kliničke manifestacije hipofosfatemije su umor,

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Dina Ljubas Kelečić, mag. pharm., https://orcid.org/0000-0003-4310-7580
Odjel za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: ljubas.dina@gmail.com

Primljeno 12. svibnja 2022., prihvaćeno 30. kolovoza 2022.

Tablica 1. Demografski, klinički i laboratorijski podatci prikazanih bolesnika
Table 1. Patient demographic, clinical and laboratory data

	1	2	3	4
Dob (g)/spol / Age/gender	33/M	27/Ž / F	25/Ž / F	48/M
Osnovna bolest / Underlying disease	Mb Crohn / Crohn's disease	Mb Crohn / Crohn's disease	Ulcerozni kolitis / Ulcerative colitis	Mb Crohn / Crohn's disease
ITM / BMI	20,3	18,6	20,2	25
Klinička remisija (da/ne) / Clinical remission (yes/no) Harvey-Bradshaw indeks (HBI) / Harvey-Bradshaw index (HBI) pMayo indeks / pMayo index	Da / Yes HBI 4	Ne / No HBI 6	Da / Yes pMayo 1	Da / Yes HBI 4
Osnovna terapija UBC / Basic therapy UBC	Anti-TNF	Anti-TNF	Tofacitinib	Ustekinumab
Parenteralno željezo (vrsta/doza) / Parenteral iron (type/dose)	FCM/ 2500 mg IV	FCM/1000 mg IV	FCM/1000 mg IV	FCM/1000 mg IV
Simptomi hipofosfatemije / Hypophosphatemia symptoms	Umor, opća slabost / Fatigue, general weakness	Opća slabost, mučnina / General weakness, nausea	Umor / Fatigue	Umor, slabost u nogama / Fatigue, leg weakness
Dani do pojave simptoma / Number of days before symptom onset	14	7	2	5
Liječenje* / Treatment*	– IV nadoknada tijekom 9 dana u dnevnoj bolnici / IV replacement for 9 days in outpatient clinic – fosfatni prašci u dozi 0,75 g (P) dnevno tijekom 2 tjedna / phosphate powders: 0,75 g (P) daily for 2 weeks	– IV nadoknada tijekom 2 tjedna na odjelu / IV replacement for 2 weeks in hospital ward	– IV nadoknada tijekom 3 dana u dnevnoj bolnici / IV replacement for 3 days in outpatient clinic – fosfatni prašci u dozi 1 g (P) dnevno tijekom 3 tjedna / phosphate powders at a dose of 1 g (P) daily for 3 weeks	Bez nadoknade / No replacement
Vitamin D u serumu / Serum vitamin D	51,5 nmol/L	20 nmol/L	50 nmol/L	52,6 nmol/L
Nadomjesna terapija vitaminom D / Vitamin D therapy	Kalcitriol 0,25 mcg Kolekalciferol 4000 IU / Calcitriol 0,25 mcg Cholecalciferol 4000 IU	Kalcitriol 0,25 mcg Kolekalciferol 2000 IU / Calcitriol 0,25 mcg Cholecalciferol 2000 IU	Kolekalciferol 2000 IU / Cholecalciferol 2000 IU	Kalcitriol 0,25 mcg / Calcitriol 0,25 mcg

ITM – indeks tjelesne mase / body mass index; HBI – Harvey-Bradshaw indeks / Harvey-Bradshaw index; Anti-TNF – čimbenik tumorske nekroze / tumor necrosis factor); FCM – željezo karboksimaltoza / ferric carboxymaltose); *IV nadoknada kalijevim fosfatom / IV potassium phosphate; peroralna nadoknada praškastim oblicima natrijeva fosfata / peroral powdered forms of sodium phosphate; P – fosfor / phosphorus

miopatija, respiratorno zatajenje i osteomalacija.[12,13] Prema dostupnoj literaturi, što uključuje i randomizirana klinička ispitivanja i njihove metaanalize, incidencija hipofosfatemije razlikuje se ovisno o vrsti primijenjenog pripravka 0 – 92% te je rizik znatno veći prilikom aplikacije FCM-a.[13]

U dostupnoj literaturi postoje značajne razlike u težini, trajanju i dijagnostičkom pristupu, odnosno načinu prepoznavanja hipofosfatemije nakon aplikacije parenteralnog željeza. U ovom radu prikazane su kliničke i laboratorijske karakteristike IBD-bolesnika koji su razvili hipofosfatemiju nakon aplikacije FCM-a s ciljem prikaza prepoznavanja, pravodobnog dijagnosticiranja, liječenja i praćenja tih bolesnika.

Metode

Prikazani bolesnici liječeni su u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Korišteni su podatci iz elektroničke medicinske dokumentacije, uključujući anamnezu, klinički status i laboratorijske nalaze. Hipofosfatemija je definirana kao vrijednost ispod 0,71 mmol/L. Kod svih bolesnika isključeni su drugi potencijalni uzroci hipofosfatemije, uključujući *reefeding*-sindrom, lijekove te bubrežnu funkciju i endokrinološke poremećaje. Koncentracija fosfata u serumu određena je standardnom laboratorijskom metodom (*Cobas c 501*, *Roche* UV-fotometrijom s amonijevim molibdatom), uobičajenom u kliničkoj praksi.

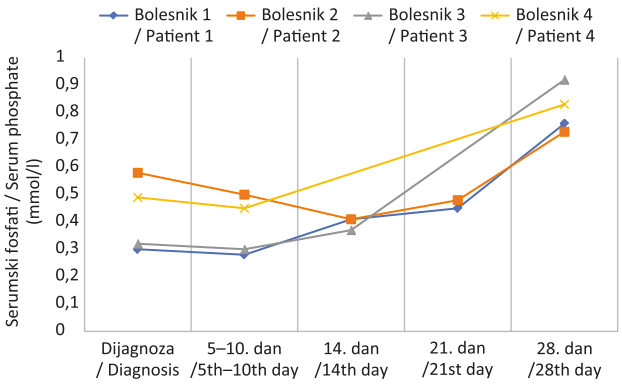
Rezultati

Osnovne kliničke i demografske karakteristike IBD-bolesnika prikazane su u tablici 1. Svi prikazani bolesnici oboljeli su od IBD-a te im je dijagnoza postavljena sukladno važećim međunarodnim smjernicama.[14] Riječ je uglavnom o mlađim bolesnicima, kompleksnoga kliničkog tijeka, koji su liječeni s više linija terapije uključujući konvencionalnu i biološku terapiju. Tri od četiri bolesnika prethodno su kirurški liječeni, bolesnik 1: desnostrana hemikolektomija s resekcijom terminalnog ileuma, bolesnica 2: resekcija ascendensa i transverzuma i bolesnik 4: parcijalna resekcija jejunuma te desnostrana hemikolektomija s resekcijom terminalnog ileuma. Svi su prikazani bolesnici u tijeku razvoja hipofosfatemije liječeni biološkom terapijom te je, osim kod bolesnice 2, postignuta klinička remisija bolesti. Sideropenična anemija utvrđena je rutinskim nadzorom u Dnevnoj bolnici gdje su bolesnici primali i parenteralnu nadoknadu željeza u dozama navedenim u tablici 1. Svi su bolesnici imali uredne vrijednosti fosfata prije aplikacije željeza. Dominantan simptom hipofosfatemije kod svih bolesnika bila je opća slabost i umor, dok se vrijeme proteklo od aplikacije željeza do pojave simptoma znatno razlikovalo među bolesnicima.

Hipofosfatemija je kod bolesnika 1, 2 i 3 liječena parenteralnom nadoknadom fosfata (otopina kalijeva hidrogen fosfata i kalijeva dihidrogen fosfata u 5% glukozi ili fiziološkoj otopini) s obzirom na inicijalno prisutne niske vrijednosti u serumu te prisutne simptome. Doziranje kalijeva fosfata parenteralnim putem ovisilo je o serumskim vrijednostima fosfata s najvišom dozom na perifernu venu do 15 mmol fosfata u 500 ml infuzije tijekom tri sata. Kod bolesnika 1 i 3 prekinuta je parenteralna i uvedena daljnja peroralna nadoknada fosfata ovisno o promjeni kliničkih simptoma, a sukladno subjektivnoj procjeni kliničara. Bolesnici su uzimali peroralnu nadoknadu fosfata (prašak dviju soli: natrijev dihidrogen fosfat, natrijev hidrogen fosfat bezvodni) do korekcije serumskih vrijednosti fosfata. Kod bolesnika 4 došlo je do oporavka hipofosfatemije bez IV ili peroralne nadoknade fosfata. Svim bolesnicima propisan je vitamin D te je, ovisno o toleranciji, savjetovana prehrana bogata fosforom. Tijekom parenteralnog liječenja koncentracija fosfata određivana je svakodnevno, a nakon prelaska na peroralnu terapiju praškastim oblicima minimalno jednom tjedno. Laboratorijski tijek liječenja prikazan je na slici 1.

Diskusija

Sukladno hrvatskim Smjernicama za kliničku prehranu kod upalnih bolesti crijeva te smjernicama ECCO, primjena željeza parenteralnim putem indicirana je kao prva linija liječenja anemije IBD-bolesnika



Slika 1. Promjena serumskih vrijednosti fosfata tijekom liječenja hipofosfatemije kod prikazanih slučajeva
Figure 1. Change in serum phosphate levels during treatment of hypophosphatemia in presented cases

s klinički aktivnom bolesti, prethodnom intolerancijom na oralno željezo, hemoglobinom manjim od 100 g/L te kod potrebe stimulacije eritropoeze.[6,14] U posljednjih desetak godina razvijene su novije formulacije parenteralnog željeza kao FMC, FDI ili ferumoksitol kako u svrhu brže i sigurnije primjene većih doza željeza tako i zbog mogućnosti njihove ambulantne primjene kako bi se rasteretili bolnički sustavi.[15] Međutim, prema recentnim radovima i prikazima slučajeva, ne može se zanemariti hipofosfatemija, čija učestalost, duljina i ozbiljnost osobito prate primjenu FMC-a.[2] Iako se uglavnom radi o asimptomatskoj blagoj do umjerenoj hipofosfatemiji, postoje i slučajevi klinički ozbiljne simptomatske i dugotrajne hipofosfatemije s relevantnim posljedicama kao što su osteomalacija i pseudofrakture.[16,17]

Novija istraživanja kod IBD-bolesnika liječenih FMC-om ukazuju na potencijalni mehanizam nastanka hipofosfatemije kroz porast intaktnog čimbenika rasta fibroblasta 23 (engl. *fibroblast growing factor 23*, FGF23) koji ima važnu ulogu u regulaciji razina fosfata u tijelu.[18,19] FGF23 dovodi do hipofosfatemije inhibicijom natrij-ovisnog kotransportera fosfata, zbog čega se fosfati gube u bubrezima. Osim toga, FGF23 smanjuje i aktivaciju 25-hidroksi-vitamina D u 1,25-dihidroksi-vitamin D (kalcitriol) zbog čega nastaju hipokalcijemija i sekundarni hiperparatireoidizam, a time i povećano izlučivanje fosfata u mokraći.[20]

Hipofosfatemija nastaje u 55% slučajeva bolesnika koji su primali FMC ili FDI bez obzira na prisutnost IBD-a i, suprotno pretpostavkama, nije povezana sa spolom, dobi, dijagnozom, fenotipom bolesti, težinom upale kao ni s inicijalnim statusom vitamina D.[21–23] Najveću dostupnu randomiziranu studiju primjene FCM-a u IBD bolesnika proveli su Fang i suradnici. U toj studiji zabilježeno je sniženje vrijednosti fosfata za 38% unutar prva dva tjedna terapije (početak 1,12 ± 0,22 mmol/L; drugi tjedan 0,69 ± 0,24 mmol/L), a do spontane normalizacije došlo je do 12. tjedna.[21]

U našem prikazu serije slučajeva IBD-bolesnika hipofosfatemija je nakon primjene FMC-a bila blaga do teška prema serumskim vrijednostima fosfata, dok su klinički simptomi kod svih bolesnika bili blagi. Teška simptomatska hipofosfatemija bilježi se pri serumskim vrijednostima fosfata nižim od 0,32 mmol/L. Slični su podatci i u dosadašnjim prikazima slučajeva i radovima, gdje je uglavnom hipofosfatemija nakon parenteralne nadoknade željeza bila asimptomatska ili s blagim i nespecifičnim simptomima koje je teško razlikovati od uobičajenih simptoma anemije uzrokovane nedostatkom željeza te činjenicom da umor nerijetko prati IBD bolesnike čak i u remisiji bolesti.[24,25] Također, kod većine bolesnika dolazi do normalizacije vrijednosti fosfata unutar prvih 28 dana, iako su zabilježeni protrahirani slučajevi hipofosfatemije u trajanju do šest mjeseci.[21,22]

Nadalje, iako se smatra da ponavljane infuzije s FMC-om povećavaju rizik dugotrajne hipofosfatemije, riječ je uglavnom o opservacijskim podatcima iz studija i prikaza slučajeva na kojima se ne može temeljiti jasna preporuka, osobito jer postoje i slučajevi u literaturi kod kojih su bolesnici razvijali hipofosfatemiju nakon samo jedne parenteralne aplikacije željeza.[12] IBD-bolesnici svakako pripadaju skupini bolesnika povećanog rizika razvoja hipofosfatemije i njezina protrahiranog tijeka, a razlozi za to su višestruki. Anemija je jedna od najčešćih izvancrijevnih manifestacija IBD-a te samim time ti bolesnici zahtijevaju višekratne parenteralne nadoknade, što dugoročno povećava rizik razvoja nuspojava preparata parenteralnog željeza kao, primjerice, kod našeg bolesnika 1 koji ima i najsporiji oporavak hipofosfatemije za razliku od ostalih bolesnika kod kojih su primijenjene znatno niže doze uz brži oporavak serumskih vrijednosti fosfata.

Svim bolesnicima iz prikaza slučaja bila je propisana i peroralna nadomjesna terapija vitamina D s obzirom na to da je, osim ranije navedenoga rizičnog čimbenika malnutricije, nedostatak vitamina D visoko prevalentan kod IBD-bolesnika.[26] Osim toga, podatci u literaturi pokazuju da je razina FGF23 povišena kod bolesnika s aktivnom, sistemskom upalom, što je također moguće važan rizični čimbenik kod IBD-bolesnika s obzirom na ulogu FGF23 u regulaciji fosfata.[27] U našem prikazu slučajeva ozbiljniju i dugotrajniju hipofosfatemiju imali su bolesnici s nižom tjelesnom masom i bolesnici kod kojih je bolest bila klinički aktivnija.

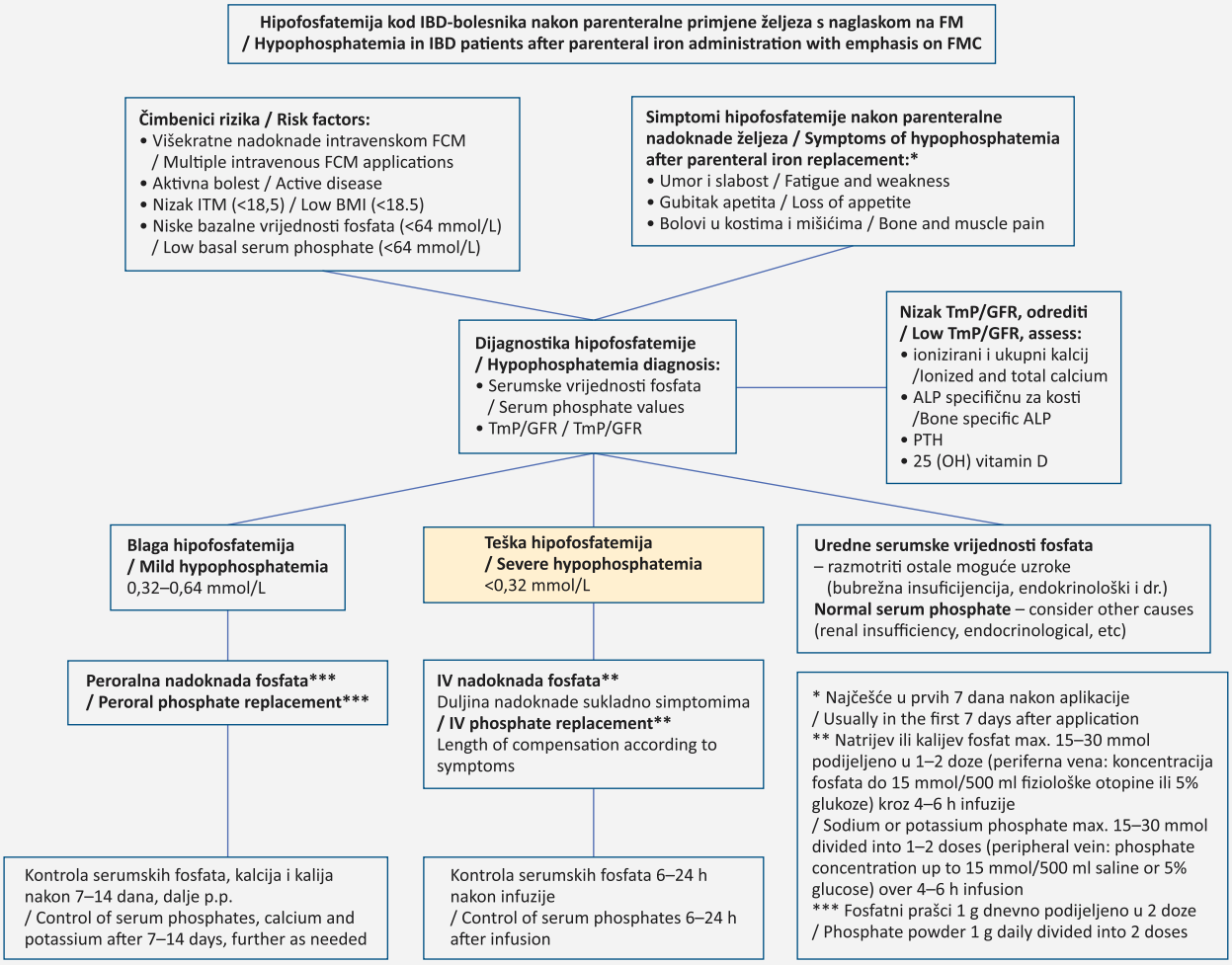
Uobičajeni čimbenici rizika nastanka i duljine hipofosfatemije nakon parenteralne primjene željeza su niska tjelesna masa i niske inicijalne serumske vrijednosti fosfata.[18] Malnutricija, osobito kroničnog tipa, koja nerijetko prati i bolesnike s Crohnovom bolesti, rizični je čimbenik nastanka hipofosfatemije s obzirom na to da ti bolesnici mogu imati i unutarstanični deficit fosfata.[28] Čini se da se klinički značajnija hipofosfatemija uglavnom javlja kod bolesnika manje tjelesne mase odnosno nižeg indeksa tjelesne mase (ITM), a niže bazalne vrijednosti fosfata i nizak ITM su također nezavisni prediktori kronične, perzistentne hipofostatemije.[9,29]

Iznimno je važno istaknuti da, osim već opisanih neposrednih komplikacija, postoje i značajni rizici dugotrajne, neprepoznate hipofosfatemije koji su od posebnog značaja kod IBD-bolesnika. Poglavito ona pridonosi riziku razvoja osteoporoze i osteomalacije. Prikazani su brojni slučajevi osteomalacije u hipofosfatemiji kod bolesnika koji su liječeni FCM-om u ponavljanim infuzijama, u razdobljima od 8 mjeseci do 15 godina.[34–37] Jasno je da su IBD-bolesnici pod visokim rizikom razvoja osteoporoze te da je ona u toj skupini bolesnika visoko prevalentna. Prema nedavno objavljenom preglednom radu na 3661 IBD-bolesniku, ukupna prevalencija iznosila je 4 – 9%.[34] Čimbenici rizika osteoporoze dobro su poznati i opisani, a među značajnije za IBD-bolesnike ubrajaju se dugogodišnja primjena glukokortikoida, niske serumske vrijednosti vitamina D i nizak ITM.[34,35] Ako navedenim rizičnim čimbenicima pridodamo kroničnu, neprepoznatu hipofosfatemiju, jasno je da rizik dodatno raste. Upravo zbog nemogućnosti predviđanja nastanka i trajanja hipofosfatemije kod rizičnih bolesnika, ali i otežanog prepoznavanja, važno je praćenje fosfata nakon IV primjene željeza, osobito FMC-a, što preporučuju i regulatorna tijela.[36]

Preporuke za dijagnostiku hipofosfatemije obuhvaćaju mjerenje serumskih vrijednosti fosfata kod bolesnika koji primaju višestruke doze željeza IV, koji imaju pogoršanje simptoma kao umora, bolova u kostima ili mišićima, te procjenu frakcijskog izlučivanja fosfata (FEPi) ili TmP/GFR (omjer maksimalne tubularne reapsorpcije fosfata i brzine glomerularne filtracije). Ako je FEPi visok ili je TmP/GFR nizak, potrebno je izmjeriti ionizirani i ukupni kalcij, alkalnu fosfatazu specifičnu za kosti, PTH, 25 (OH) vitamin D i 1,25 (OH)2 vitamin D.[19]

Liječenje hipofosfatemije uzrokovane FMC-om nije utemeljeno na dokazima i u osnovi se svodi na nadoknadu fosfata parenteralnim ili peroralnim putem, nadomjesnu terapiju vitamina D i praćenje bolesnika pod nadzorom iskusnih kliničara i IBD-timova.[12,37]

Peroralna nadoknada fosfata indicirana je u slučajevima blage i umjerene hipofosfatemije, dok je parenteralna nadoknada fosfata indicirana u slučajevima sa značajnim sniženjem serumskih fosfata (<0,32 – 0,48 mmol/L), teškim kliničkim simptomima, kod bolesnika sa značajno smanjenom apsorptivnom površinom crijeva te u slučaju intolerancije peroralnih pripravaka. Doziranje ovisi o serumskim vrijednostima fosfata te o tjelesnoj masi bolesnika. Prema dosadašnjoj literaturi, kod bolesnika s hipofosfatemijom različite etiologije



Algoritam 1. Algoritam za dijagnostiku i liječenje hipofosfatemije nakon IV primjene željeza kod IBD bolesnika
Algorithm 1. Algorithm for diagnosis and treatment of hypophosphatemia after IV iron administration in IBD patients

primjenjuje se IV 0,3 do 0,60 mmol/kg/dan fosfata ovisno o težini hipofosfatemije. Fosfati se primjenjuju u obliku natrijeve ili kalijeve soli tijekom 8 – 12 sati do najviše ukupno 60 – 80 mmol/dan. Visoki unos fosfata IV zahtijeva pažljivo praćenje vitalnih funkcija i laboratorijskih parametara (fosfati, kalcij, magnezij, bubrežna funkcija). Kod bubrežnih bolesnika potrebno je napraviti prilagodbu doze.[38] Peroralni pripravci fosfora dolaze isto kao natrijeve ili kalijeve soli i doziraju se od 1 do 3 g dnevno, ovisno o tome je li riječ o blagoj ili umjerenoj hipofosfatemiji, podijeljeno u 4 doze tijekom 7 – 10 dana.[39] Mišljenja smo da je kod bolesnika s hipofosfatemijom uzrokovanom IV primjenom željeza poželjno propisati nadomjesnu primjenu vitamina D u svrhu suportivnog učinka na enteralnu apsorpciju fosfora. Kod dokazanog deficita (<50 nmol/L) propisuje se 6000 IJ vitamina D dnevno tijekom 8 tjedana. Za bolesnike koji su u riziku od razvoja deficita propisuje se dnevna doza od 1500 do 2000 IJ.[40]

Zaključno, kao IBD-skupinu bolesnika koji su pod visokim rizikom za razvoj hipofosfatemije izdvojili bismo bolesnike koji su liječeni višekratnim nadoknadama FCM-a, imaju aktivnu bolest, niski ITM (<18,5) i niske bazalne vrijednosti fosfata (vidi algoritam 1). Mišljenja smo da je kod tih bolesnika indiciran nadzor, tj. laboratorijska kontrola prije i nakon parenteralne aplikacije željeza. Također, kod bolesnika koji su u visokom riziku potrebno je razmotriti primjenu drugih pripravka parenteralnog željeza s manjom vjerojatnosti pojave hipofosfatemije.

Iz svih navedenih razloga važno je imati jasnu strategiju i algoritam pravodobnog prepoznavanja i adekvatnog liječenja hipofosfatemije.

LITERATURA

1. *Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T i sur.* ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohn Colitis. 2020;14(1):4–22.

2. *Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM i sur.* The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. J Crohn Colitis. 2016;10(3):239–54.
3. *Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP i sur.* European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. J Crohn Colitis [Internet]. 2015;9(3): 211–22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
4. *Murawska N, Fabisiak A, Fichna J.* Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Inflamm Bowel Dis. 2016;22(5):1198–208.
5. *Patel D, Yang YX, Trivedi C, Kavani H, Xie D, Medvedeva E i sur.* Incidence, Duration, and Management of Anemia: A Nationwide Comparison Between IBD and Non-IBD Populations. Inflamm Bowel Dis. 2020;26(6):934–40.
6. *Krznarić Ž, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D, Tonkić A, Čuković-Čavka S, Mijandrušić-Sinčić B i sur.* Smjernice za kliničku prehranu kod upalnih bolesti crijeva. Liječ Vjesn. 2018;140(3–4):106–19.
7. *Gargallo-Puyuelo CJ, Alfambra E, García-Erce JA, Gomollon F.* Iron Treatment May Be Difficult in Inflammatory Diseases: Inflammatory Bowel Disease as a Paradigm. Nutrients. 2018; 10(12):1959.
8. *Lee T, Clavel T, Smirnov K, Schmidt A, Lagkouvardos I, Walker A i sur.* Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and metabolome in patients with IBD. Gut. 2017;66(5):863–71.
9. *Emrich IE, Lizzi F, Siegel JD, Seiler-Mussler S, Ukena C, Kaddu-Mulindwa D i sur.* Hypophosphatemia after high-dose iron repletion with ferric carboxymaltose and ferric derisomaltose-the randomized controlled HOMe aFers study. BMC Med. 2020;18(1):178.
10. *Fishbane S, Ungureanu VD, Maesaka JK, Kaupke CJ, Lim V, Wish J.* The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 1996;28(4):529–34.
11. *Richards T, Breymann C, Brookes MJ, Lindgren S, Macdougall IC, McMahon LP i sur.* Questions and answers on iron deficiency treatment selection and the use of intravenous iron in routine clinical practice. Ann Med. 2021;53(1):274–85.
12. *Zoller H, Schaefer B, Glodny B.* Iron-induced hypophosphatemia: an emerging complication. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2017;26(4):266–75.
13. *Schaefer B, Tobiasch M, Viveiros A, Tilg H, Kennedy NA, Wolf M i sur.* Hypophosphataemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside-a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2021;87(5):2256–73.
14. *Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V i sur.* ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. J Crohn Colitis. 2019;13 (2):144–64.
15. *Blumenstein I, Shanbhag S, Langguth P, Kalra PA, Zoller H, Lim W.* Newer formulations of intravenous iron: a review of their chemistry and key safety aspects – hypersensitivity, hypophosphatemia, and cardiovascular safety. Expert Opin Drug Saf. 2021;20(7):757–69.
16. *Blazevic A, Hunze J, Boots JMM.* Severe hypophosphataemia after intravenous iron administration. Neth J Med. 2014; 72(1):49–53.
17. *Fang W, McMahon LP, Bloom S, Garg M.* Symptomatic severe hypophosphatemia after intravenous ferric carboxymaltose. J Gastroenterol Hepatol. 2019;3(5):438–40.
18. *Wolf M, Chertow GM, Macdougall IC, Kaper R, Krop J, Strauss W.* Randomized trial of intravenous iron-induced hypophosphatemia. J Clin Investig Insight. 2018;3(23):e124486.
19. *Schaefer B, Tobiasch M, Wagner S, Glodny B, Tilg H, Wolf M i sur.* Hypophosphatemia after intravenous iron therapy: Comprehensive review of clinical findings and recommendations for management. Bone. 2022;154:116202.
20. *Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y i sur.* FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. J Bone Miner Res. 2004; 19(3):429–35.
21. *Fang W, Kenny R, Rizvi QUA, McMahon LP, Garg M.* Hypophosphataemia after ferric carboxymaltose is unrelated to symptoms, intestinal inflammation or vitamin D status. BMC Gastroenterol. 2020;20(1):183.
22. *Detlie TE, Lindstrøm JC, Jahnsen ME, Finnes E, Zoller H, Moum B i sur.* Incidence of hypophosphatemia in patients with inflammatory bowel disease treated with ferric carboxymaltose or iron isomaltoside. Aliment Pharmacol Ther. 2019; 50(4):397–406.
23. *Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B i sur.* FERGIcor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2011;141(3):846–53.e1–2.
24. *Glaspy JA, Lim-Watson MZ, Libre MA, Karkare SS, Hadker N, Bajic-Lucas A i sur.* Hypophosphatemia Associated with Intravenous Iron Therapies for Iron Deficiency Anemia: A Systematic Literature Review. Ther Clin Risk Manag. 2020;16: 245–59.
25. *Villoria A, García V, Dosal A, Moreno L, Montserrat A, Figuerola A i sur.* Fatigue in out-patients with inflammatory bowel disease: Prevalence and predictive factors. PLoS One. 2017;12(7):e0181435.
26. *Guzman-Prado Y, Samson O, Segal JP, Limdi JK, Hayee B.* Vitamin D Therapy in Adults With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Inflamm Bowel Dis. 2020;26(12):1819–30.
27. *David V, Francis C, Babitt JL.* Ironing out the cross talk between FGF23 and inflammation. Am J Physiol Renal Physiol. 2017;312(1):F1–F8.
28. *Fierz YC, Kenmeni R, Gonthier A, Lier F, Pralong F, Coti Bertrand P.* Severe and prolonged hypophosphatemia after intravenous iron administration in a malnourished patient. Eur J Clin Nutr. 2014;68(4):531–3.
29. *Wolf M, Koch TA, Bregman DB.* Effects of iron deficiency anemia and its treatment on fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis in women. J Bone Miner Res. 2013; 28(8):1793–803.
30. *Bartko J, Roschger P, Zandieh S, Brehm A, Zwerina J, Klaushofer K.* Hypophosphatemia, Severe Bone Pain, Gait Disturbance, and Fatigue Fractures After Iron Substitution in Inflammatory Bowel Disease: A Case Report. J Bone Miner Res. 2018;33(3):534–9.
31. *Klein K, Asaad S, Econs M, Rubin JE.* Severe FGF23-based hypophosphataemic osteomalacia due to ferric carboxymaltose administration. Brit Med J Case Rep. 2018;2018:bcr 2017222851.
32. *Moore KL, Kildahl-Andersen O, Kildahl-Andersen R, Tjønnfjord GE.* Uncommon adverse effect of a common medication. Tidsskr Nor Laegeforen. 2013;133(2):165.

33. *Urbina T, Belkhir R, Rossi G, Carbonnel F, Pavy S, Collins M i sur.* Iron Supplementation-Induced Phosphaturic Osteomalacia: FGF23 is the Culprit. J Bone Miner Res. 2018;33(3): 540–2.
34. *Kärnsund S, Lo B, Bendtsen F, Holm J, Burisch J.* Systematic review of the prevalence and development of osteoporosis or low bone mineral density and its risk factors in patients with inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2020; 26(35): 5362–74.
35. *Schüle S, Rossel JB, Frey D, Biedermann L, Scharl M, Zeitz J i sur.* Prediction of low bone mineral density in patients with inflammatory bowel diseases. Un Eur Gastroenterol J. 2016; 4(5):669–76.
36. *Drug Safety Update volume 14, issue 4: November 2020: 3.* Dostupno na: https://www.gov.uk/drug-safety-update/ferric-carboxymaltose-ferinject-risk-of-symptomatic-hypophosphataemia-leading-to-osteomalacia-and-fractures. Pristupljeno: 2. 2. 2022.
37. *Imel EA, Econs MJ.* Approach to the hypophosphatemic patient. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(3):696–706.
38. *García Martín A, Varsavsky M, Cortés Berdonces M, Ávila Rubio V, Alhambra Expósito MR, Novo Rodríguez C i sur.* Phosphate disorders and the clinical management of hypophosphatemia and hyperphosphatemia. Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed). 2020;67(3):205–15.
39. *Pappoe LS, Singh AK.* Hypophosphatemia. U: Mushlin S, Greene H, ur. Decision Making in Medicine: an algorithmic approach. 3. izd. Philadelphia: Elsevier; 2009:392–3.
40. *Vranešić Bender D, Giljević Z, Kušec V, Laktašic Žerjavić N, Bošnjak Pašić M, Vrdoljak E i sur.* Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih. Liječ Vjesn. 2016;138(5–6):121–32.

Liječ Vjesn 2022;144:381–385
https://doi.org/10.26800/LV-144-11-12-5

Lijekovi i metode | Drugs and procedures

Komplikacije i ograničenja laringoskopije ultrabrzom kamerom

Complications and limitations of high-speed digital imaging laryngoscopy

Juraj Slipac[1], Mario Bilić[1]✉

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

Deskriptori
LARINGOSKOPIJA – komplikacije, metode;
GLASNICE – slikovna dijagnostika;
TUMAČENJE SLIKE UZ POMOĆ RAČUNALA – metode;
FONACIJA; LOKALNI ANESTETICI; LIDOKAIN

SAŽETAK. *Cilj istraživanja:* Utvrditi incidenciju i definirati moguće komplikacije laringoskopije ultrabrzom kamerom te utvrditi incidenciju nemogućnosti cjelovitog prikaza glasnica tijekom pregleda. *Materijali i metode:* Prospektivna analiza 113 ispitanika kojima je učinjena laringoskopija ultrabrzom kamerom u dva uzastopna dana, s primjenom topikalnog anestetika i bez njega. Zabilježen je razvoj komplikacija i nemogućnost prikaza cijele duljine glasnica pri pregledu. *Rezultati:* Ukupno je zabilježeno 7 komplikacija (3,09% snimanja) u 6 ispitanika (5,3% ispitanika). Sve su komplikacije bile kratkotrajne i blagog oblika te nisu ostavile dugoročne posljedice. Nemogućnost prikaza cijele duljine glasnice tijekom pregleda opažena je u 3 ispitanika (2,65% ispitanika). Uslijed izraženog refleksa nadražaja na povraćanje pri pregledu u 7 ispitanika (6,19%) grkljan uopće nije bilo moguće prikazati. Primjenom topikalnog anestetika pri pregledu u navedenoj skupini u njih 4 (57,14%) uspjela se postići cjelovita vizualizacija glasnica. *Zaključci:* Rezultati naše studije pokazuju da je laringoskopija ultrabrzom kamerom sigurna metoda vizualizacije glasnica, uz rijetku pojavnost blagih, ograničenih komplikacija te u malom broju bolesnika nije primjenjiva zbog nemogućnosti prikazivanja cijele duljine glasnica. Potrebna su daljnja istraživanja za razvijanje preciznog algoritma pregleda, koji bi optimizirao i standardizirao laringoskopiju ultrabrzom kamerom te poboljšao toleriranje i olakšao izvođenje pretrage.

Descriptors
LARYNGOSCOPY – adverse effects, methods;
VOCAL CORDS – diagnostic imaging;
IMAGE INTERPRETATION, COMPUTER-ASSISTED – methods; PHONATION; GAGGING;
ANESTHETICS, LOCAL; LIDOCAINE

SUMMARY. *Aim of the study:* To define possible complications and the incidence of complications related to high-speed digital imaging laryngoscopy, and to determine the incidence of inability of visualisation of the entire glottis during examination. *Materials and methods:* We prospectively collected data regarding the possible complications, incidence of the development of complications, as well as the incidence of exams on which the entire glottis was not visualised, of 113 examinees who were examined with high-speed digital imaging laryngoscopy with and without the usage of topical anaesthesia. *Results:* We observed seven complications (3.09% of laryngoscopies) in six patients (5.3% of examinees). All complications were mild and short-term without any long-term consequences. Inability of visualisation of the entire glottis was noted in three examinees (2.65%). Due to a severe gag reflex in seven examinees (6.19%) the entire larynx could not be visualised. In four of them (57.14%) after the application of topical anaesthesia we were able to visualise the entire glottis. *Conclusion:* Results of our study confirm efficiency and safety of high-speed digital imaging laryngoscopy with low incidence of mild complications and low inability of visualisation of the entire glottis during examination. Further researches are needed for the development of a precise algorithm which would optimise and standardise high-speed digital imaging, improve tolerance and facilitate examination.

Fonacija je složeni proces stvaranja glasa i govora i predstavlja temelj verbalne komunikacije. Proces uključuje sinergiju više strukturnih i funkcionalnih organskih sustava: respiratorni, fonacijski, rezonancijski, artikulacijski, neurološki i kognitivni, od kojih svaki ima specijaliziranu ulogu, a zajedno produciraju zvuk percipiran kao glas. Osnovni laringealni ton nastaje titranjem glasnica u horizontalnoj ravnini i valovitim gibanjem sluznice slobodnog ruba glasnica u mediolateralnom smjeru (mukozni val) te potom procesima rezonancije i artikulacije biva pojačan i moduliran u glasove govora.[1]

Uvid u foniranje te u vibratorna i elastična svojstva strukture grkljana postiže se vizualizacijom glasnica koja je nužna u dijagnostici poremećaja fonacije. Ambulantne tehnike vizualizacije glasnica jesu indirektna, fleksibilna transnazalna i rigidna transoralna laringoskopija. Klinički je svrha vizualizacije utvrditi stanje tkiva, vibratorna i elastična svojstva fonatorne sluznice glasnica te ponašanje ostalih struktura grkljana pri procesu fonacije.[2,3] Frekvencija fonacije (M: 100–180 Hz, Ž: 180–220 Hz) nadilazi mogućnosti percepcije ljudskog oka te se sofisticirana procjena fonacije vizualizacijom temelji na stroboskopskoj tehnici snimanja (temeljem razlike frekvencija osnovnoga laringealnog tona i izvora svjetlosti stvara se dojam usporene snimke) ili korištenju uređaja s mogućnošću visoko-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Mario Bilić, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-3318-1843
Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb;
e-pošta: mbilić100@gmail.com

Primljeno 1. ožujka 2021., prihvaćeno 25. ožujka 2022.

frekventnog uzorkovanja (ultrabrza kamera).[4] U kliničkoj praksi ispitivanje detaljnih vibracijskih obrazaca glasnica provodi se pomoću stroboskopske laringoskopije i laringoskopije ultrabrzom kamerom (engl. *high speed digital imaging*, HSDI).[5–7]

HSDI je najmodernija metoda analize procesa fonacije rigidnim transoralnim endoskopom. Snimanjem uzastopnih fotografija glasnica 2–4 sekunde tijekom fonacije frekvencijom od 2000–4000 Hz omogućava detaljan uvid u biomehaniku pokretanja glasnica i točniju funkcionalnu procjenu patofiziologije glasovnih poremećaja. Osim u dijagnostičke svrhe (umjerena do teška promuklost, nejasna etiologija promuklosti, patološki nalazi akustičke analize glasa bez jasno vidljive patologije na glasnicama pri vizualizaciji drugim tehnikama, diferencijacija tremora, spazama, hiperkinetičke disfonije i *vocal breaka*). HSDI se koristi u postoperativnom monitoringu, procjeni učinkovitosti terapije te u samoj terapiji (*biofeedback*).[8] Karakteristika HSDI-ja je topao izvor svjetla, za razliku od drugih metoda laringoskopije koje koriste hladan izvor svjetla. Pretjerano zagrijavanje vrha endoskopa sprječava se otvorenim sustavom ventilacije i hlađenja, uz dodatno korištenje zaštitne kape. Osim karakterističnih komplikacija rigidne laringoskopije izazvanih mehaničkim silama i iritacijom, kod HSDI-ja je moguć razvoj specifičnih komplikacija, termičke etiologije, koje se ne opažaju pri laringoskopijama u kojima se koristi hladan izvor svjetla.[9,10]

Rutinska klinička praksa pri rigidnoj transoralnoj laringoskopiji, kao i pri HSDI-ju, uključuje elektivnu uporabu topikalnog anestetika (TA) u području ždrijela i usne šupljine, najčešće lidokainskim raspršivačem 100 mg/ml, ali bez jasno definiranih preporuka i indikacija primjene.[11] TA se, po većini radova, aplicira u usnu šupljinu i ždrijelo, uključujući korijen jezika, stražnji zid ždrijela i meko nepce. Najčešće se na svaku navedenu anatomsku lokaciju aplicira po jedan potisak raspršivača (0,1 ml, što odgovara 10 mg lidokaina). Maksimalna primijenjena doza je 20 potisaka (200 mg lidokaina). Privremenim reverzibilnim blokiranjem provođenja živčanih impulsa senzornih i motornih neurona u blizini mjesta primjene, topikalni anestetici stvaraju privremeni gubitak osjeta u ograničenom području, nastalim na mjestu aplikacije, s ciljem smanjenja neugode pri pregledu, suprimiranja refleksa nadražaja na povraćanje te povećanja mogućnosti adekvatne vizualizacije grkljana (cijele duljine glasnica).[11–13] Rijetko su po pri primjeni TA moguće i komplikacije, od kojih su anafilaktički šok i methemoglobulinemija životno ugrožavajuće.[14] Budući da učinkovitost primjene TA u smanjenju osjećaja boli i neugode pri pregledu još uvijek nije nedvojbeno dokazana, smjernice ASHA (skr. *American Speech-Language-Hearing Association*) upotrebu TA pri pregledu ostavljaju kliničaru kao mogućnost izbora ovisno o osobnim preferencijama i/ili željama pacijenta.[15]

Detaljna i precizna analiza procesa fonacije moguća je samo po prikazivanju cijele duljine obiju glasnica. Postoje brojni radovi i klasifikacije necjelovitog prikazivanja glasnica pri intubaciji, operacijskoj laringomikroskopiji i transnazalnoj fiberskopiji, međutim ograničenja prikazivanja ni njihova učestalost u praksi nisu istraženi za rigidnu transoralnu HSDI.[16,17] Budući da je HSDI nova metoda, još uvijek ne postoje definirani protokoli snimanja, indikacije za primjenu TA pri pregledu, definirane komplikacije i njihova učestalost te incidencija nemogućnosti prikazivanja cijele duljine obiju glasnica pri pregledu.

Postupci

Ova prospektivna studija je provedena na Klinici za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata KBC-a Zagreb u razdoblju od sedam mjeseci. Studija je provedena uz dozvolu Etičkog povjerenstva KBC-a Zagreb sukladno etičkim standardima, u skladu s Helsinškom deklaracijom. U studiju su bili uključeni zdravi ispitanici i ispitanici s novodijagnosticiranim laringofaringealnim refluksom. Isključujući kriteriji su bili poznata alergija na lidokain i/ili na druge alergene, akutna infekcija dišnih puteva u posljednjih mjesec dana, pušenje i redovito konzumiranje alkoholnih pića, ispitanici koji boluju od kroničnog rinosinuitisa, ispitanici kojima je učinjena operacija i/ili provedena radioterapija u području grkljana, vrata ili štitnjače. Svim ispitanicima su objašnjeni eventualni rizici pregleda te su potpisali informirani pristanak. Snimljeno je ukupno 113 dobrovoljnih ispitanika (56 ispitanika je bilo zdravo, dok je 57 ispitanika imalo novodijagnosticirani laringofaringealni refluks). Svi ispitanici su snimljeni u dva uvjeta snimanja, s primjenom TA ili bez nje (lidokainski raspršivač 100 mg/ml) u dva uzastopna dana. Po jedan potisak TA aplicirao se u usnu šupljinu i ždrijelo, uključujući korijen jezika, stražnji zid ždrijela i meko nepce. Sva je snimanja učinio jedan iskusni otorinolaringolog. HSDI se izvodio u ambulantim uvjetima na stolcu za ORL pregled na kojemu je ispitanik sjedio uspravno, otvorenih usta s ekstrudiranim jezikom koji je ispitivač pridržavao sterilnom gazom. Slijedila je insercija 90° *Wolf 5520* HSDI endoskopa (*Richard Wolf GmbH*, Pforzheimer Straße 32, 75438 Knittlingenime, Njemačka) u usnu šupljinu i ždrijelo. U trenutku vizualizacije glasnica učinilo se centriranje i fokusiranje slike te se ispitanika molilo da dinamički i frekvencijski opušteno fonira glas „a“, na što je uključeno snimanje trajanja dvije sekunde. Po snimanju je slijedilo pregledavanje snimke i utvrđivanje njene kvalitete te se bilježio postotak duljine vizualiziranih glasnica, a u slučaju neadekvatnosti vizualizacije (manje od 1000 jasnih, fokusiranih uzastopnih slika na kojima

Tablica 1. Komplikacije izvođenja laringoskopije ultrabrzom kamerom
Table 1. Complications of high-speed digital imaging laryngoscopy

Komplikacije izvođenja laringoskopije ultrabrzom kamerom bez primjene topikalne anestezije / Complications of high-speed digital imaging laryngoscopy without application of topical anaesthesia	Komplikacije izvođenja laringoskopije ultrabrzom kamerom uz primjenu topikalne anestezije / Complications of high-speed digital imaging laryngoscopy with application of topical anaesthesia
laringospazam (0,88% snimanja) / laryngospasm (0.88% of examinations)	laringospazam (0,88% snimanja) / laryngospasm (0.88% of examinations)
laceracije ventralne strane jezika (0,88% snimanja) / laceration on ventral side of the tongue (0.88% of examinations)	laceracije ventralne strane jezika (0,88% snimanja) / laceration on ventral side of the tongue (0.88% of examinations)
	opeklina uvule (0,88% snimanja) / burn of the uvula (0.88% of examinations)

se vidi cijela duljina glasnica u fazi fonacije) snimanje se ponavljalo dok nije postignuta željena kvaliteta snimke ili dok ispitanik nije više bio u mogućnosti tolerirati pregled. Ispitanici su telefonskim putem kontaktirani u periodu do 24 sata od izvođenja pretrage te su, u slučaju razvoja bilo kakvih simptoma gornjeg aerodigestivnog puta, pozvani na kontrolnu evaluaciju. U slučaju razvoja komplikacija propisana im je odgovarajuća terapija te su redovito praćeni do izlječenja. Sve su komplikacije zabilježene.

Rezultati

U studiji je sudjelovalo ukupno 113 ispitanika, od čega je 45 (40%) bilo muškaraca. Svim ispitanicima je učinjen HSDI u dva uzastopna dana, s primjenom TA i bez nje; tako je ukupno učinjeno 226 HSDI-ja. Prosječna dob ispitanika bila je 29,73 (± 6,98) godina. Ukupno je zabilježeno sedam komplikacija (3,09% snimanja) u šest ispitanika (5,3% ispitanika). Pritom su četiri komplikacije zabilježene pri HSDI snimanju s primijenjenom TA (3,59% snimanja), dok su bez primijenjene TA zabilježene tri komplikacije (2,65% snimanja).

Komplikacije izvođenja HSDI

U jednog je ispitanika (0,88% snimanja) po pregledu s primijenjenim topikalnim anestetikom i bez njega zabilježen laringospazam koji je spontano prošao tri minute po završetku pregleda. Uslijed jačeg povlačenja jezika gazom zbog otežane mogućnosti vizualizacije cijele duljine glasnica prilikom dvaju snimanja (0,88% snimanja) kod dva različita ispitanika zamijećen je razvoj laceracije sluznice ventralne strane jezika 24 sata po obavljenoj pretrazi. Laceracija je na primijenjenu analgetsku i antiseptičku terapiju zacijelila u periodu od pet dana. Termička trauma vrhom endoskopa po kontaktu sa sluznicom ždrijela rezultirala je opeklinom prvog stupnja uvule u dva ispitanika (0,88% HSDI-ja). U oba slučaja komplikacija se pojavila po pregledu u kojemu je korištena TA. Komplikacija se razvila četiri sata nakon pregleda i na primijenjenu analgetsku i antiseptičku terapiju spontano je zacijelila u periodu od šest dana (tablica 1). Trajne komplikacije HSDI-ja nisu zabilježene.

Komplikacije primjene TA

Ozbiljne komplikacije primjene TA nisu zabilježene. Jedina zabilježena komplikacija primjene TA bio je razvoj tahikardije po aplikaciji anestetika i javila se u jednog ispitanika (0,88%). Tahikardija je spontano prošla u periodu od 15 minuta.

Ograničenja HSDI-ja

Nemogućnost prikaza cijele duljine glasnice tijekom dvije sekunde snimanja zbog anatomskih razloga opažena je u troje ispitanika (2,65%), a primjena TA nije povećala postotak vizualiziranih glasnica tako da je neadekvatan prikaz glasnica opažen u 2,65% snimanja.

U sedam ispitanika (6,19%) zbog izraženog refleksa povraćanja bez primijenjenog topikalnog anestetika grkljan uopće nije bilo moguće prikazati. Po primjeni TA u navedenoj grupi u njih četvoro (57%) se uspjela postići adekvatna vizualizacija.

Rasprava

Rigidna transoralna laringoskopija krutim endoskopom je odlična, jednostavna i sigurna metoda vizualizacije glasnica. Iako se gotovo svakodnevno koristi u kliničkoj praksi, do sada nije napravljena klasifikacija ograničenja metode u smislu neadekvatnog prikaza glasnica. Klasifikacija po Hasliju fleksibilne transnazalne fiberoptičke laringoskopije napravljena je 2018. godine, a do tada su za klasifikaciju necjelovitog prikaza glasnica korištene brojne anesteziološke skale otežane intubacije (*Cormack-Lehane score*) ili modifikacije skala otežanoga laringealnog prikaza pri operacijskoj rigidnoj laringoskopiji.[17]

Prema rezultatima Haslijeve studije za transnazalnu fiberoptičku laringoskopiju, cjelovit prikaz duljine glasnica moguće je postići u 80,1% ispitanika. U ostalih 19,9% pregleda glasnice se ne prikazuju u cijeloj dulji-

ni, a potpuna nemogućnost prikaza grkljana očekuje se u oko 3,1% ispitanika.[17] Prema Casianu i drugima rigidnim laringoskopom u 5% bolesnika nije moguće pri pregledu prikazati cijelu duljinu glasnica.[18] Incidencija neadekvatnog pregleda, tj. nemogućnost prikaza cijele duljine glasnica rigidnom laringoskopijom po Yanagisawi i drugima iznosi 5,5%. Nemogućnost pregleda zbog izraženog refleksa nagona na povraćanje prema istoj studiji javlja se u 2,5% ispitanika.[19] HSDI laringoskopija je metodološki slična rigidnoj transoralnoj laringoskopiji uz dodatak toplog izvora svjetla i otvorenog sustava hlađenja vrha laringoskopa.[10] Za HSDI također još nije razvijena klasifikacija otežane i neadekvatne vizualizacije pri pregledu. Rezultati ove studije pokazuju veću učestalost nemogućnosti pregleda uslijed izraženog refleksa povraćanja (6,19% ispitanika u usporedbi s 2,5% iz citiranih studija), što je moguće objasniti pojačanom iritacijom usne šupljine i orofarinksa sustavom hlađenja endoskopa i/ili toplinom endoskopa. Primjenom TA s ciljem supresije refleksa u navedenih ispitanika se nemogućnost pregleda opaža tek u njih 3,53%.

Rezultati naše studije pokazuju manju pojavnost necjelovitog prikaza glasnica pri pregledu (2,65% ispitanika) u usporedbi s fiberoptičkim transnazalnim laringoskopijama (19,9% ispitanika) te klasičnim rigidnim laringoskopijama (5–5,5% ispitanika). Navedeno pripisujemo samoj tehnici snimanja HSDI-ja u kojem je za adekvatnu analizu procesa fonacije dovoljno prikazati i snimiti cijelu duljinu glasnica samo 0,5 sekunde (1000 fotografija), dok je kod drugih metoda taj period značajno dulji.

Učinkovitost primjene TA u smanjenju osjećaja boli i neugode prilikom pregleda do sada nije nedvojbeno dokazana te je primjena prepuštena odluci liječnika uz uvažavanje želja bolesnika. Pritom treba imati na umu mogućnost razvoja komplikacija primjene TA, od kojih neke mogu biti i po život opasne i u literaturi se opisuju sporadično.[20] U našoj studiji značajnije komplikacije nisu zabilježene i time je još jednom potvrđena sigurnost primjene TA pri HSDI-ju.

Raspravlja se o tome da bi otvoreni sustav hlađenja HSDI-endoskopa mogao izazivati veću iritaciju orofarinksa i veći osjećaj neugode prilikom pregleda u usporedbi s običnim rigidnim transoralnim endoskopom te se učinkovitost TA na navedeno tek mora dokazati.[10] Rezultati našeg ispitivanja pokazuju da se upotrebom anestetika kod pacijenata s izraženim refleksom povraćanja može povećati mogućnost adekvatne vizualizacije.

Topli izvor svjetla je specifičnost HSDI-ja i razlog je specifične komplikacije HSDI-ja u vidu termičkih ozljeda sluznice usne šupljine i ždrijela. U literaturi navedene komplikacije do sada nisu opisane. Prema našim rezultatima, komplikacija se javlja iznimno rijetko i svaki put se javila po upotrebi TA pri pregledu. Potonje pripisujemo smanjenom osjetu usne šupljine i ždrijela uslijed djelovanja TA i nemogućnosti prepoznavanja i reagiranja ispitanika na toplinski podražaj. Stoga je prilikom pregleda u kojem se koristi TA potreban dodatan oprez pri izvođenju uz minimaliziranje kontakta endoskopa sa sluznicom. Opekline opažene u našoj studiji bile su prvog stupnja i na konzervativnu terapiju su prošle bez dugoročnih negativnih posljedica.

Laceracija sluznice ventralne strane jezika rezultat je mehaničke traume nastale uslijed jačeg povlačenja i grublje manipulacije jezikom. Rijetko je opisana u literaturi.[10] Komplikacija je također liječena konzervativno i nije ostavila dugoročne posljedice.

Zaključci

HSDI je iznimno sofisticirana metoda analize procesa fonacije. Riječ je novoj metodi i do sada nisu provedena istraživanja o mogućim komplikacijama, njihovoj incidenciji, kao ni o ograničenjima same metode. Također, još nije potpuno razjašnjen utjecaj primjene TA pri pregledu na smanjenje boli i eventualnu veću mogućnost adekvatnog prikaza glasnica. Rezultati naše studije pokazuju da je HSDI sigurna metoda, uz rijetku pojavnost blagih, ograničenih komplikacija te da nije primjenjiva tek u malom postotku bolesnika kod kojih nije moguće prikazati cijelu duljinu glasnica. Potrebna su daljnja istraživanja za razvijanje preciznog algoritma pregleda koji bi optimizirao i standardizirao HSDI te olakšao izvođenje pretrage.

LITERATURA

1. *Van den Berg J.* Myoelastic-aerodynamic theory of voice production. J Speech Hear Res. 1958;1(3):227–44.
2. *Woo P.* Objective measures of laryngeal imaging: What have we Learned since Dr. Paul Moore. J Voice. 2014;28(1):69–81.
3. *Yoshida Y, Hirano M, Yoshida T, Tateishi O.* Strobofibrescopic colour video recording of vocal fold vibration. J Laryngol Otol. 1985;99(8):795–800.
4. *Lim VPC, Oates JM, Phyland DJ, Campbell MJ.* Effects of laryngeal endoscopy on the vocal performance of young adult females with normal voices. J Voice. 1998;12(1):68–77.
5. *Deliyski DD, Hillman RE.* State of the art laryngeal imaging: Research and clinical implications. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2010;18(3):147–52.
6. *Kunduk M, Yan Y, McWhorter AJ, Bless D.* Investigation of voice initiation and voice offset characteristics with high-speed digital imaging. Logoped Phoniatr Vocol. 2006;31(3):139–44.
7. *Deliyski DD, Petrushev PP, Bonilha HS, Gerlach TT, Martin-Harris B, Hillman RE.* Clinical implementation of laryngeal high-speed videoendoscopy: Challenges and evolution. Folia Phoniatr Logop. 2008;60(1):33–44.
8. *Zacharias SRC, Myer CM, Meinzen-Derr J, Kelchner L, Deliyski DD, De Alarcón A.* Comparison of Videostroboscopy and High-speed Videoendoscopy in Evaluation of Supraglottic Phonation. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2016;125(10):829–37.

9. *Zacharias SRC, Deliyski DD, Gerlach TT.* Utility of Laryngeal High-speed Videoendoscopy in Clinical Voice Assessment. J Voice. 2018;32(2):216–20.
10. *Sataloff RT, ur.* Sataloff's comprehensive textbook of otolaryngology head and neck surgery. Philadelphia: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2015, str. 537–40.
11. *McCulloch TM, Richardson MA, Flint PW, Bishop MJ.* Lidocaine Effects on the Laryngeal Chemoreflex, Mechanoreflex, and Afferent Electrical Stimulation Reflex. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1992;10:583–9.
12. *Kamarunas EE, McCullough GH, Guidry TJ, Mennemeier M, Schluterman K.* Effects of topical nasal anesthetic on fiberoptic endoscopic examination of swallowing with sensory testing (FEESST). Dysphagia. 2014;29(1):33–43.
13. *Mcculloch TM, Richardson MA, Flint PW, Bishop MJ.* Lidocaine effects on the laryngeal chemoreflex, mechanoreflex, and afferent electrical stimulation reflex. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1992;101(7):583–9.
14. *Walsh J, Branski RC, Verdolini K.* Double-Blind Study on the Effects of Topical Anesthesia on Laryngeal Secretions. J Voice. 2006;20(2):282–90.
15. *Patel RR, Awan SN, Barkmeier-Kraemer J, Courey M, Deliyski D, Eadie T i sur.* Recommended Protocols for Instrumental Assessment of Voice: American Speech-Language-Hearing Association Expert Panel to Develop a Protocol for Instrumental Assessment of Vocal Function. Am J Speech-Language Pathol. 2018;27(3):887–99.
16. *Paul RR, Varghese AM, Mathew J, Chandrasekharan R, Amalanathan S, Asif SK i sur.* Difficult laryngeal exposure in microlaryngoscopy: Can it be predicted preoperatively? Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2016; 68(1):65–70.
17. *Tasli H, Karakoc O, Birkent H.* A Grading System for Transnasal Flexible Laryngoscopy. J Voice. 2019;33(5):712–5.
18. *Casiano RR, Zaveri V, Lundy DS.* Efficacy of Videostroboscopy in the Diagnosis of Voice Disorders. Otolaryngol Neck Surg. 1992;107(1):95–100.
19. *Yanagisawa E, Yanagisawa K, Yanagisawa E.* Stroboscopic videolaryngoscopy: A comparison of fiberscopic and telescopic documentation. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1993;102(4): 255–65.
20. *Paul BC, Rafii B, Achlatis S, Amin MR, Branski RC.* Morbidity and patient perception of flexible laryngoscopy. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2012;121(11):708–13.

Liječ Vjesn 2022;144:386–391
https://doi.org/10.26800/LV-144-11-12-6

Lijekovi i metode | Drugs and procedures

Klinički ishodi transplantacije srca u bolesnika nakon ugradnje uređaja *CentriMag*™

Post-transplant outcomes in heart transplant patients after implantation of CentriMag™ ventricular assist device

Davorin Šef[1], Ivan Bitunjac[2]✉, Prashant Mohite[1], Alessandra Verzelloni Šef[3], Binu Raj[1], Fabio De Robertis[1], Ulrich Stock[1]

[1] Department of Cardiothoracic Surgery and Transplantation Unit, Royal Brompton and Harefield Hospitals, Harefield Hospital, London, United Kingdom
[2] Odjel za kardiologiju, Služba za internističke djelatnosti, Opća bolnica „Dr. Josip Benčević", Slavonski Brod
[3] Department of Anaesthesia and Critical Care, Royal Brompton and Harefield Hospitals, Harefield Hospital, London, United Kingdom

Deskriptori
ZATAJIVANJE SRCA – kirurgija;
TRANSPLANTACIJA SRCA;
MEHANIČKA POTPORA SRCU;
POSTOPERATIVNE KOMPLIKACIJE – etiologija;
ISHOD LIJEČENJA

SAŽETAK. *Cilj:* Uređaj za kratkotrajnu cirkulacijsku potporu klijetkama *CentriMag*™ može se primijeniti u kritično bolesnih bolesnika u zadnjem stadiju srčanog zatajivanja radi kandidature ili premoštenja do transplantacije srca. U ovom istraživanju analizirali smo posttransplantacijske ishode bolesnika kod kojih je korišten uređaj *CentriMag*™ radi premoštenja do transplantacije srca ili kandidature za transplantaciju srca. *Materijali i metode:* Analizirani su svi bolesnici u zadnjem stadiju srčanog zatajivanja kojima je ugrađen uređaj *CentriMag*™ u svrhu premoštenja do transplantacije srca ili do kandidature za transplantaciju u razdoblju od 2004. do 2019. godine. Primarni ciljevi studije bili su jednomjesečno i jednogodišnje preživljenje nakon transplantacije srca. *Rezultati:* Uređaj *CentriMag*™ je korišten u 29 bolesnika (37,2 ± 13,8 godina) u svrhu premoštenja do transplantacije (18 bolesnika, 62%) ili kandidature za transplantaciju (11 pacijenata, 38%) tijekom 15-godišnjeg razdoblja istraživanja. Uređaj je korišten kao potpora lijevoj klijetki u 9 (31%), desnoj klijetki u 6 (21%) i kao potpora objema klijetkama srca u 14 bolesnika (48%). Prije implantacije uređaja *CentriMag*™, 4 bolesnika (17%) su mehanički ventilirana, 4 (14%) imala su nejasan neurološki status, njih 9 (31%) imalo je ugrađenu intraaortalnu balonsku pumpu, 26 bolesnika (90%) imalo je umjerenu do tešku insuficijenciju desne klijetke, 14 (48%) imalo je zatajivanje bubrega, 5 (17%) imalo je zatajivanje više organa, a 6 (21%) imalo je prethodnu sternotomiju. Jednomjesečni mortalitet nakon implantacije uređaja *CentriMag*™ iznosio je 7%. Prosječno trajanje potpore bilo je 38 ± 44 dana. Nije bilo komplikacija u smislu kvara uređaja. Tridesetodnevno i jednogodišnje preživljavanje nakon transplantacije srca iznosilo je 90%, odnosno 83%. *Zaključak:* Uređaj *CentriMag*™ može biti učinkovit u spašavanju bolesnika sa zatajivanjem srca koji su potencijalni kandidati za transplantaciju srca, a nisu kandidati za ugradnju uređaja za dugotrajnu potporu lijevoj klijetki. *CentriMag*™ se može koristiti radi premoštenja ili kandidature za transplantaciju sa zadovoljavajućim rezultatima nakon transplantacije.

Descriptors
HEART FAILURE – surgery;
HEART TRANSPLANTATION;
HEART-ASSIST DEVICES;
POSTOPERATIVE COMPLICATIONS – etiology;
TREATMENT OUTCOME

SUMMARY. *Aim:* The CentriMag™ short-term ventricular assist device (VAD) can be used as either as a bridge to transplantation (BTT) or candidacy (BTC) in critically ill patients with decompensated end-stage heart failure. In this study, we analyzed post-transplantation outcomes of patients that were bridged to heart transplantation (HTx) or candidacy with the CentriMag™ device and compared our results with the recent literature. *Materials and methods:* All patients supported with the CentriMag™ device as a BTT or BTC due to decompensated end-stage heart failure between 2004 and 2019 were analyzed. Primary endpoint were post-transplantation 1-month and 1-year survival. *Results:* A total of 29 patients (37.2±13.8 years) underwent HTx after the implantation of the CentriMag™ device as a BTT (18 patients, 62%) or BTC (11 patients, 38%) over a 15-year study period. The device was used for the left ventricular in nine (31%), right ventricular in six (21%) and biventricular support in 14 patients (48%). Preoperatively, four patients (17%) were mechanically ventilated, four (14%) had uncertain neurological status, 9 (31%) had intra-aortic balloon pump, 26 (90%) had moderate/severe right ventricular failure, 14 (48%) had renal failure, five (17%) had multi-organ failure, and six (21%) had previous sternotomy at the time of the device implantation. One-month mortality after the implantation of the CentriMag was 7%. Mean duration of support was 38±44 days. We had no device failure. Post-transplant 1-month and 1-year survival were 90% and 83%, respectively. *Conclusion:* The CentriMag™ device can be effective in rescuing critically ill patients that are potential candidates for HTx and considered unsuitable for long-term VAD. It can be used as either BTT or BTC with satisfactory posttransplant outcomes.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Ivan Bitunjac, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-4396-6628
Odjel za kardiologiju, Služba za internističke djelatnosti, Opća bolnica „Dr. Josip Benčević", 35000 Slavonski Brod, e-pošta: dr@bitunjac.com

Primljeno 21. prosinca 2021., prihvaćeno 2. svibnja 2022.

Transplantacija srca (engl. *heart transplantation*, HTx) predstavlja zlatni standard u liječenju bolesnika sa zadnjim stadijem srčanog zatajivanja. Zbog ograničene dostupnosti donorskih organa, i dalje su u kliničkoj praksi potrebne razne strategije pri liječenju takvih bolesnika.[1] Bolesnici koji se prezentiraju u kritičnom kliničkom stanju uz prisutno zatajivanje jednog ili više organskih sustava, zbog niskoga minutnog srčanog volumena, predstavljaju poseban klinički izazov. Kratkoročna mehanička cirkulacijska potpora (MCS, engl. *mechanical circulatory support*) može hemodinamski stabilizirati bolesnika i potpomoći oporavak funkcije pojedinih organa.[1–6] Uređaji za MCS razlikuju se prema mehaničkim i hemodinamskim svojstvima te načinima ugradnje. Njihova uloga u kratkoročnoj cirkulacijskoj potpori bolesnika može biti premoštenje do transplantacije srca (BTT, engl. *bridge to transplant*) ili do kandidature za transplantaciju (BTC, engl. *bridge to candidacy*).[7]

Uređaj za potporu klijetkama (VAD, engl. *ventricular assist device*) *CentriMag*™ (*Levitronix LLC*, Waltham, MA) koristi se često zbog jednostavnosti ugradnje i mogućnosti duljeg trajanja mehaničke cirkulacijske potpore (odobren je za potporu do 30 dana) kao što su autori ranije opisali.[2,3]

Ovo je jedina dostupna centrifugalna pumpa za kratkotrajnu cirkulacijsku potporu s tehnologijom magnetske levitacije rotora, koja radi bez mehaničkih ležajeva ili brtvi, čime se umanjuje trenje, trošenje materijala i stvaranje topline, što u konačnici smanjuje rizik od tromboembolijskih komplikacija ili mehaničkog kvara.[2]

U ovoj studiji prikazujemo naša iskustva s korištenjem uređaja *CentriMag*™ u skupini bolesnika za premoštenje do transplantacije srca ili do kandidature za transplantaciju, te usporedbu s rezultatima iz nedavne literature.

Metode

Bolesnici

U ovom istraživanju retrospektivno smo analizirali bolesnike kojima je ugrađen uređaj *CentriMag*™ kao kratkotrajna mehanička cirkulacijska potpora sa svrhom premoštenja do transplantacije srca ili kandidature za transplantaciju u tercijarnom kardiotorakalnom transplantacijskom centru (Harefield Hospital, London, Ujedinjeno Kraljevstvo), u razdoblju od 2004. do 2019. godine. Bolesnici kojima uređaj *CentriMag*™ nije ugrađen radi BTT ili BTC plana liječenja, isključeni su iz studije. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva bolnice i svi su bolesnici potpisali informirani pristanak. Ako je bolesnik bio bez svijesti, liječnički tim je u dogovoru s obitelji potpisao informirani pristanak.

Svi bolesnici su, unatoč maksimalnoj terapiji inotropnim lijekovima i optimalnom medikamentoznom liječenju, primljeni u kritičnom stanju na odjel intenzivne skrbi (ICU, engl. *intensive care unit*) te im je postavljena indikacija za MCS. Zbog različitih kontraindikacija kao što su nejasan neurološki status, ovisnost o mehaničkoj ventilaciji, srčana kaheksija ili višeorgansko zatajivanje (MOF, engl. *multiple organ failure*), neki bolesnici nisu bili kandidati za transplantaciju srca kao niti za dugotrajnu mehaničku potporu klijetkama. Stoga se odluka o postavljanju kratkotrajne mehaničke potpore klijetkama temeljila na kliničkoj prosudbi s ciljem da se bolesnike stabilizira i optimizira njihovo kliničko stanje kako bi se postigao oporavak funkcije organa prije nego što postanu kandidati za daljnje liječenje. Jedna od najvećih prednosti uređaja *CentriMag*™ u odnosu na izvantjelesnu membransku oksigenaciju (ECMO, engl. *extracorporeal membrane oxygenation*) sastoji se u tome što nije potreban oksigenator tako da je posljedično potreban manji stupanj antikoagulacije te je uklonjen rizik od tromboembolijskih komplikacija vezanih uz korištenje oksigenatora. Nadalje, naš cilj liječenja uz pomoć uređaja *CentriMag*™ bio je izbjeći razvoj sindroma sustavnoga upalnog odgovora (SIRS, engl. *systemic inflammatory response syndrome*) ili infekcije kako bi se ubrzao oporavak funkcije organa dok bolesnici ne postanu kandidati za transplantaciju srca. Kod bolesnika s hemodinamskim i ehokardiografskim znakovima zatajivanja desne klijetke (RVF, engl. *right ventricular failure*) korištena je ugradnja *CentriMag*™-a radi kratkotrajne cirkulacijske potpore desnoj klijetki (RVAD, eng. *right ventricular assist device*). Kriteriji za RVF uključivali su srčani indeks (CI, engl. *cardiac index*) <2,2 l/min/m² (unatoč kontinuiranoj infuziji ≥1 inotropnih lijekova u visokoj dozi) i središnji venski tlak (engl. *central venous pressure*) CVP > 15 mmHg ili sistoličku disfunkciju desne klijetke na transezofagijskom ultrazvuku (TEE, engl. *transoesophageal echocardiogram*).

Kirurška tehnika

Kirurška tehnika je detaljno opisana u našim ranijim studijama.[2,3] Kirurški zahvat ugradnje *CentriMag*™-a počinje medijanom sternotomijom uz rutinsko korištenje transezofagijskog ultrazvuka. Potrebna je potpuna heparinizacija (3 mg/kg) čiji je efekt praćen mjerenjem aktiviranoga parcijalnog tromboplastinskog vremena i anti-Xa faktora. Veličina kanila prilagođena je ovisno o površini tijela bolesnika. Dovodna i odvodna kanila LVAD-a postavljene su u lijevi atrij, odnosno uzlaznu aortu. Dovodna i odvodna kanila RVAD-a postavljene su u desnu pretklijetku, odnosno glavnu plućnu arteriju. Pravilno postavljanje kanila usmjereno je uz pomoć TEE-a. Brzina pumpe prilagođena je tako da osigura CI 2,2 – 2,4 L/min, iako pumpa može isporučiti protok krvi i do 9,9 l/min. Prije zatva-

Tablica 1. Preoperativne demografske i kliničke karakteristike bolesnika
Table 1. Preoperative demographic and clinical characteristics

Prosječna dob (godina) / Mean age (years)	37,2 ± 13,8	Virusni miokarditis / Viral myocarditis	2 (7%)
Muškarci / Male gender	21 (72%)	HCM	1 (3%)
BMI (kg/m²) / Body mass index (kg/m²)	23,2 ± 4,1	Hemodinamski parametri / Hemodynamics	
Krvna grupa / Blood group		Frekvencija srca (/min) / HR (bpm)	107 ± 17
A	16 (55%)	MAP (mmHg)	71 ± 15
B	1 (3,5%)	CVP (mmHg)	18 ± 5
AB	1 (3,5%)	Ehokardiografski parametri / Echocardiography	
O	11 (38%)	LVEF (%)	14 ± 5,2
Nejasan neurološki status / Uncertain CNS status	4 (14%)	LVEDD (mm)	66 ± 11
Mehanička ventilacija / Mechanical ventilation	4 (14%)	LVESD (mm)	59 ± 13
IABP	9 (31%)	RV – umjerena disfunkcija / RV moderately impaired	10 (35%)
VA ECMO	4 (14%)	RV – teška disfunkcija / RV severely impaired	16 (55%)
MOF	5 (17%)	TAPSE (mm)	10,9 ± 2,4
Zatajivanje bubrega / Renal failure	14 (48%)	Laboratorijski parametri / Laboratory results	
Zatajivanje desne klijetke / Right ventricular failure	26 (90%)	Hb (g/L)	104 ± 36
Prethodna sternotomija / Previous sternotomy	6 (21%)	WBC (x10⁹/L)	11,4 ± 5,3
Prethodni MI / Previous MI	5 (17%)	CRP (mg/L)	96 ± 87
Prethodni CABG/PCI	3 (10%)	Ureja (mmol/L) / Urea (mmol/L)	9,3 ± 6,7
Etiologija srčanog zatajivanja / Etiology of heart disease		Kreatinin (μmol/L) / Creatinine (μmol/L)	109 ± 46
DCM	22 (76%)	Bilirubin (μmol/L)	39 ± 31
ICMP	2 (7%)	ALT (IU/L)	180 ± 171
IHD	2 (7%)	ALP (IU/L)	77 ± 45

CABG – aortokoronarno premoštenje / coronary artery bypass graft; PCI – perkutana koronarna intervencija / percutaneous coronary intervention; MAP – srednji arterijski tlak / mean arterial pressure; Hb – hemoglobin; WBC – bijele krvne stanice / white blood cells; ALT – alanin aminotransferaza / alanine aminotransferase; ALP – alkalna fosfataza / alkaline phosphatase; CRP – C-reaktivni protein / C-reactive protein; LVEF – istisna frakcija lijeve klijetke / left ventricular ejection fraction; LVEDD – završni dijastolički promjer lijeve klijetke / left ventricular end-diastolic diameter; LVESD – završni sistolički promjer lijeve klijetke / left ventricular end-systolic diameter; RV – desna klijetka / right ventricle; TAPSE – sistolički pomak ravnine trikuspidnog prstena / tricuspid annular plane systolic excursion; VA ECMO – veno-arterijska izvantjelesna membranska oksigenacija / veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± SD ili broj N i udio (%). / Data are presented as mean ± SD or n (%).

ranja prsnog koša heparin je neutraliziran pomoću protamina.

Glava pumpe zajedno s cijevima za krug *CentriMag*™-a zamijenjeni su svakih 4 – 6 tjedana ili ranije, ako je to bilo potrebno zbog pojave makroskopski vidljivih sedimenata fibrina u cijevima kruga. Intravenski heparin ponovno je primijenjen nakon kirurškog zahvata, ukoliko se drenaža iz prsišta smanjila ispod 50 ml/h. Doza se prilagođavala svakih šest sati s ciljem aktiviranoga parcijalnog protrombinskog vremena od 40 do 60 sekundi u početku, a zatim od 60 do 80 sekundi (odnosno razine anti-Xa faktora 0,2 – 0,3 i zatim 0,3 – 0,4 UI/ml). Svi su bolesnici liječeni u jedinici intenzivne skrbi gdje je provedena intenzivna fizioterapija i rana mobilizacija kako bi mogli postati kandidati za transplantaciju srca. Svaki bolesnik stavljen je na listu čekanja transplantacije srca isključivo nakon odluke donesene na sastanku multidisciplinarnoga transplantacijskog tima, ovisno o oporavku funkcije vitalnih organa i poboljšanja kliničkog stanja. Takvi bolesnici stavljeni su na hitnu nacionalnu listu visokog prioriteta.

Prikupljanje podataka

Svi klinički podatci prikupljeni su retrospektivno pregledom elektroničke i arhivirane medicinske doku-

mentacije. Prikupljeni podatci sastojali su se od demografskih parametara, predoperativnih kliničkih značajki, hemodinamskih parametara, laboratorijskih nalaza i ehokardiografskih nalaza. Primarni ciljevi bili su posttransplantacijsko tridesetodnevno i jednogodišnje preživljavanje. Sekundarni ciljevi bili su tridesetodnevno preživljavanje nakon implantacije *CentriMag*™-a te klinički ishodi nakon implantacije *CentriMag*™-a (rana postoperativna drenaža, trajanje potpore, rane komplikacije) i transplantacije srca.

Statistička analiza

Kategoričke varijable prikazane su kao brojevi s postotcima. Kontinuirane varijable prikazane su kao srednja vrijednost uz standardnu devijaciju ili medijan (interkvartilni raspon). Sve analize provedene su uz pomoć statističkog programa *MedCalc* za *Windows*, verzija 15.8 (*MedCalc Software*, Belgija).

Rezultati

Populacija

U 29 bolesnika (prosječne dobi od 37,2 ± 13,8, u rasponu od 16 do 63 godine; 21 muškarac) učinjena je implantacija uređaja *CentriMag*™ radi premoštenja do transplantacije srca (18 bolesnika, 62%) ili do kandidature za transplantaciju (11 bolesnika, 38%) u vremenskom razdoblju od 15 godina. Najčešći uzrok srčanog zatajivanja bila je dilatativna kardiomiopatija (n = 22,76%). Demografske i kliničke karakteristike bolesnika prije operativnog zahvata ugradnje *CentriMag*™-a prikazane su u tablici 1. Svi su bolesnici prije ugradnje uređaja *CentriMag*™ bili hemodinamski nestabilni i ovisni o potpori visokim dozama inotropnih lijekova. Prije operacije, 4 (14%) bolesnika bila su mehanički ventilirana, 4 (14%) je imalo neizvjestan neurološki status, 9 (31%) je imalo ugrađenu intraaortalnu balon-pumpu, 4 (14%) je imalo ugrađenu perifernu veno-arterijsku ECMO potporu, 26 (90%) je imalo značajan stupanj RVF-a, 14 (48%) je imalo zatajivanje bubrega, 5 (17%) je imalo MOF, a 6 (21%) je imalo prethodnu sternotomiju. Način VAD potpore i strategija premošćivanja prikazani su u tablici 1. Uređaj *CentriMag*™ je korišten za potporu lijevoj klijetki u 9 (31%), desnoj klijetki u 6 (21%) i za potporu objema klijetkama srca u 14 (48%) bolesnika. U svih šest bolesnika RVAD je korišten zbog teškog zatajivanja desne klijetke tijekom ili nakon ugradnje uređaja za dugotrajnu mehaničku cirkulacijsku potporu lijevoj klijetki (LT-VAD, engl. *long-term ventricular assist device*).

Postoperativni rezultati i komplikacije nakon ugradnje *CentriMag*™-a prikazani su u tablici 2. Komplikacija u smislu kvara uređaja nije bilo. Prosječno trajanje potpore *CentriMag*™-om u skupini ispitanika bilo je 37,9 dana (raspon 1 – 206 dana). Dakle, 9 (31%) bolesnika bilo je na potpori u razdoblju duljem od službeno propisanog razdoblja (30 dana). Srednje vrijednosti protoka krvi kroz LVAD i RVAD bile su 4,6 odnosno 4,8 L/min. Jednomjesečni i jednogodišnji mortalitet nakon implantacije iznosio je 7% (dva bolesnika), odnosno 10% (tri bolesnika). U oba slučaja kada su bolesnici umrli unutar 30 dana od implantacije *CentriMag*™-a, bilo je prvi, odnosno 19. postoperativni dan nakon HTx.

Postoperativni klinički ishodi i komplikacije nakon HTx prikazani su u tablici 3. Jednomjesečno i jednogodišnje preživljenje nakon HTx iznosilo je 90% (26 bolesnika), odnosno 83% (24 bolesnika).

Tablica 2. Prikaz kliničkih ishoda nakon ugradnje CentriMag™-a
Table 2. Post-implantation results

Trajanje cirkulacijske potpore (dani) / Duration of support (days)	37,9 ± 44
30-dnevni mortalitet / 30-days mortality	2 (7%)
1-godišnji mortalitet / 1-year mortality	3 (10%)
Boravak u JIL-u (medijan (IQR), dani) / ICU stay (median (IQR), days)	20 (11, 35)
Bolnički boravak (medijan (IQR), dani) / Hospital stay (median (IQR), days)	38 (25, 81)
Dreniranje (ml/24h) / Drainage (ml/24h)	844 ± 570
LVAD protok (L/min) / LVAD flow (L/min)	4,6 ± 0,9
RVAD protok (L/min) / RVAD flow (L/min)	4,8 ± 0,7

JIL / ICU – jedinica intenzivnog liječenja / intensive care unit; IQR – interkvartilni raspon / interquartile range; LVAD – uređaj za potporu lijevoj klijetki / left ventricular assist device; RVAD – uređaj za potporu desnoj klijetki / right ventricular assist device.
Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± SD ili broj N i udio (%). / Data are presented as mean ± SD or n (%).

Tablica 3. Posttransplantacijski klinički ishodi i komplikacije.
Table 3. Posttransplant outcomes and complications.

30-dnevno preživljenje / 30-day survival	26 (90)
1-godišnje preživljenje / 1-year survival	24 (83)
Moždani udar / Stroke	0 (0)
Zatajenje bubrega / Renal failure	8 (28)
Akutno odbacivanje / Acute rejection	4 (14)
MCS	7 (24)
Sepsa / Sepsis	5 (17)
Krvarenje / Bleeding	6 (21)
Ugradnja elektrostimulatora / Pacemaker implantation	0 (0)

MCS – mehanička cirkulacijska potpora / mechanical circulatory support
Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± SD ili broj N i udio (%) / Data are presented as mean±SD or n (%)

Rasprava

U ovoj smo studiji pokazali da naša strategija premošćivanja do transplantacije s mehaničkom cirkulacijskom potporom uređaja *CentriMag*™ može pomoći pri stabilizaciji bolesnika u zadnjem stadiju srčanog zatajivanja te omogućiti uspješnu transplantaciju srca sa zadovoljavajućim kliničkim ishodima. *CentriMag*™ je jedini dostupan VAD uređaj za kratkotrajnu mehaničku cirkulacijsku potporu koji je odobren za tridesetodnevnu upotrebu, u usporedbi s ostalim uređajima koji su registrirani za korištenje do sedam dana.[2,4,6] Trenutno se perkutani uređaji za kratkotrajnu MCS (ECMO i *Impella*®, *Abiomed*, Danvers, MA) češće koriste u svrhu BTT, ali svaki uz pojedine prednosti ima i specifične nedostatke.[1,8–10] Međutim, uređaj *CentriMag*™, za razliku od ostalih kratkoročnih MCS uređaja, može pružiti potporu kroz dulje vremensko razdoblje uz veći protok krvi te učinkovitiju dekompresiju klijetke. Bolesnici u završnom stadiju zatajivanja srca često nisu prikladni kandidati za implantaciju LT-VAD ili HTx zbog prisutnosti ostalih komorbiditeta i zatajenja pojedinih organa, iako ove kontraindikacije mogu biti relativne i reverzibilne.[11] Bitno je istaknuti da je u našoj studiji jednomjesečno preživljavanje nakon ugradnje *CentriMag*™-a bilo 93%, te jednomjesečno i jednogodišnje preživljenje nakon transplantacije srca 90% odnosno 83%. Ovi rezultati potvrđuju učinkovitost u liječenju ovih bolesnika upotrebom *CentriMag*™-a i uspješnost u premoštenju do transplantacije srca odnosno kandidature za transplantaciju. Budući da je prosječno trajanje potpore *CentriMag*™-om (oko 38 dana) bilo dulje od vremenskog razdoblja za koje je odobren, omogućeno je dulje vrijeme čekanja do pojave odgovarajućeg donorskog srca.[12,13] Nadalje, nije zabilježena niti jedna komplikacija u vidu kvara uređaja.

Rezultati iz dosadašnje literature pokazuju kako korištenje *CentriMag*™-a omogućuje smanjeni mortalitet i morbiditet u bolesnika s kardiogenim šokom.[4,8] Naši su rezultati usporedivi s rezultatima ostalih istraživanja.[1,6,8,14–19] Yoshioka i sur. usporedili su različite BTT strategije i prikazali tridesetodnevni posttransplantacijski mortalitet od 13% u skupini od 16 bolesnika kod kojih je korišten uređaj za kratkotrajnu MCS.[1] Loforte i sur. u kohorti od 37 bolesnika prikazali su smrtnost od 35% s prosječnim vremenom potpore od 11 dana, a radilo se o skupini bolesnika koji se nakon operacije aortokoronarnog premoštenja nisu mogli odvojiti od stroja za izvantjelesni krvotok, bolesnika s primarnim zatajivanjem donorskog srca te bolesnika sa zatajivanjem desne klijetke nakon ugradnje mehaničke potpore lijevoj klijetki. Jedno od mogućih objašnjenja jest da je u našoj studiji relativno niža prosječna dob bolesnika (srednja dob 37,2 godine) pridonijela bržem oporavku funkcije organa, uspješnijoj fizikalnoj rehabilitaciji te mogućnosti da postanu kandidati za transplantaciju srca.[15] S druge strane, Yin i sur. u svojoj analizi su došli do zaključka kako su bolesnici na privremenoj mehaničkoj potpori, koja osim perkutanih uređaja uključuje i uređaje poput *Centri-Maga*, imali lošije rezultate jednogodišnjeg preživljenja u odnosu na bolesnike koji su transplantaciju čekali na trajnoj mehaničkoj potpori lijevoj klijetki.[19] Međutim, nedostatak je što ugradnja *CentriMag*™-a u većini slučajeva zahtijeva izvođenje sternotomije prije transplantacije srca.[20] Awad i sur. su proveli istraživanje u kojem su opisali kako su bolesnici koji su imali nekoliko prethodnih sternotomija imali lošije kliničke ishode nakon HTx u usporedbi s bolesnicima bez prethodne sternotomije.[21] U našoj skupini bolesnika, 21% bolesnika imalo je prethodnu sternotomiju prije ugradnje uređaja *CentriMag*™; međutim, jednomjesečno preživljenje nakon HTx u ovoj visokorizičnoj skupini bilo je 86%. Zatajivanje bubrega i MOF prije ugradnje *CentriMag*™-a bili su prisutni kod 48%, odnosno 17% bolesnika, što je pridonijelo većem riziku operativnog zahvata.

Dodatna prednost ovog pristupa liječenja jest mogućnost naknadne ugradnje oksigenatora kod bolesnika s razvijenim respiratornim zatajivanjem. Bitno je istaknuti kako se uređaj *CentriMag*™ može ugraditi minimalno invazivnim pristupom (bez sternotomije), kao što su Takeda i sur. opisali u svom istraživanju. Kako bi izbjegli potencijalne komplikacije medijane sternotomije, autori su razvili pristup minitorakotomije koristeći kanilaciju desne ili lijeve aksilarne arterije, iako je perioperativni mortalitet u njihovoj studiji (32%) bio veći u odnosu na naše rezultate.[22]

Međutim, Shuhaiber i sur. u svom su istraživanju na 27 bolesnika (prosječne dobi od 47,9 godina), kojima je uređaj *CentriMag*™ ugrađen zbog kardiogenog šoka, opisali tridesetodnevno preživljenje od 30% uz znatno kraće trajanje cirkulacijske potpore s prosjekom od 13,7 dana.[23]

Ograničenja istraživanja

Jedno od ograničenja ove studije jest retrospektivna analiza rezultata. Također, u istraživanju nisu analizirani bolesnici kod kojih je ugrađen *CentriMag*™, ali nisu kasnije imali transplantaciju srca. Tijekom ovoga petnaestogodišnjeg razdoblja došlo je do promjena i napretka u perioperativnom liječenju bolesnika te u pojavi i izboru novijih MCS uređaja. Ukupan broj bolesnika nije dovoljno velik kako bi se mogla učiniti usporedba s drugim MCS uređajima. Stoga, potrebne su daljnje prospektivne i multicentrične studije, uključujući i studiju koja bi usporedila *CentriMag*™ s drugim MCS uređajima, kako bi se bolje definirale prednosti i nedostatci svakog pojedinog uređaja.

Zaključci

Ugradnja uređaja *CentriMag*™ može biti učinkovita i pouzdana pri liječenju bolesnika u zadnjem stadiju

srčanog zatajivanja koji su potencijalni kandidati za HTx, a nisu kandidati za ugradnju LT-VAD. Mehaničkom cirkulacijskom potporom pomoću *CentriMag*™-a može se poboljšati klinički oporavak takvih bolesnika te omogućiti uspješno premoštenje do transplantacije srca ili kandidature za transplantaciju.

LITERATURA

1. *Yoshioka D, Li B, Takayama H, Garan RA, Topkara VK, Han J i sur.* Outcome of heart transplantation after bridge-to-transplant strategy using various mechanical circulatory support devices. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2017;25(6):918–24.
2. *De Robertis F, Rogers P, Amrani M, Petrou M, Pepper JR, Bahrami T i sur.* Bridge to decision using the Levitronix CentriMag short-term ventricular assist device. J Heart Lung Transplant. 2008;27(5):474–8.
3. *Mohite PN, Zych B, Popov AF, Sabashnikov A, Sáez DG, Patil NP i sur.* CentriMag short-term ventricular assist as a bridge to solution in patients with advanced heart failure: use beyond 30 days. Eur J Cardiothorac Surg. 2013;44(5):e310–315.
4. *Mohite PN, Zych B, Banner NR, Simon AR.* Refractory heart failure dependent on short-term mechanical circulatory support: what next? Heart transplant or long-term ventricular assist device. Artif Organs. 2014;38(4):276–81.
5. *Sung S-Y, Hsu P-S, Chen J-L, Tsai C-S, Tsai Y-T, Lin C-Y i sur.* Prolonged Use of Levitronix Left Ventricular Assist Device as a Bridge to Heart Transplantation. Acta Cardiol Sin. 2015;31 (3):249–52.
6. *Haj-Yahia S, Birks EJ, Amrani M, Petrou M, Bahrami T, Dreyfus G i sur.* Bridging patients after salvage from bridge to decision directly to transplant by means of prolonged support with the CentriMag short-term centrifugal pump. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009;138(1):227–30.
7. *Chou NK, Chen YS, Chi NH, Hsu RB, Ko WJ, Yu HY i sur.* Extracorporeal membrane oxygenation hybrid with various ventricular assist devices as double bridge to heart transplantation. Transplant Proc. 2006;38(7):2127–9.
8. *Garzon-Rodriguez JD, Obando-Lopez C, Giraldo-Grueso M, Sandoval-Reyes N, Camacho J, Umaña JP.* Mechanical circulatory support as bridge therapy for heart transplant: case series report. BMC Res Notes. 2018;11(1):430.
9. *Sef D, Kabir T, Lees NJ, Stock U.* Valvular complications following the Impella device implantation. J Card Surg. 2021; 36(3):1062–6.
10. *Sef D, Verzelloni Sef A, Mohite P, Stock U, Trkulja V, Raj B i sur.* Utilization of extracorporeal membrane oxygenation in DCD and DBD lung transplants: a 2-year single-center experience. Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant. 2020;33(12): 1788–98.
11. *McCarthy PM.* HeartMate implantable left ventricular assist device: bridge to transplantation and future applications. Ann Thorac Surg. 1995;59(2 Suppl):S46–51.
12. *Verzelloni Sef A, Sef D, Garcia Saez D, Trkulja V, Walker C, Mitchell J i sur.* Heart Transplantation in Adult Congenital Heart Disease with the Organ Care System Use: A 4-Year Single-Center Experience. ASAIO J. 2021;67(8):862–8.
13. *Mohite PN, Umakumar K, Maunz O, Smail H, Sef D, Stock U.* Utilization of Paragonix SherpaPak for human donor heart preservation. Multimed Man Cardiothorac Surg: MMCTS. 2021:16;2021. Dostupno na: https://mmcts.org/tutorial/1657.
14. *Mohite PN, Sabashnikov A, Patil NP, Sáez DG, Zych B, Popov AF i sur.* Short-term ventricular assist device in post-cardiotomy cardiogenic shock: factors influencing survival. J Artif Organs. 2014;17(3):228–35.
15. *Loforte A, Montalto A, Ranocchi F, Della Monica PL, Casali G, Lappa A i sur.* Levitronix CentriMag third-generation magnetically levitated continuous flow pump as bridge to solution. ASAIO J. 2011;57(4):247–53.
16. *Takeda K, Garan AR, Ando M, Han J, Topkara VK, Kurlansky P i sur.* Minimally invasive CentriMag ventricular assist device support integrated with extracorporeal membrane oxygenation in cardiogenic shock patients: a comparison with conventional CentriMag biventricular support configuration. Eur J Cardio-Thorac Surg. 2017;52(6):1055–61.
17. *Kazui T, Tran PL, Echeverria A, Jerman CF, Iwanski J, Kim SS i sur.* Minimally invasive approach for percutaneous CentriMag right ventricular assist device support using a single PROTEKDuo Cannula. J Cardiothorac Surg. 2016;11(1):123.
18. *Salzberg S, Lachat M, Zünd G, Oechslin E, Schmid ER, DeBakey M i sur.* Left ventricular assist device as bridge to heart transplantation--lessons learned with the MicroMed DeBakey axial blood flow pump. Eur J Cardio-Thorac Surg. 2003;24(1):113–8.
19. *Yin MY, Wever-Pinzon O, Mehra MR, Selzman CH, Toll AE, Cherikh WS i sur.* Post-transplant outcome in patients bridged to transplant with temporary mechanical circulatory support devices. J Heart Lung Transplant. 2019;38(8):858–69.
20. *Sef D, Mohite P, De Robertis F, Verzelloni Sef A, Mahesh B, Stock U i sur.* Bridge to heart transplantation using the Levitronix CentriMag short-term ventricular assist device. Artif Organs. 2020;44(9):1006–8.
21. *Awad M, Czer LSC, Mirocha J, Ruzza A, Rafiei M, Reich H i sur.* Prior sternotomy increases the mortality and morbidity of adult heart transplantation. Transplant Proc. 2015;47(2): 485–97.
22. *Takeda K, Garan AR, Topkara VK, Kirtane AJ, Karmpaliotis D, Kurlansky P i sur.* Novel minimally invasive surgical approach using an external ventricular assist device and extracorporeal membrane oxygenation in refractory cardiogenic shock. Eur J Cardio-Thorac Surg. 2017;51(3):591–6.
23. *Shuhaiber JH, Jenkins D, Berman M, Parameshwar J, Dhital K, Tsui S i sur.* The Papworth Experience With the Levitronix CentriMag Ventricular Assist Device. J Heart Lung Transplant. 2008;27(2):158–64.

Liječ Vjesn 2022;144:392–401
https://doi.org/10.26800/LV-144-11-12-7

Pregled | Review

Kardiovaskularno zdravlje u menopauzi

Cardiovascular health in menopause

Ivan Jandrić[1], Marina Šprem Goldštajn[2]✉, Slavko Orešković[2], Ivan Bolanča[3], Boris Grizelj[4], Mislav Mikuš[2]

[1] Opća bolnica „Dr. Josip Benčević", Slavonski Brod
[2] Klinika za ženske bolesti i porode, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[3] Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb
[4] Sveučilišna klinička bolnica Mostar

Deskriptori
KARDIOVASKULARNE BOLESTI – epidemiologija, patofiziologija, prevencija;
MENOPAUZA – fiziologija, metabolizam;
ATEROSKLEROZA – patofiziologija;
ESTROGENI – fiziologija, metabolizam;
LIPOPROTEINI VISOKE GUSTOĆE – u krvi;
VAZOMOTORIČKI SUSTAV;
HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE – metode;
ESTROGENSKO NADOMJESNO LIJEČENJE;
RIZIČNI ČIMBENICI

SAŽETAK. Bolesti srca i krvožilnog sustava najučestaliji su uzrok smrtnosti u Europi. Prema najnovijim podatcima, čak 10% više smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti zastupljeno je kod žena u odnosu na muškarce, što znači da u Europi zbog kardiovaskularnih razloga godišnje umire 300.000 žena više nego muškaraca. U većini istraživanja menopauza je istaknuta kao primarni čimbenik koji doprinosi povećanju kardiovaskularnog rizika u žena, usprkos metodološkim ograničenjima u obliku razdvajanja kronološkog starenja i menopauze. Proaterogene promjene u lipidogramu tijekom menopauzalne tranzicije smatraju se najsnažnijom poveznicom između nastupa menopauze i porasta kardiovaskularnog rizika. Kohortne studije nisu našle uzročnu povezanost nastupa menopauze s promjenama krvnog tlaka te homeostazom glukoze i inzulina, odnosno s rizikom razvoja šećerne bolesti. Uloga estrogena u očuvanju kardiovaskularnog zdravlja, uza sve gore opisane izravne učinke na srce i krvne žile, uključuje mehanizme kojima se regulira profil lipida, inzulinska osjetljivost te monocitno-makrofagni sustav, a čiji ispadi funkcije doprinose multifaktorijalnom procesu ateroskleroze koji u znatnoj mjeri modulira kardiovaskularni rizik. Sinteza brojnih istraživanja o molekularnim mehanizmima ističe da je estrogenska protekcija krvožilja i srca posljedica neposrednog učinka estrogena na vazodilataciju, angiogenezu, unaprjeđenje mitohondrijalne funkcije i sniženje razine oksidativnog stresa te supresiju fibroze. Promatrajući sve znanstvene spoznaje o utjecajima hormonskog nadomjesnog liječenja na profil kardiovaskularnog rizika, bitno je znati da je razvoj HNL-a bitno proširio mogućnost optimizacije i individualizacije terapije, a time su dodatno reducirani potencijalni rizici. Uz transdermalni put primjene, terapijske režime s niskim i ultraniskim dozama hormona te primjenu prirodnoga mikroniziranog progesterona i didrogesterona, kardiovaskularno zdravlje žena u menopauzi može biti značajno unaprijeđeno.

Descriptors
CARIOVASCULAR DISEASES – epidemology, physiopathology, prevention and control;
MENOPAUSE – metabolism, physiology;
ATHEROSCLEROSIS – physiopathology;
ESTROGENS – metabolism, physiology;
LIPOPROTEINS, HDL – blood;
VASOMOTOR SYSTEM;
HORMONE REPLACEMENT THERAPY – methods;
ESTROGEN REPLACEMENT THERAPY;
RISK FACTORS

SUMMARY. Cardiovascular diseases are the most common cause of death in Europe. They are the cause of 40% of deaths in the male population and 49% of deaths in women, which means that 300,000 more women than men die of cardiovascular causes in Europe each year. Most studies have identified menopause as the major contributor to increased cardiovascular risk in women, although it has been methodologically difficult to separate chronological aging from menopause. Pro-atherogenic changes in lipidogram during transition to menopause may be considered the strongest link between the onset of menopause and the increase in cardiovascular risk. As with blood pressure changes, cohort studies have not found a causal relationship between the onset of menopause and glucose and insulin homeostasis or the risk of developing diabetes. The role of estrogen in maintaining cardiovascular health includes, in addition to all direct cardiovascular effects described above, estrogenic mechanisms that regulate lipid profile, insulin sensitivity, and monocyte-macrophage system, the bursts of which contribute to the multifactorial process of atherosclerosis which considerably modulates cardiovascular risk. Synthesis of numerous studies on molecular mechanisms leads to the conclusion that estrogenic protection of blood vessels and the heart is due to the direct action of estrogen on vasodilation, angiogenesis, improvement of mitochondrial function and reduction of oxidative stress, and suppression of fibrosis. It is important to note that the development of hormone replacement therapy (HRT) has greatly increased the ability to optimize and individualize therapy, further reducing potential risks. With the transdermal route of administration, low- and ultralow-dose therapeutic regimens, and the use of natural micronized progesterone and dydrogesterone, cardiovascular health in menopausal women can be significantly improved.

Prema podatcima *European Heart Network* (EHN), bolesti srca i krvožilnog sustava uvjerljivo su najučestaliji uzrok smrtnosti u Europi, odgovorne za 3,9 milijuna smrti godišnje, odnosno 45% svih smrtnih ishoda.[1] I dok su uzrokom 40% smrti u muškoj populaciji, u žena su kardiovaskularne bolesti odgovorne za 49%

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Marina Šprem Goldštajn, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-1747-204X
Klinika za ženske bolesti i porode, Petrova 13, 10000 Zagreb,
e-pošta: marina.goldstajn@gmail.com

Primljeno 28. travnja 2022., prihvaćeno 30. kolovoza 2022.

smrtnosti, što znači da u Europi godišnje umre 300.000 više žena nego muškaraca zbog kardiovaskularnih razloga. U Hrvatskoj je ta razlika još izraženija, tj. učestalost kardiovaskularne smrtnosti u žena je veća za više od 10% u usporedbi s muškom populacijom.[2] Iako je takav trend prisutan još od sredine osamdesetih godina prošlog stoljeća, i danas je u laičkim pa i u stručnim krugovima nerijetko prisutan stereotip da krvožilne bolesti predstavljaju tipično mušku patologiju te su u percepciji ženske populacije kardiovaskularni rizici relativno mali razlog za brigu u usporedbi s primjerice rizikom karcinoma dojke. Karcinom dojke je odgovoran za ukupno 3% mortaliteta europskih žena, dakle, 16 puta je izglednije da će žena umrijeti zbog kardiovaskularnih bolesti nego zbog karcinoma dojke.[3] Uzrok ovakvoj zabludi može biti činjenica da u reproduktivnoj dobi žene imaju povoljniji profil kardiovaskularnog rizika pa je tako kod njih nastup koronarne srčane bolesti odgođen za oko deset, a akutnog infarkta miokarda i nagle srčane smrti za oko dvadeset godina u odnosu na mušku populaciju. Stoga, u razdoblju do 65. godine života, na kardiovaskularni mortalitet u muškoj populaciji otpada 31% ukupnog mortaliteta, dok je u ženskoj on niži za 26%, te je, za razliku od muške populacije, „zasjenjen" mortalitetom od karcinoma, koji se s udjelom od 35% u ukupnom mortalitetu nameće kao najčešći uzrok smrtnosti žena u tom životnom razdoblju. Strmi porast kardiovaskularnog mortaliteta u ženskoj populaciji nakon šestog desetljeća života dovodi se u vezu s nizom promjena u metabolizmu i cirkulatornoj funkciji čiji nastup koincidira s menopauzalnom tranzicijom.[4] Cilj je ovoga preglednog rada prikazati i analizirati najvažnija istraživanja koja ističu menopauzu kao važan čimbenik kardiovaskularnog rizika.

Rasprava

Menopauza kao čimbenik kardiovaskularnog rizika – osvrt na klinička istraživanja

Iako je još od vremena objave rezultata velike Framinghamske studije, 1976. godine, menopauza identificirana kao primarni čimbenik koji doprinosi povećanju kardiovaskularnog rizika u žena, razmjerno dugo izostao je metodološki izazov razdvajanja kronološkog starenja i menopauze.[5] Precizniji odgovor ponudile su longitudinalne studije, poput *Healthy Women Study*, *Melbourne Midlife Health Project*, *Fels Longitudinal Study*, *Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort* i konačno najopsežnija, *Study of Women's Health Across the Nation* (SWAN), koje su jasnije ustanovile odnos ovarijskog starenja i kardiovaskularnog rizika. Iste su pokazale da pojedine intrinzične značajke menopauzalne tranzicije doista rezultiraju nizom promjena relevantnih za vjerojatnost nastupa kardiovaskularnih/kardiometaboličkih bolesti, definirajući tako perimenopauzalno razdoblje kao period od kritične važnosti za adekvatnu skrb i strategije prevencije.[6,7] Posljedično, menopauza je danas uvažena kao samostalni čimbenik rizika prema *American Heart Association* (AHA), te je od 2018. godine uvrštena u globalne smjernice za kontrolu razine kolesterola u krvi kao čimbenika koji potencira rizik, tj. koji favorizira odluku o uvođenju statinske terapije.[8]

Lipidni status

Proaterogene promjene u lipidogramu tijekom menopauzalne tranzicije mogu se smatrati najsnažnijom poveznicom između nastupa menopauze i porasta kardiovaskularnog rizika. Tajvanska studija *Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort Study* uspoređivala je lipidni status žena u razdoblju od četiri godine (1990./91. i 1994./95.), u kontekstu aktualnog (pre- ili post-) menopauzalnog statusa (9–11). Nakon prilagodbe za dob i indeks tjelesne mase (ITM), jedina značajna promjena bila je porast ukupnog kolesterola koji je najviše bio izražen u žena koje su u promatranom periodu prešle iz premenopauzalnog u postmenopauzalni status. Glavna zamjerka ovoj studiji jest neprecizno podijeljen period perimenopauze te heterogena postmenopauzalna skupina žena s različitim vremenskim odmacima od posljednje menstruacije. U *Fels Longitudinal Study* kroz razdoblje od 26 godina serijski je praćen lipidni status žena u dobi od 40 do 60 godina, koje su prolazile kroz prirodnu ili ijatrogenu menopauzu. Ustanovljen je značajan porast LDL-kolesterola u perimenopauzi i postmenopauzi u usporedbi s premenopauzalnim statusom, no, ostale su neprecizno definirane promjene u tranziciji kasne perimenopauze prema kasnoj postmenopauzi.[12] Studija *Melbourne Midlife Health Project* pratila je menopauzalnu tranziciju 150 inicijalno premenopauzalnih žena. U njoj je pak jedina statistički značajna promjena u lipidogramu u relaciji prema menopauzi bila promjena u HDL-kolesterolu, za koji je ustanovljen porast u godini koja prethodi posljednjoj menstruaciji i koji se u sljedećim godinama praćenja vraća na premenopauzalne vrijednosti. Ostale promjene u lipidogramu objašnjene su dobnim učinkom ili promjenama u ostalim čimbenicima rizika. Relativno mali uzorak populacije i kratko razdoblje praćenja glavna su ograničenja ovoga australskog istraživanja.[13] U *Healthy Women Study* uspoređivan je lipidni status 372 žene serijski praćen u dvije vremenske točke: u prijelazu od premenopauze do jedne godine nakon posljednje menstruacije u periodu od prve do pete postmenopauzalne godine. Uočen je porast LDL-a i triglicerida uz paralelno sniženje HDL-a, i to s magnitudom svih ovih promjena znatno većom u razdoblju perimenopauze nego u postmenopauzalnim godinama.[14,15] studija SWAN obuhvatila je 3.302 žene u premeno-

pauzalnom ili ranom perimenopauzalnom razdoblju (dobi 42–52 godine), i u protekle 23 godine praćenja poslužila kao vrijedan instrument u definiranju utjecaja menopauzalnih promjena na zdravlje žena u postmenopauzalnoj dobi. Inicijalna analiza nakon sedam godina praćenja utvrdila je u ranim fazama menopauzalne tranzicije blago povećanje ukupnog kolesterola, LDL-a i triglicerida, koje potom kulminira u kasnoj perimenopauzi i ranoj postmenopauzi, potvrđujući dijelom time ranije rezultate iz *Healthy Women Study.*[16,17] Analiza nakon deset godina praćenja, tijekom kojega su 1054 žene ušle u menopauzu, prikazala je u prvoj postmenopauzalnoj godini značajan porast ukupnog kolesterola, LDL-a i LDL-ovog glavnog površinskog proteina – apolipoproteina B (apoB), neovisno o dobi, etničkoj pripadnosti ili početnoj tjelesnoj težini, čime je po prvi put predstavljena promjena u lipidnom statusu u specifičnoj relaciji prema posljednjoj menstruaciji, odnosno čime je dokazan uniforman utjecaj menopauze na lipidni profil. Kao i u australskom istraživanju, a za razliku od rezultata *Healthy Women Study*, najviše razine HDL-a detektirane su u kasnoj perimenopauzi i ranoj postmenopauzi. Međutim, za razliku od stalne povezanosti ustanovljene za perimenopauzalni porast LDL-a i progresije aterosklerotskog plaka u predstojećem postmenopauzalnom razdoblju, naknadni rezultati ancilarne studije SWAN *Heart* upućuju na zaključak da se relacija razine HDL-a prema vaskularnom zdravlju uočena u premenopauzi ne preslikava u onu koja se uočava u postmenopauzi.[18,19] Naime, tijekom menopauzalne tranzicije mijenja se kompozicija HDL-čestica, a time i njihov doprinos održavanju kardiovaskularne homeostaze.[20] Korelacija između razine HDL-a i subkliničke vaskularne bolesti (zadebljanje intime i medije karotidne arterije), koja je u predmenopauzi negativna, u postmenopauzi dobiva pozitivan predznak. Ova opservacija u skladu je s prethodno objavljenim rezultatima *Los Angeles Atherosclerosis Study*, gdje je pronađena negativna korelacija između razine HDL-a i intimo-medijalnog zadebljanja karotida u muškoj populaciji, ali pozitivna u žena u dobi 45–60 godina.[20] Prema ovim istraživanjima, porast razine HDL-a tijekom menopauzalne tranzicije neovisno je povezan s brzom progresijom aterosklerotskog procesa, odnosno, preciznije, uz uočeni porast LDL-a koji neminovno doprinosi aterosklerozi, porast HDL-a nije nužno ateroprotektivan, već može imati i proaterogeni doprinos. Ovaj fenomen dijelom je potkrijepljen i rezultatima preliminarnih istraživanja u kojima je tijekom menopauzalne tranzicije prikazano smanjenje efikasnosti HDL-a u obnašanju njegove primarne uloge – povratnom prijenosu kolesterola – fiziološkom mehanizmu kojim se sprječava nakupljanje kolesterola u perifernim tkivima i usporava aterogeneza.[20]

Krvni tlak

Većina postmenopauzalnih žena boluje od arterijske hipertenzije. Poznato je da premenopauzalne žene imaju niže vrijednosti krvnog tlaka u usporedbi s muškarcima iste dobi te da je raniji nastup menopauze povezan s većim rizikom za razvoj arterijske hipertenzije. S endokrinološke strane, odnos između endogenih estrogena i krvnog tlaka jest kompleksan i uključuje više genomskih i negenomskih utjecaja na vaskularni tonus i remodeliranje, interakciju s renin-angiotenzin sustavom, kao i kontrolu oksidativnog stresa. Međutim, zbog drugih predisponirajućih čimbenika kao što su debljina, arterijska krutost i inzulinska rezistencija, koji često prate srednju životnu dob, sam doprinos menopauzalne hormonalne mijene u razvoju arterijske hipertenzije ostao je nerazjašnjen u presječnim studijama. Analiza longitudinalne studije SWAN, nakon desetogodišnjeg praćenja, pokazala je da su promjene vrijednosti krvnog tlaka u menopauzalnoj tranziciji posljedica kronološkog starenja i da nisu u relaciji s posljednjom menstruacijom.[10] Slične rezultate iznjedrila je i *Melbourne Midlife Health Project* studija, u kojoj su promjene tlaka atribuirane dobi, indeksu tjelesne mase i promjenama u drugim čimbenicima rizika. Studija *Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort* također je pokazala da sistolički i dijastolički krvni tlak nisu pod utjecajem nastupa menopauze, čak štoviše, zabilježen je trend porasta sistoličkog tlaka u žena koje su dulje ostajale u premenopauzalnom periodu, dok dijastolički tlak nije bio u funkciji kako menopauze, tako ni dobi niti indeksa tjelesne mase.[14]

Homeostaza glukoze i inzulina

Kao ni s promjenama krvnog tlaka, kohortne studije nisu našle uzročnu povezanost nastupa menopauze niti s homeostazom glukoze i inzulina, odnosno s rizikom razvoja šećerne bolesti. Tako u studiji *Melbourne Midlife Health Project* nisu pronađene razlike u bazalnim vrijednostima glukoze i inzulina u žena na prijelazu iz premenopauze ili rane perimenopauze u postmenopauzu, kao ni u žena koje su tijekom petogodišnjeg praćenja ostale u premenopauzi ili postmenopauzi.[21] Na iste rezultate upućuje i analiza studije SWAN, a menopauza kao čimbenik rizika za razvoj dijabetesa nije detektirana niti u drugim longitudinalnim praćenjima – trogodišnjoj studiji *Diabetes Prevention Program*, šestogodišnjoj *Pizzara study*, te osmogodišnjoj *Australian Longitudinal Study on Women's Health*.[10,22–24] Podatci iz *Healthy Women Study* sugeriraju da su promjene u homeostazi glukoze vjerojatnije kroz pet godina nakon menopauze nego u perimenopauzalnom razdoblju, što je povezano s većom proporcijom masnog tkiva u postmenopauzalnom razdoblju. S druge strane, značajan rizik za nastup dijabetesa nađen je za kohortu žena s prijevremenim nastupom menopauze u velikoj

InterAct studiji, gdje je kroz 11 godina praćenja više od 8.000 postmenopauzalnih žena zabilježen porast rizika od 32% u žena s prijevremenom menopauzom u odnosu na žene s nastupom menopauze u razdoblju od 50. do 54. godine života, i to nakon prilagodbe za dob, indeks tjelesne mase i druge poznate čimbenike rizika za šećernu bolest. Isto tako, za nagli gubitak estrogena u primjeru kirurške menopauze (bilateralne ooforektomije) u *NHANES I Epidemiologic Follow-up Study* uočen je porast rizika za nastup šećerne bolesti od 57% u odnosu na žene s prirodnom menopauzom.[25,26]

Debljina, rekompozicija tjelesne građe i metabolički sindrom

Menopauzalna tranzicija proučavana u SWAN studiji tek je marginalno prediktivna za promjene indeksa tjelesne mase, ali svakako više prediktivna u slučaju kronološke dobi i ukupnog utjecaja fizičke aktivnosti.[27] Unatoč nepostojanju povezanosti kako ni s krvnim tlakom, razinama glukoze i inzulina, tako ni s indeksom tjelesne mase, menopauzalna tranzicija jasno je dovedena u vezu s metaboličkim sindromom koji je inače odgovoran za udvostručenje kardiovaskularnog rizika i koji povećava opći mortalitet za 50%.[28] Upravo u perimenopauzi, prema studiji SWAN, izgledi za razvoj metaboličkog sindroma su najveći, neovisno o kronološkoj dobi i nakon prilagodbe za druge rizične čimbenike.[10] U istoj studiji nije nađena poveznica rizika za metabolički sindrom s promjenama u serumskim razinama estradiola (E_2), niti ukupnog testosterona, ali su porast bioraspoloživog testosterona ili pad globulina koji veže spolne hormone (engl. *sex hormone binding globulin*, SHBG), bili podjednako povezani sa značajnim povišenjem rizika. Daljnje analize u ovoj kohorti pokazale su da porast omjera testosterona i E_2, kao i brzina porasta tog omjera kroz menopauzalnu tranziciju, imaju veći prediktivni značaj za razvoj metaboličkog sindroma nego individualne promjene pojedinog hormona. Nadalje, sam odnos dinamike E_2 u perimenopauzi i debljine, longitudinalno praćen u studiji SWAN, kompleksan je i potencijalno dvosmjeran. Naime, inicijalno kod žena u premenopauzi ili ranoj perimenopauzi ustanovljen je inverzan odnos razine E_2 s indeksom tjelesne mase i opsegom struka. Daljnjim praćenjem ustanovljena je dvosmjerna relacija koja je u funkciji menopauzalnog statusa: veći opseg struka žena u premenopauzi/ranoj perimenopauzi pokazao se prediktivan za niže razine E_2 u predstojećem razdoblju. Suprotno tomu, kod žena u kasnoj perimenopauzi/postmenopauzi, veći opseg struka nagovijestio je više razine E_2 u budućnosti. I tijekom rane i u kasnijim fazama tranzicije, razina E_2 bila je povezana s manjim opsegom struka u budućnosti. I dok se od budućih istraživanja očekuje daljnje rasvjetljavanje značaja ovih sekvencijalnih povezanosti, današnje spoznaje upućuju na zaključak da su mehanizmi kojima se u menopauzalnoj tranziciji povećava rizik više povezani s agregacijom svih komponenti metaboličkog sindroma nego s pogoršanjem samo jedne komponente. Biološka plauzibilnost ovog zaključka jest fenomen uzrokovan promjenama u menopauzalnoj tranziciji, dakle neovisan je o kronološkoj dobi: u kohorti SWAN, oko dvije godine prije posljednje menstruacije, udvostručena je brzina porasta mase ukupnog masnog tkiva, dok je udio bezmasne mase u opadanju. Ova zbivanja nastavljaju se do dvije godine nakon posljednje menstruacije, kada postupno dostižu svoj plato. Nadalje, u kasnom perimenopauzalnom i postmenopauzalnom razdoblju, u ancilarnoj studiji SWAN *Cardiovascular Fat* uočen je porast perikardijalne i parakardijalne akumulacije masti, neovisno o dobi, debljini i drugim varijablama, a što je, povrh visceralne akumulacije masti, povezano s porastom kardiovaskularnog rizika. Za ukupnu tjelesnu težinu, odnosno indeks tjelesne mase, u studiji SWAN utvrđen je linearan rast kroz menopauzalnu tranziciju (0,25 kg, odnosno 0,12 kg/m^2 godišnje), koji se, kao i akumulacija masti, usporava dvije godine nakon posljednje menstruacije.[10] I dok ovakvi rezultati potvrđuju da indeks tjelesne mase nije odveć koristan kardiometabolički marker u menopauzalnih žena, ovakva redistribucija tjelesne mase jasno predstavlja platformu za nastanak metaboličkog sindroma.[29–31]

Vazomotorni menopauzalni simptomi kao marker kardiovaskularnog rizika

U novije vrijeme istraživan je značaj tipičnih znakova menopauzalne tranzicije – vrućih valova i noćnih preznojavanja, tj. vazomotornih menopauzalnih simptoma (VMS), koji, s obzirom na to da se pojavljuju relativno rano, mogu predstavljati potencijal ranog prepoznavanja predstojećih rizika.[32] U relaciji prema drugim tradicionalnim čimbenicima kardiovaskularnih rizika, studija SWAN je dokazala značajnu povezanost VMS-a s povišenim razinama LDL-a, triglicerida i ApoB, inzulinskom rezistencijom, te s većim rizikom za razvoj arterijske hipertenzije, i to neovisno o dobi ili hormonskom statusu. Uz to, u studiji SWAN VMS je iskazan i kao marker za subkliničke promjene na krvnim žilama, opet neovisno o drugim kardiovaskularnim čimbenicima rizika.[10] Konkretno, žene s VMS-om imale su manje izraženu dilataciju posredovanu protokom i naglašeniju kalcifikaciju aorte, kao i veće intimo-medijalno zadebljanje karotida, koje je, nakon 13 godina praćenja, osobito dovedeno u odnos s ranim nastupom VMS-a. Prognostički značaj ranog nastupa VMS-a potvrđuje i prospektivno istraživanje koje je u mlađih (dobi 40–53 godine), ali ne i u starijih žena (dobi 53–60 godina), ustanovilo neovisnu povezanost prisutnosti i učestalosti VMS-a s narušenom endotelnom funkcijom, što je ilustrirano sniženim vrijedno-

stima dilatacije uzrokovanim protokom (engl. *flow mediated dilation*, FMD) brahijalnih arterija, neovisno o drugim čimbenicima rizika ili estrogenom statusu. U kontekstu oksidativnog stresa kao bitnog medijatora patogeneze kardiovaskularnih bolesti, talijanska presječna studija žena u ranoj menopauzi pokazala je linearan odnos izraženosti VMS-a i smanjenja antioksidativne obrane u krvi, neovisno o drugim metaboličkim i hormonskim parametrima, a uz korelaciju potonje s klinički značajnim povećanjem otpora protoka mjerenog u karotidnim arterijama. Konačno, veliko kohortno istraživanje *Australian Longitudinal Study on Women's Health*, gdje je 11.725 žena u dobi 45–50 godina prospektivno praćeno kroz 14 godina, ustanovilo je više nego udvostručen rizik razvoja koronarne srčane bolesti u žena koje su imale česte VMS. Nakon prilagodbe za menopauzalni status, čimbenike životnog stila, indeks tjelesne mase, šećernu bolest i arterijsku hipertenziju, rizik je ostao i dalje 70% veći u žena s čestim VMS u usporedbi sa ženama koje nisu imale VMS.[33,34]

Estrogeni u fiziologiji kardiovaskularnog sustava

Brojna istraživanja dokazuju da je estrogenska protekcija krvožilja i srca posljedica neposrednih učinaka estrogena na vazodilataciju, angiogenezu, unaprjeđenje mitohondrijalne funkcije i sniženje razine oksidativnog stresa te supresiju fibroze.[35,36] Učinak na angiogenezu pokazan je na modelima srčanog zatajenja i ishemijske ozljede srca, gdje tretman estrogenima u ovarijektomiranih životinja potiče neovaskularizaciju receptorskim putem, pojačavajući ekspresiju VEGF-a (vaskularni endotelijalni čimbenik rasta, od engl. *vascular endothelial growth factor*), što pokreće kaskadu sinteze eNOS-a, proliferaciju i migraciju prekursorskih stanica, te njihovu diferencijaciju u zrelo krvožilje.[38–40] Ovi učinci pokazali su se ključnim za prezervaciju srčane funkcije nakon infarkta miokarda, kao i za sprječavanje progresije srčane hipertrofije prema srčanom zatajenju. Niz istraživanja pokazao je da estrogeni imaju značajne zaštitne učinke na strukturu i biogenezu mitohondrija, posredovane kako tradicionalnim, nuklearnim, tako i receptorima spregnutim s plazmatskom membranom. Tako je, primjerice, na miševima ERα '*knockout*' (ERKO) dokazan usporen funkcionalni oporavak nakon globalne miokardijalne ishemijsko-reperfuzijske ozljede, s većim područjima infarkta, uz istovremeno fragmentirane mitohondrije s gubitkom matriksa te značajno narušenom respiratornom mitohondrijalnom funkcijom u usporedbi s „*wild-type*" životinjama. Isto tako, kardioprotekcija estrogenima prilikom ishemijsko-reperfuzijske nokse dokazana je i preko aktivacije GPR30 na membrani mitohondrija, čime se preko kaskada kinaza reguliranih izvanstaničnim signalom i MAPK-kaskada mobilizira unutarstanični kalcij i prije otvaranje prijenosne pore permeabilnosti mitohondrija s nastupom reperfuzije, a što inače redovito vodi u apoptozu ili nekrozu. Ovaj mehanizam je u skladu s opservacijom da ovariektomirane životinje imaju snižen kapacitet retencije kalcijevih iona u mitohondriju, koji se oporavlja nakon ponovnog izlaganja estradiolu. Jednako tako, u ovariektomiranih životinja zabilježene su značajne promjene u proteinima oksidativne fosforilacije, uključujući citokrom c-oksidazu i adenozin trifosfat (ATP) sintetazu, što posljedično vodi slabljenju i konačnom slomu funkcije mitohondrija u srčanim stanicama.[41–45]

Neizravni fiziološki učinci estrogena na kardiovaskularnu homeostazu i progresiju ateroskleroze

Uloga estrogena u očuvanju kardiovaskularnog zdravlja, uza sve gore opisane izravne učinke na srce i krvne žile, uključuje i estrogenske mehanizme kojima su regulirani lipidni profil, inzulinska osjetljivost te monocitno-makrofagni sustav, a čiji ispadi funkcije doprinose multifaktorijalnom procesu ateroskleroze i u znatnoj mjeri moduliraju kardiovaskularni rizik.[46–49]

Učinci na lipidni profil i inzulinsku osjetljivost

Niz bazičnih i kliničkih istraživanja jasno je naglasio važnost dislipidemije i inzulinske rezistencije u modulaciji kardiovaskularnog rizika, što je u konačnici i razlog njihovoga logičnog združivanja s arterijskom hipertenzijom i debljinom u jedinstveni klinički entitet – metabolički sindrom.[50] Jedan od ključnih fizioloških mehanizama zaštite od ateroskleroze jest povratni prijenos kolesterola, kojim se kolesterol s periferije transportira natrag na mjesto sinteze – u jetru, s ciljem eliminacije iz organizma. Odatle potječe antiaterogena uloga HDL-a, koji potencira efluks kolesterola iz pjenastih stanica i tako prevenira nakupljanje lipida u arterijskom zidu. Recentna istraživanja demonstrirala su fiziološku ulogu estrogenskih učinaka u jetri kojima je regulirano efikasno preuzimanje kolesterola i kolesteril-estera, i njihovo izlučivanje u žuč, odnosno eliminaciju fecesom. Konkretno, delecija ERα u hepatocitima smanjuje efluksni kapacitet HDL-a, a što je *in vivo* popraćeno povišenjem razine serumskog kolesterola, porastom veličine HDL-čestica te više nego peterostrukim porastom veličine aterosklerotske lezije.

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) i modulacija kardiovaskularnih rizika

Modulacija kardiovaskularnih rizika iznimno je važan i aktualan aspekt u primjeni HNL-a, osobito u kontekstu spoznaje da se klinička prezentacija, patofiziologija i prognoza kardiovaskularnih bolesti razlikuju između spolova, a takav spolni dimorfizam prije svega je posredovan različitom fiziologijom spolnih hormona u muškaraca i žena.[51]

Suvremene spoznaje o HNL-u – potencijal primarne kardiovaskularne prevencije

Iz današnje je perspektive jasno da je nagli pad korištenja HNL-a u post-WHI eri ostavio veliki broj žena s tegobama i rizicima menopauze zanemarenim, dovodeći do nepotrebne fragmentacije zdravstvene skrbi i prije svega do nepotrebnog porasta morbiditeta/mortaliteta žena u menopauzi. U kontekstu kardiovaskularnih ishoda, engleska ekološka studija potvrdila je nepovoljan trend u incidenciji moždanog i srčanog udara u razdoblju nakon objave rezultata WHI studije.[52,53] Ove su opservacije u skladu s rezultatima finske studije u kojoj je nađena veća smrtnost od moždanog i srčanog udara u žena koje prekinu primjenu HNL-a, osobito u skupini žena mlađih od 60 godina. Konačno, studija Sarrela i suradnika sa sveučilišta Yale procjenjuje da je samo na prostoru Sjedinjenih Američkih Država između 2002. i 2012. više od 50.000 smrti žena direktna posljedica izostavljanja HNL-a. Prije skoro deset godina objavljeni su rezultati studije WHI nakon 13 godina kumulativnog praćenja (intervencijska + postintervencijska faza), prema kojima ni za ukupnu WHI-populaciju žena, dakle netipično stariju i s više komorbiditeta, ni u jednoj grani studije nije pokazano značajno povišenje rizika za koronarnu srčanu bolest. Konačno, nakon 18 godina praćenja, 2017. godine, ustanovljeno je da primjena HNL-a (E+P ili E, u trajanju 5,6 odnosno 7,2 godine) u cjelokupnoj postmenopauzalnoj WHI-populaciji nema povezanosti niti s kardiovaskularnim niti s općim mortalitetom, kao niti s mortalitetom od karcinoma.[53] Iako je u znanstvenoj javnosti isprovocirala brojne kontroverze, upravo je studija WHI dala bitne znanstvene doprinose koji su ugrađeni u temelj suvremenog pristupa HNL-u. U prvom redu, to je tzv. „prozor za priliku" (engl. „*window of opportunity*") ili tzv. „*timing*" hipoteza. Naime, spomenuta analiza WHI studije nakon 13 godina praćenja iznova je potvrdila važnost dobne stratifikacije u interpretaciji rezultata, tj. dokazan je jasan potencijal kardiovaskularne prevencije u dobnoj skupini 50–59 godina. Konkretno, u E grani studije rizik za koronarnu srčanu bolest snižen je za 35%, a za miokardijalni infarkt za 40%, dok je globalni indeks snižen za 18%. Sličan učinak kardioprotekcije pokazan je u *Danish Osteoporosis Prevention Study* (DOPS), gdje su mlađe žene (dobi 45–58 godina) na terapiji standardnim dozama estradiola i noretisterona u trajanju deset godina i daljnjem praćenju do 16 godina imale značajno niži mortalitet i manju učestalost infarkta miokarda i srčanog zatajenja.[54] U skladu s tim, velika Cochraneova metaanaliza 19 randomiziranih studija s ukupno uključenih 40.410 žena pokazala je da žene koje započinju HNL u razdoblju do deset godina od nastupa menopauze imaju rizik kardiovaskularnog mortaliteta snižen za 48%, a općeg za 30%.[55] Istovremeno, u istoj skupini žena, za prethodno insinuirani rizik moždanog udara nije iznađeno značajno povišenje rizika. Trendovi koronarne srčane bolesti uočeni u dobno stratificiranim analizama ukazuju na dobno ovisnu patofiziologiju nastanka aterosklerotskog plaka uz HNL. Konkretno, radi se o tome da estrogeni na krvožilje imaju direktne (produkcija nitričnog oksida, prostaciklina) i indirektne (snižavanje ukupnog kolesterola i LDL-a, povišenje HDL-a) antiaterogene učinke. No, u slučaju već uznapredovale ateroskleroze (karakteristične za stariju dob), estrogeni mogu, potičući ekspresiju matriks-metaloproteinaze na makrofagima i potičući neovaskularizaciju, stimulirati rupturu aterosklerotskog plaka, trombogenezu i konačno vaskularni incident poput infarkta miokarda. U skladu s tim uočen je fenomen višeg rizika za nastup kardiovaskularnih incidenata u prvoj godini korištenja HNL-a, poglavito u starijoj populaciji, a koji je u studiji WHI iznosio 1,81, u HERS 1,52, a u *Nurses' Health Study* 1,25.[56,57] Isti rizik je s godinama terapije u bitnom opadanju, što dakle etiopatogenetski prije svega sugerira akutni efekt destabilizacije plaka, a ne ubrzan nastanak novih aterogenih lezija uz HNL. Konceptom „*Window of opportunity*" objašnjeni su neočekivani inicijalni rezultati WHI studije i istovremeno je aktualiziran potencijal primarne kardiovaskularne prevencije s HNL-om. Potvrdu ovog koncepta donijela je i recentna randomizirana studija *Early versus Late Intervention Trial with Estradiol* (ELITE), koja je uspoređivala učinak oralne terapije estradiolom (1 mg dnevno) u kombinaciji s vaginalnim mikroniziranim progesteronom na intimo-medijalno zadebljanje karotida žena koje su unutar šest ili više od deset godina nakon menopauze.[58] Nakon petogodišnjeg prospektivnog praćenja demonstriran je jasan efekt inhibicije progresije ateroskleroze u mlađoj, ali ne i u starijoj skupini ispitanica.

U kontekstu procjene rizika i dobrobiti u strategijama primarne kardiovaskularne prevencije, napose prevencije koronarne srčane bolesti, uz prethodno spomenutu zabludu da je magnituda rizika uz HNL značajna često je prisutna i druga zabluda da su postojeći rizici isključivo vezani uz HNL te da ih drugi lijekovi nemaju. Ove zablude demantiraju analize danas već značajnog broja randomiziranih studija koje jasno ukazuju da su rizici svih preparata i lijekova impliciranih u primarnoj prevenciji koronarne srčane bolesti u žena slični i po tipu i po magnitudi, a većina njih kategorizirana je kao manje učestali (<1 incident na 100 liječenih žena) rizici. Rizici HNL-a su predominantno rijetki (<1 incident na 1.000 liječenih žena), a nikako veći od drugih lijekova, poput acetilsalicilne kiseline ili statina. U tom svjetlu, valja se podsjetiti da najčešći incidenti uz oralnu primjenu HNL-a – venske tromboembolije – prema rezultatima studije WHI imaju apsolutni rizik od 18 (E+P grana), odnosno 7 (E grana) dodatnih slučajeva na 10.000 žena godišnje, dok je u

populaciji žena mlađih od 60 godina taj rizik bitno manji i iznosi 11 (E+P grana), odnosno 4 (E grana) dodatna slučaja na 10.000 ženskih godina. U žena mlađih od 60 godina u studiji WHI uz HNL bilo je šest (E+P grana), odnosno četiri (E grana) dodatna slučaja plućne embolije, dok terapija fenofibratom donosi devet dodatnih slučajeva na 10.000 liječenih godišnje. Svi ovi rizici manji su od rizika za tromboembolije u trudnoći. Nadalje, razlog prekida E grane u studiji WHI – rizik za moždani udar, inače u mlađih žena beznačajan, i dalje je u postmenopauzalnih žena manji uz HNL nego, primjerice, uz suplementaciju kalcija, uz koju na 10.000 žena postoji 36 dodatnih slučajeva moždanog udara godišnje. Acetilsalicilna kiselina smanjuje incidenciju ishemičnoga moždanog udara u žena bez prethodne cerebrovaskularne bolesti za 24%, no istovremeno, rizik za hemoragični moždani udar uz ovu terapiju raste za 24%. Suprotno tomu, u studiji WHI dokazano je smanjenje rizika za hemoragični moždani udar za 18% (E+P grana) odnosno za 36% (E grana). U studijama sekundarne prevencije porast rizika za hemoragični moždani udar nađen je i uz terapiju statinima, a koja dodatno nosi i veći rizik od razvoja šećerne bolesti, osobito u ženskoj populaciji. Nasuprot, primjena HNL-a, prema podatcima iz studije WHI, povezana je s 15 (E+P grana), odnosno 14 (E grana) slučajeva dijabetesa manje na 10.000 žena godišnje. Velika metaanaliza 107 randomiziranih studija potvrdila je uz HNL redukciju incidencije dijabetesa za 30%. Inače, tiazolidindioni u terapiji šećerne bolesti povećavaju rizik za frakturu kosti, također specifično u ženskoj populaciji, a koja je bez HNL-a ionako pod većim rizikom osteoporotičnih fraktura. S druge strane, bisfosfonati koji se koriste u liječenju osteoporoze povećavaju rizik od atrijske fibrilacije za 26 dodatnih slučajeva na 10.000 godina korištenja, što je rizik veći od bilo kojeg rizika povezanog s HNL-om. Konačno, treba naglasiti da, prema raspoloživim analizama, konvencionalne strategije primarne prevencije koronarne srčane bolesti pokazuju manju učinkovitost u ženskoj nego u muškoj populaciji.[59,60]

Optimizacija HNL-a u kontekstu kardiovaskularnog profila rizika

Prema posljednjim smjernicama Međunarodnog društva za menopauzu (*International Menopause Society*, IMS), a koje je preuzelo i Hrvatsko društvo za menopauzu, HNL je sastavni dio cjelovite strategije za skrb o zdravlju žena u peri-/postmenopauzi, koja uključuje savjetovanje o promjenama životnih navika, tj. pravilnoj prehrani, tjelovježbi, prestanku pušenja i izbjegavanju prekomjernog unosa alkohola i kontroli pretilosti (ITM<30 kg/m^2).[61] Terapijski pristup ženama u menopauzalnoj tranziciji istovremeno ima za cilj rješavanje menopauzalnih tegoba/simptoma, ali i dugoročno očuvanje zdravlja. S obzirom na to da se relativna važnost pojedinih ciljeva dinamički mijenja kroz menopauzalnu tranziciju, terapijski pristup mora biti personaliziran. Odabir HNL-a stoga treba biti individualiziran prema simptomima i cilju prevencije. Pritom, dakako, treba imati na umu da se rizici i dobrobiti primjene HNL-a razlikuju među ženama, a jedna od ključnih odrednica u modulaciji rizika i dobrobiti jest dob žene. Uvođenje HNL-a u dobi između 50. i 60. godine života, odnosno unutar deset godina nakon menopauze načelno se smatra optimalnim jer u tom vremenskom prozoru dobrobiti nadmašuju, gotovo u cijelosti, potencijalne rizike primjene HNL-a. Osobito je važno imati u vidu kardioprotektivne učinke koji se vežu uz pravovremeni početak HNL-a, a koji se ogledaju u reduciranom kardiovaskularnom i općem mortalitetu. S druge strane, uvođenje HNL-a nakon 60. godine života isključivo u svrhu primarne prevencije koronarne bolesti nije preporučljivo. Postojeći rizični čimbenici, napose kardiovaskularni, svakako zaslužuju posebnu pažnju u procjeni dobrobiti i rizika uvođenja HNL-a, no nikako ne predstavljaju nezaobilaznu prepreku za HNL. S kardiovaskularnog aspekta, apsolutnu kontraindikaciju predstavljaju akutno tromboembolijsko zbivanje i akutna faza miokardijalnog infarkta. Ostalim kardiovaskularnim rizicima treba pristupiti uz adekvatan angažman same korisnice HNL-a, koja treba preuzeti odgovornost za intervencije u životnom stilu koje će minimalizirati budući rizik (pušenje, debljina, fizička aktivnost itd.), te uz razmatranje eventualnih konkomitantnih terapijskih intervencija, kroz interdisciplinarnu konzultaciju relevantnih specijalista. U svrhu procjene kardiovaskularnog rizika, povrh kliničkog iskustva, poslužiti mogu sustavi izračuna desetogodišnjeg rizika za razvoj kardiovaskularne bolesti. U posljednje vrijeme zagovara se, temeljem ovih kalkulacija, izračun kardiovaskularne dobi, čime bi se omogućila razumljivija percepcija rizika, pa bi tako desetogodišnji rizik od 12% za ženu u kronološkoj dobi od 50 godina korespondirao kardiovaskularnoj dobi 70–79 godina, dok bi rizik od 2% za ženu u dobi od 65 godina odgovarao za kardiovaskularnu dob 40–49 godina. Ovaj koncept, predložen od R. Santena za procjenu rizika uz HNL, a koji je inače prethodno prihvatilo i Kanadsko kardiovaskularno društvo (engl. *Canadian Cardiovascular Society*), mogao bi unaprijediti procjenu individualnoga kardiovaskularnog rizika uz HNL, odnosno omogućiti efikasnije očuvanje kardiovaskularnog zdravlja žene. Nedavne preporuke Endokrinološkog društva (*Endocrine Society*) i algoritam koji je 2015. predstavilo Sjevernoameričko društvo za menopauzu (*North American Menopause Society*, NAMS) preporučuju probir na kardiovaskularne bolesti prije uvođenja HNL-a kako bi se liječenje moglo optimizirati, tj. primijeniti uz minimalne rizike.[62,63] Koristeći izračun prema *American College of Cardiology/American Heart Association*, žene s umje-

renim rizikom (izgledi za razvoj kardiovaskularne bolesti od 5–10% u sljedećih deset godina), trebale bi koristiti transdermalnu terapiju, a one s rizikom preko 10% izbjegavati HNL.[64] Preporuke za korištenje transdermalnih estrogena u rizičnijih, napose pretilih pacijentica, uvrštene su i u posljednje smjernice IMS i NICE (od engl. *National Institute of Health and Care Excellence*), posljedično rastuće objavljenim dokazima da je transdermalni put primjene E_2 u više aspekata povezan s nižim rizikom od kardiovaskularnih komplikacija. Naime, kod peroralne primjene E_2, zbog dobro poznatog učinka prvog prolaska kroz jetru, stimulira se koagulacijska kaskada s posljedičnim povećanjem rizika za tromboemboliju. Dodatno, jetreni metabolizam estrogena povezan je s povišenjem triglicerida, čija razina ionako raste u doba menopauze, kao i s povišenjem markera upale – u prvom redu CRP-a (snažnog prediktora kardiovaskularnog rizika u zdravih postmenopauzalnih žena) i matriks-metaloproteinaze. *EStrogen and THromboEmbolism Risk* (ESTHER) i britanske studije na istraživačkoj bazi podataka obiteljske medicine (engl. *General Practice Research Database*, GPRD) potvrdile su da transdermalna primjena estradiola, i to neovisno o dozi, ne povećava rizik niti u pretilih žena, koje uz peroralnu primjenu, zbog sinergističkog efekta debljine i stimulacije koagulacijske kaskade u jetri, imaju deset puta veći rizik od tromboembolija.[65] Daljnja istraživanja na kohorti žena studije ESTHER pokazala su da uz transdermalnu primjenu HNL-a rizik od tromboembolije nije promijenjen niti u žena s nasljednim trombofilijama.[66] Uspoređujući učinke oralne terapije s CEE (0,45 mg dnevno) i transdermalno primijenjenog estradiola (50 μg dnevno) u kombinaciji s ciklički ordiniranim progesteronom u trajanju četiri godine, randomizirano istraživanje *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS) na zdravim ženama dobi 42–58 godina nije pronašla značajne razlike u intimo-medijalnoj debljini karotida, uz tek neznačajan trend redukcije udjela kalcija u koronarnim žilama.[67] Međutim, studija nije imala dovoljnu snagu detektirati razlike u kardiovaskularnim ishodima, odnosno moguće je da su u razdoblju od četiri godine ove zdrave žene imale premalu progresiju ateroskleroze da bi se uočila razlika među terapijskim skupinama.

Promatrajući sve znanstvene spoznaje o utjecajima HNL-a na profil kardiovaskularnog rizika, bitno je imati u vidu činjenicu da su se kroz desetljeća razvoja HNL-a bitno proširile mogućnosti optimizacije i individualizacije terapije, a time i dodatno reducirali potencijalni rizici. Uz spomenuti transdermalni put primjene razvijeni su i učinkoviti režimi terapije s niskim i ultraniskim dozama hormona. Kao progestagenska komponenta HNL-a, nužna za prevenciju karcinoma endometrija u žena s maternicom, u WHI i mnogim drugim ranijim studijama korišten je MPA, sintetski gestagen sa značajnim androgenim i glukokortikoidnim svojstvima, odgovornim za povišenu ekspresiju trombina, vazospazam, inzulinsku rezistenciju, dislipidemiju i progresiju ateroskleroze. Ovakvo suprotstavljanje protektivnim estrogenim učincima nije uočeno uz primjenu prirodnoga mikroniziranog progesterona i didrogesterona, uz napomenu da prirodni progesteron ima i specifičan antihipertenzivni učinak, što dodatno opravdava njegovo korištenje u cilju optimizacije kardiovaskularnog rizika.

Zaključak

Brojna istraživanja su pokazala da je menopauza važan čimbenik koji doprinosi povećanju kardiovaskularnog rizika u žena. Dokazano je da je estrogenski protektivni učinak posljedica neposrednog učinka estrogena na vazodilataciju, angiogenezu, unaprjeđenje mitohondrijalne funkcije i sniženje razine oksidativnog stresa te supresiju fibroze. Promatrajući sve znanstvene spoznaje o utjecajima HNL-a na profil kardiovaskularnog rizika, bitno je znati da je razvoj HNL-a značajno proširio mogućnost optimizacije i individualizacije terapije, a time su dodatno reducirani potencijalni rizici njegove primjene. Uz transdermalni put primjene, terapijske režime s niskim i ultraniskim dozama hormona te primjenu prirodnog mikroniziranog progesterona i didrogesterona, kardiovaskularno zdravlje žena u menopauzi može biti značajno unaprijeđeno. Početkom primjene HNL-a u menopauzalnoj tranziciji možemo očekivati kardiovaskularni benefit kod žena. Imajući to u vidu, logična je preporuka svih relevantnih kliničkih smjernica da se polica propisivanja HNL-a mora mijenjati, s ciljem proaktivnog djelovanja na menopauzalno zdravlje žene.

LITERATURA

1. *Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R i sur.* European Cardiovascular Disease Statistics 2017. Brussels: European Heart Network; 2017, str. 8–12.
2. *Ćorić T, Erceg M, Miler Knežević A, Čukelj P.* Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2017. godini [Internet]. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/09/Bilten__Umrli-_2017-2.pdf. Pristupljeno: 4. 2. 2019.
3. *United Nations, Department of Economic and Social Affairs.* World Population Prospects: The 2017 Revision [Internet]. NewYork: United Nations; 2017. Dostupno na: http://data.un.org/Data.aspx?d=PopDiv&f=variableID%3a67%3bcrID%3a191&c=2,4,6,7&s=_crEngNameOrderBy:asc,_timeEngNameOrderBy:desc,_varEngNameOrderBy:asc&v=1. Pristupljeno: 4. 2. 2019.
4. *El Khoudary SR, Thurston RC.* Cardiovascular Implications of the Menopause Transition: Endogenous Sex Hormones and Vasomotor Symptoms. Obstetr Gynecol Clin North Am. 2018; 45(4):641–61.
5. *Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T.* Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. Ann Intern Med. 1976;85(4):447–52.

6. *El Khoudary SR.* Gaps, limitations and new insights on endogenous estrogen and follicle stimulating hormone as related to risk of cardiovascular disease in women traversing the menopause: A narrative review. Maturitas. 2017;104:44–53.
7. *Chae CU, Derby CA.* The menopausal transition and cardiovascular risk. Obstetr Gynecol Clin North Am. 2011;38(3): 477–88.
8. *Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP i sur.* Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2019;139(10):e56–e528.
9. *Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS i sur.* 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;73(24):e285–e350.
10. *El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL, Avis NE, Brooks MM, Thurston RC i sur.* The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Menopause. 2019;26(10):1213–27.
11. *Torng PL, Su TC, Sung FC, Chien KL, Huang SC, Chow SN i sur.* Effects of menopause on intraindividual changes in serum lipids, blood pressure, and body weight – the Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort study. Atherosclerosis. 2002;161(2):409–15.
12. *Schubert CM, Rogers NL, Remsberg KE, Sun SS, Chumlea WC, Demerath EW i sur.* Lipids, lipoproteins, lifestyle, adiposity and fat-free mass during middle age: the Fels Longitudinal Study. Int J Obes (Lond). 2006;30(2):251–60.
13. *Do KA, Green A, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein L.* Longitudinal study of risk factors for coronary heart disease across the menopausal transition. Am J Epidemiol. 2000;151(6):584–93.
14. *Matthews KA, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K, Chang YF.* Changes in cardiovascular risk factors during the perimenopause and postmenopause and carotid artery atherosclerosis in healthy women. Stroke. 2001;32(5):1104–11.
15. *Derby CA, Crawford SL, Pasternak RC, Sowers M, Sternfeld B, Matthews KA.* Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: the Study of Women's Health Across the Nation. Am J Epidemiol. 2009;169(11): 1352–61.
16. *Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, Everson-Rose SA, Sowers MF, Sternfeld B i sur.* Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? J Am Coll Cardiol. 2009; 54(25):2366–73.
17. *Matthews KA, El Khoudary SR, Brooks MM, Derby CA, Harlow SD, Barinas-Mitchell EJ i sur.* Lipid Changes Around the Final Menstrual Period Predict Carotid Subclinical Disease in Postmenopausal Women. Stroke. 2017;48(1):70–6.
18. *El Khoudary SR, Wang L, Brooks MM, Thurston RC, Derby CA, Matthews KA.* Increase HDL-C level over the menopausal transition is associated with greater atherosclerotic progression. J Clin Lipidol. 2016;10(4):962–9.
19. *Fan AZ, Dwyer JH.* Sex differences in the relation of HDL cholesterol to progression of carotid intima-media thickness: the Los Angeles Atherosclerosis Study. Atherosclerosis. 2007; 195(1):e191–6.
20. *El Khoudary SR, Hutchins PM, Matthews KA, Brooks MM, Orchard TJ, Ronsein GE i sur.* Cholesterol Efflux Capacity and Subclasses of HDL Particles in Healthy Women Transitioning Through Menopause. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(9): 3419–28.
21. *Guthrie JR, Ball M, Dudley EC, Garamszegi CV, Wahlqvist ML, Dennerstein L i sur.* Impaired fasting glycaemia in middle-aged women: a prospective study. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001;25(5):646–51.
22. *Kim C, Edelstein SL, Crandall JP, Dabelea D, Kitabchi AE, Hamman RF i sur.* Menopause and risk of diabetes in the Diabetes Prevention Program. Menopause. 2011;18(8):857–68.
23. *Soriguer F, Morcillo S, Hernando V, Valdes S, Ruiz de Adana MS, Olveira G i sur.* Type 2 diabetes mellitus and other cardiovascular risk factors are no more common during menopause: longitudinal study. Menopause. 2009;16(4):817–21.
24. *Mishra GD, Carrigan G, Brown WJ, Barnett AG, Dobson AJ.* Short-term weight change and the incidence of diabetes in midlife: results from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. Diabetes Care. 2007;30(6):1418–24.
25. *Brand JS, van der Schouw YT, Onland-Moret NC, Sharp SJ, Ong KK, Khaw KT i sur.* Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study. Diabetes Care. 2013;36(4):1012–9.
26. *Appiah D, Winters SJ, Hornung CA.* Bilateral oophorectomy and the risk of incident diabetes in postmenopausal women. Diabetes Care. 2014;37(3):725–33.
27. *Matthews KA, Abrams B, Crawford S, Miles T, Neer R, Powell LH i sur.* Body mass index in mid-life women: relative influence of menopause, hormone use, and ethnicity. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001;25(6):863–73.
28. *Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K.* Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. Arch Intern Med. 2008; 168(14):1568–75.
29. *Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, Blauw GJ, Buckley BM, de Craen AJ i sur.* Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. Lancet. 2008;371(9628):1927–35.
30. *Torrens JI, Sutton-Tyrrell K, Zhao X, Matthews K, Brockwell S, Sowers M i sur.* Relative androgen excess during the menopausal transition predicts incident metabolic syndrome in midlife women: study of Women's Health Across the Nation. Menopause. 2009;16(2):257–64.
31. *Wildman RP, Tepper PG, Crawford S, Finkelstein JS, Sutton-Tyrrell K, Thurston RC i sur.* Do changes in sex steroid hormones precede or follow increases in body weight during the menopause transition? Results from the Study of Women's Health Across the Nation. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97 (9):E1695–704.
32. *Lejskova M, Alusik S, Valenta Z, Adamkova S, Pitha J.* Natural postmenopause is associated with an increase in combined cardiovascular risk factors. Physiol Res. 2012;61(6):587–96.
33. *Greendale GA, Sternfeld B, Huang M, Han W, Karvonen-Gutierrez C, Ruppert K i sur.* Changes in body composition and weight during the menopause transition. JCI Insight. 2019;4(5).
34. *El Khoudary SR, Shields KJ, Janssen I, Hanley C, Budoff MJ, Barinas-Mitchell E i sur.* Cardiovascular Fat, Menopause, and Sex Hormones in Women: The SWAN Cardiovascular Fat Ancillary Study. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(9):3304–12.
35. *Jensen-Urstad K, Johansson J.* Gender difference in age-related changes in vascular function. J Intern Med. 2001;250(1): 29–36.
36. *Wildman RP, Colvin AB, Powell LH, Matthews KA, Everson-Rose SA, Hollenberg S i sur.* Associations of endogenous sex

hormones with the vasculature in menopausal women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Menopause. 2008;15(3):414–21.
37. *El Khoudary SR, Wildman RP, Matthews K, Thurston RC, Bromberger JT, Sutton-Tyrrell K.* Progression rates of carotid intima-media thickness and adventitial diameter during the menopausal transition. Menopause. 2013;20(1):8–14.
38. *Khan ZA, Janssen I, Mazzarelli JK, Powell LH, Dumasius A, Everson-Rose SA i sur.* Serial Studies in Subclinical Atherosclerosis During Menopausal Transition (from the Study of Women's Health Across the Nation). Am J Cardiol. 2018;122 (7):1161–8.
39. *Thurston RC, El Khoudary SR, Sutton-Tyrrell K, Crandall CJ, Gold EB, Sternfeld B i sur.* Vasomotor symptoms and lipid profiles in women transitioning through menopause. Obstetr Gynecol. 2012;119(4):753–61.
40. *Thurston RC, El Khoudary SR, Sutton-Tyrrell K, Crandall CJ, Sternfeld B, Joffe H i sur.* Vasomotor symptoms and insulin resistance in the study of women's health across the nation. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(10):3487–94.
41. *Jackson EA, El Khoudary SR, Crawford SL, Matthews K, Joffe H, Chae C i sur.* Hot Flash Frequency and Blood Pressure: Data from the Study of Women's Health Across the Nation. J Womens Health (Larchmt). 2016;25(12):1204–9.
42. *Thurston RC, El Khoudary SR, Tepper PG, Jackson EA, Joffe H, Chen HY i sur.* Trajectories of Vasomotor Symptoms and Carotid Intima Media Thickness in the Study of Women's Health Across the Nation. Stroke. 2016;47(1):12–7.
43. *Thurston RC, Chang Y, Barinas-Mitchell E, Jennings JR, von Kanel R, Landsittel DP i sur.* Physiologically assessed hot flashes and endothelial function among midlife women. Menopause. 2017;24(8):886–93.
44. *Cagnacci A, Cannoletta M, Palma F, Bellafronte M, Romani C, Palmieri B.* Relation between oxidative stress and climacteric symptoms in early postmenopausal women. Climacteric. 2015;18(4):631–6.
45. *Herber-Gast G, Brown WJ, Mishra GD.* Hot flushes and night sweats are associated with coronary heart disease risk in midlife: a longitudinal study. Brit J Obstetr Gynaecol. 2015; 122(11):1560–7.
46. *Mendelsohn ME, Karas RH.* The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. N Engl J Med. 1999;340(23): 1801–11.
47. *Simpson ER.* Sources of estrogen and their importance. J Steroid Biochem Mol Biol. 2003;86(3–5):225–30.
48. *Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M.* The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. Biol Sex Differ. 2017;8(1):33.
49. *Navarro-Pardo E, Mikkola TS, Simoncini T, Millán M, Juliá MD, Cano A.* The Impact of Estrogen Decline on Other Noncommunicable Diseases. U: Cano A, ur. Menopause: A Comprehensive Approach. Cham: Springer International Publishing AG; 2017, str. 165–168.
50. *Signorelli SS, Neri S, Sciacchitano S, Di Pino L, Costa MP, Pennisi G i sur.* Duration of menopause and behavior of malondialdehyde, lipids, lipoproteins and carotid wall artery intima-media thickness. Maturitas. 2001;39(1):39–42.
51. *Weber KT, Sun Y, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Gerling IC.* Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodelling of the heart. Nat Rev Cardiol. 2013;10(1):15–26.
52. *Ameye L, Antoine C, Paesmans M, de Azambuja E, Rozenberg S.* Menopausal hormone therapy use in 17 European countries during the last decade. Maturitas. 2014;79(3):287–91.
53. *NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel.* The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. Menopause. 2017;24(7): 728-53.
54. *Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L i sur.* Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. Brit Med J. 2012;345:e6409.
55. *Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE.* Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. J Gen Intern Med. 2004;19(7):791–804.
56. *Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B i sur.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA. 1998;280(7):605–13.
57. *Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML i sur.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288(3):321–33.
58. *Martin RM, Wheeler BW, Metcalfe C, Gunnell D.* What was the immediate impact on population health of the recent fall in hormone replacement therapy prescribing in England? Ecological study. J Public Health (Oxf). 2010;32(4):555–64.
59. *Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE.* Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. J Gen Intern Med. 2006;21(4):363–6.
60. *Baber RJ, Panay N, Fenton A, Group IMSW.* 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. 2016;19(2):109–50.
61. *Hrvatsko društvo za menopauzu.* Smjernice za primjenu hormonskog nadomjesnog liječenja [Internet]. Prezentirano na: XI. hrvatski kongres o ginekološkoj endokrinologiji, humanoj reprodukciji i menopauzi s međunarodnim sudjelovanjem, Brijuni, 7.–10. rujna 2017. Dostupno na: http://hrdm.com.hr/wp-content/uploads/2017/10/smjernice-konsenzus-web.pdf. Pristupljeno: 4. 4. 2019.
62. *Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV i sur.* Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(11):3975–4011.
63. *Manson JE, Ames JM, Shapiro M, Gass ML, Shifren JL, Stuenkel CA i sur.* Algorithm and mobile app for menopausal symptom management and hormonal/non-hormonal therapy decision making: a clinical decision-support tool from The North American Menopause Society. Menopause. 2015;22(3):247–53.
64. *Lumsden MA.* The NICE Guideline – Menopause: diagnosis and management. Climacteric. 2016;19(5):426–9.
65. *Goldštajn MŠ, Mikuš M, Ferrari FA, Bosco M, Uccella S, Noventa M, Török P, Terzic S, Laganà AS, Garzon S.* Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause: a systematic review. Arch Gynecol Obstetr. 2022 Jun 17. doi: 10.1007/s00404-022-06647-5.
66. *Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL.* Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2006;295(3):306–13.
67. *Boardman H, Hartley L, Eisinga A, Main C, Figuls MR.* Cochrane corner: oral hormone therapy and cardiovascular outcomes in post-menopausal women. Heart. 2016;102(1):9–11.

Liječ Vjesn 2022;144:402–410
https://doi.org/10.26800/LV-144-11-12-8

Pregled | Review

Laringofaringealni refluks: novosti u dijagnostici i liječenju

Laryngopharyngeal reflux: news in diagnostics and treatment

Andrijana Včeva[1,2], Tihana Mendeš[1,2]✉, Anamarija Šestak[1,2], Željko Zubčić[1,2], Hrvoje Mihalj[1,2], Željko Kotromanović[1,2], Josip Maleš[1,2], Tin Prpić[1,2], Ivan Abičić[1,2], Matej Rezo[1,2], Vjeran Bogović[1,2], Stjepan Grga Milanković[1,2], Željko Vranješ[1,2], Ljiljana Širić[2], Tamara Kopf[2]

[1] Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Katedra za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu kirurgiju, Osijek
[2] Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Kliničkoga bolničkog centra Osijek

Deskriptori
LARINGOFARINGEALNI REFLUKS – dijagnoza, etiologija, liječenje; PROCJENA SIMPTOMA – metode; PEPSIN; ŽUČNE KISELINE I SOLI; STIL ŽIVOTA; PREHRAMBENE NAVIKE; DIJETOTERAPIJA; INHIBITORI PROTONSKE PUMPE – terapijska uporaba, nuspojave

SAŽETAK. U posljednjih pedeset godina globalizacija i urbanizacija značajno su promijenile način i stil života, a s njim i način i stil prehrane. Živimo užurbanim stilom života, svakodnevno smo izloženi brojnim stresnim situacijama, konzumiramo gotovu, brzo pripremljenu hranu, gazirana i alkoholna pića, a navedeno prati i prehrambena industrija koja, da bi produžila vijek trajanja namirnica, svu hranu dodatno zakiseljava. Kao posljedica loših prehrambenih navika, konzumiranja hrane kada bismo se trebali odmarati, stresa, ali i djelovanja prehrambene industrije došlo je do epidemije refluksne bolesti. Dio te bolesti jest i laringofaringealni refluks, bolest karakterizirana vraćanjem želučanog sadržaja u grkljan, ždrijelo i okolne organe, što dovodi do promuklosti, kašlja, otežanog gutanja i disanja te u konačnici nastanka dobroćudnih i/ili zloćudnih promjena grkljana. U većine oboljelih ključnu ulogu u nastanku promjena u grkljanu i drugim organima ima pepsin, a kiseli medij mu služi za održavanje proteolitičke aktivnosti. Osim pepsina, soli žučnih kiselina i drugi gastroduodenalni proteini mogu imati ulogu u nastanku upalnih promjena sluznice gornjega aerodigestivnog trakta. Terapiju laringofaringealnog refluksa u većini slučajeva započinjemo medikamentoznim liječenjem, što je krivo i neučinkovito. Stoga je važno naglasiti da liječenje laringofaringealnog refluksa uvijek mora započeti promjenom načina prehrane i promjenom stila života te reguliranjem stresa. Liječenje mora biti individualno i u liječenju ove bolesti mora sudjelovati multidisciplinarni tim u koji moraju biti uključeni nutricionist, psiholog i psihijatar.

Descriptors
LARYNGOPHARYNGEAL REFLUX – diagnosis, etiology, therapy; SYMPTOM ASSESSMENT – methods; PEPSIN A; BILE ACIDS AND SALTS; LIFE STYLE; FEEDING BEHAVIOR; DIET THERAPY; PROTON PUMP INHIBITORS – therapapeutic use, adverse effects

SUMMARY. In the last fifty years, globalization and urbanization have significantly changed our lifestyles and our eating habits. We live hectic lifestyles and are exposed to many stressful situations every day, we consume ready-made, quickly prepared food, carbonated and alcoholic beverages. All of this is accompanied by the food industry, which also acidifies all the foods to prolong their shelflife. As a consequence of bad eating habits, consuming food when you should rest, stress, but also the activities of the food industry, there has been an epidemic of reflux disease. Part of this disease is laryngopharyngeal reflux, a disease characterized by the return of gastric contents to the throat and surrounding organs, which leads to hoarseness, coughing, swallowing and breathing difficulty, and ultimately the development of benign and / or malignant changes in the larynx. In most patients, pepsin plays a key role in developing changes in the larynx and other organs, and its acidic medium serves to maintain proteolytic activity. In addition to pepsin, bile acid salts and other gastroduodenal proteins may play a role in the development of inflammatory changes in the mucosa of the upper aerodigestive tract. In most cases, we start laryngopharyngeal reflux therapy with medication, however this is wrong and ineffective. Therefore, it is important to emphasize that treatment must always begin with a change in diet, lifestyle and stress regulation. The treatment of laryngopharyngeal reflux must be individual and should involve a multidisciplinary team with a nutritionist, a psychologist and a psychiatrist.

Više od 40 godina u medicinskoj literaturi postoji klinički entitet poznat kao laringofaringealni refluks (skr. LPR) ili „tihi refluks“, što prema Američkoj akademiji za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata označava povrat želučanog sadržaja u laringofarinks.[1] Leichen i sur.[2] su zaključili da je navedena definicija LPR-a nepotpuna jer povrat želučanog sadržaja koji sadržava pepsin, soli žučnih kiselina i druge gastroduodenalne proteine izaziva iritaciju ne samo sluznice laringofarinksa, već sluznice čitavoga gornjeg aerodigestivnog trakta. Stoga, oni definiraju LPR kao upalu tkiva gornjega aerodigestivnog trakta koja nastaje direktnim ili indirektnim djelovanjem želučanog ili duodenalnog refluksa i uzrokuje morfološke promjene gornjega aerodigestivnog trakta.[2] S našeg stajališta navedenom dijagnozom nisu obuhvaćeni donji dišni putevi, prije svega pluća, u kojima LPR može uzrokovati iritaciju i upalna stanja od blagih do životno ugrožavajućih.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Tihana Mendeš, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-2471-4676
Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, Klinički bolnički centar Osijek, J. Huttlera 4, 31000 Osijek, e-pošta: tihanamendes811@gmail.com

Primljeno 26. ožujka 2022., prihvaćeno 24. svibnja 2022.

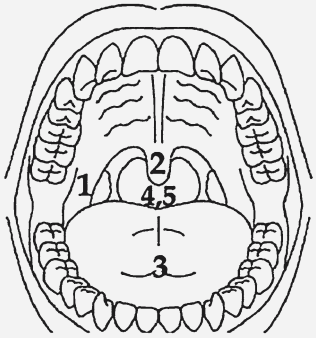
Upitnik refluksnih simptoma / Reflux Symptom Score-12					
U zadnjih mjesec dana imao/la sam jedan/više sljedećih simptoma / Within the last month, I suffered from one/several following symptoms Učestalost: 0=nemam navedene tegobe u zadnjih mjesec dana, 1;2;3;4=imam 1-2;2-3;3-4;4-5 puta tjedno u zadnjih mjesec dana; 5=tegobe su prisutne dnevno / Frequency: 0=I don't have this complaint over the past month, 1;2;3;4=I had 1-2;2-3;3-4;4-5 weekly over the past month; 5=complaint occurs daily Težina tegoba: 0=problem nije težak, 5=problem je uznemirujuć kada se pojavi / Severity: 0=problem is not severe, 5=problem very troublesome when it occurs					
	Učestalost poremećaja / Disorder Frequency	Težina poremećaja / Disorder Severity		Utjecaj na kvalitetu života / Quality of Life impact	
Poremećaji uha, nosa i grla / Ear, Nose and Throat Disorders			Ukupni zbroj / Total score		Ukupni zbroj / Total score
1. Promuklost ili problemi s glasom / Hoarseness or a voice problem	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5	……	0-1-2-3-4-5	……
2. Bol u grlu ili bol prilikom gutanja / Throat pain or pain during swallowing	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5	……	0-1-2-3-4-5	……
3. Otežano gutanje (tablete, tekuća i kruta hrana) / Difficulty swallowing (pills, liquids or solid foods)	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5	……	0-1-2-3-4-5	……
4.Pročišćavanje grla (bez kašlja) / Throat clearing (not cough)	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5	……	0-1-2-3-4-5	……
5. Sojeća da nešto stoji u grlu / Sensation of something being stuck in the throat	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5	……	0-1-2-3-4-5	……
6. Višak sekreta u grlu i/ili osjećaj postnazalne sekrecije / Excess mucous in the throat and/or post nasal drip sensation	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5	……	0-1-2-3-4-5	……
7. Loš zadah / Bad breath	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5	……	0-1-2-3-4-5	……
8. Žgaravica, vraćanje želučane kiseline, regurgitacija, podrigivanje ili mučnina / Heartburn, stomach acid coming up, regurgitation, burping, or nausea	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5	……	0-1-2-3-4-5	……
9. Bol u stomaku ili proljev / Abdominal pain or diarrhea	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5	……	0-1-2-3-4-5	……
10. Probavne smetnje, stezanje u stomaku i/ili prisutni flatusi / Indigestion, abdominal distension and/or flatus	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5	……	0-1-2-3-4-5	……
11. Kašalj (ne samo pročišćavanje grla) / Coughing (not just throat clearing)	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5	……	0-1-2-3-4-5	……
12. Poteškoće s disanjem, nedostatak zraka, ili *wheezing* / Breathing difficulties, breathlessness, or wheezing	0-1-2-3-4-5	0-1-2-3-4-5	……	0-1-2-3-4-5	……
		RSS ukupni zbroj / RSS total score: ……		Ukupni zbroj kvaliteta života / Quality of Life score: ……	

Slika 1. Upitnik refluksnih simptoma – 12
Figure 1. Reflux symptom score – 12

LPR je česta bolest i danas ima karakteristike epidemije. Oko 125 milijuna Amerikanaca i oko dvije milijarde ljudi diljem svijeta boluje od refluksa.[3,4] Istraživanje iz 2010. godine o prevalenciji LPR-a i gastroezofagealnog refluksa (skr. GER) na uzorku od 656 američkih građana pokazuje da 40% ispitanika ima refluks i to 22% GER, a 18% LPR ili gotovo jedan od pet Amerikanaca boluje od LPR-a. Nije zabilježena statistički značajna razlika u pojavnosti refluksa s obzirom na dob, spol i geografsku pripadnost ispitanika. Neočekivan i iznenađujući podatak iz istraživanja jest da gotovo 37% ispitanika u dobi od 21 do 30 godina života ima refluks.[5]

Unatoč tomu, LPR je još uvijek često neprepoznat, i od bolesnika i od liječnika, često je neliječen ili neadekvatno liječen ili se tumači kao atipični GER. Jedan od razloga njegove neprepoznatljivosti i neadekvatnog liječenja proizlazi iz činjenice da u većine bolesnika

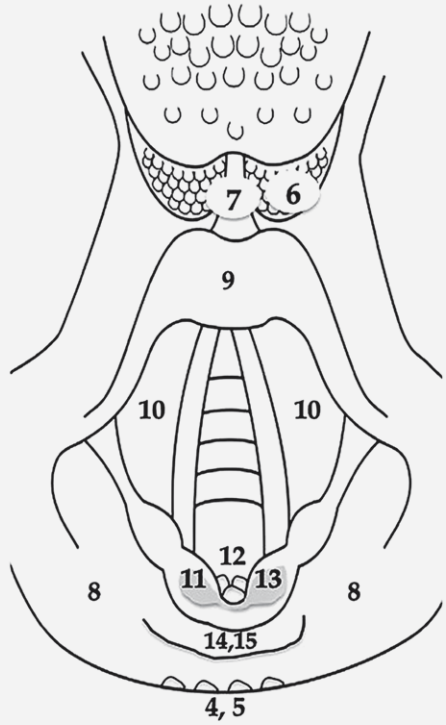
Kratka verzija upitnika procjene kliničkih znakova refluksa / Short version of Reflux Sign Assessment



Usna šupljina RSA:/Oral Cavity RSA:…/9	
1. crvenilo prednjih lukova / Erythema of anterior pillar	4
2. edem ± crvenilo uvule / Edema ± Erythema of uvula	3
3. obložen jezik / Coated tongue	2

Ždrijelo RSA / Pharyngeal RSA: …/19	
4. oro-hipofaringealni eritem / oro-hypopharyngeal erythema	4
5. oro-hipofaringealne granulacije / oro-hypopharyngeal granulations	3
6. bez hipertrofije jezične tonzile / no tongue tonsil hypertrophy	0
vidljive valekule prilikom protruzije jezika / apparent vallecula when tongue sticked	3
bez vidljive valekule / unapparent vallecula	4
7. kontakt: epiglotis-jezična tonzila / contact: epiglottis-tongue tonsils	4
8. faringealni ljepljivi sekret / pharyngeal sticky mucus	4

Laringealni RSA / Laryngeal RSA: …/33	
9. crvenilo/edem epiglotisa / epiglottis erythema/edema	3
10. crvenilo/edem ventrikularnih nabora / ventricular band erythema/edema	2
11. crvenilo inter/aritenoida ili difuzno crvenilo / inter/arytenoid erythema or diffuse erythema	4–5
12. interaritenoidne granulacije / inter-arytenoid granulations	2
13. hipertrofija stražnje komisure / posterior commissure hypertrophy	5
14. retrokrikoidno crvenilo / retro-cricoid erythema	3
15. kontakt retrokrikoida s zidom hipofarinksa / retro-cricoid contact with hypopharyngeal wall	4
16. endolaringealni ljepljivi sekret / endolaryngeal sticky mucus	3
17. granulom/keratoza/ulceracija glasnica / vocal fold granuloma/keratosis/ulceration	6



RSA ukupni zbroj / RSA total score: …/61

Slika 2. Upitnik procjene kliničkih znakova refluksa
Figure 2. Reflux Sign Assessment – RSA

„tihi refluks“ nije praćen simptomima „glasnog refluksa“, žgaravicom i podrigivanjem, te se manifestira simptomima koji su nespecifični i karakteristični za više različitih bolesti.[6] Predmijeva se da manje od 50% bolesnika s LPR-om ima gastroezofagealnu refluksnu bolest (skr. GERB),[7,8] a laringofaringealne tegobe ima oko 32,8% bolesnika s GERB-om.[7]

Većina autora smatra da ključnu ulogu u nastanku promjena u grkljanu i drugim organima te u nastanku simptoma ima pepsin, a kiseli medij mu služi za održavanje proteolitičke aktivnosti, ali i drugi enzimi mogu imati ključnu ulogu u razvoju upalne reakcije sluznice aerodigestivnog trakta.[9,10] Stres i autonomna živčana disfunkcija također se spominju kao mogući razlozi razvoja LPR-a. Autonomna živčana disfunkcija može povećati učestalost otvaranja gornjega i donjega ezofagealnog sfinktera te posljedično dovesti do učestalijih laringofaringealnih refluksnih epizoda. U posljed-

nje vrijeme samo nekoliko autora predmijeva da bolesnici s LPR-om imaju disfunkciju autonomnoga živčanog sustava, anksioznost ili stres.[11,12]

Liječenje svih oblika LPR-a uvijek treba započeti promjenom načina prehrane, promjenom načina i stila života, izbjegavanjem stresnih stanja, a samo u slučajevima teškog i životno ugrožavajućeg LPR-a treba primjeniti medikamentozno liječenje koje ne bi smjelo trajati dugo zbog brojnih kratkoročnih i dugoročnih nuspojava.[13]

Nažalost, u svakodnevnoj kliničkoj praksi svjedoci smo da se liječenje LPR-a, bez obzira o kojem se obliku LPR-a radi, započinje medikamentima, a promjena načina prehrane i regulacija stresa često se izostave, odnosno bolesnici se ne upućuju na obradu nutricionistu, niti psihologu ili psihijatru.

U ovom preglednom radu želimo istaknuti novosti u dijagnostici i liječenju LPR-a koje se prvenstveno odnose na primjenu novih upitnika za postavljanje sumnje na LPR, obveznu primjenu nutritivne terapije uz regulaciju stresa u liječenju LPR-a te potrebu da se u multidisciplinarni tim koji sudjeluje u liječenju oboljelih od LPR-a uključe nutricionist, psiholog i psihijatar.

Novosti u dijagnostici laringofaringealnog refluksa

Dijagnoza LPR-a i danas je kontroverzna i najčešće temeljena na simptomima, kliničkim znakovima, hipofaringo-ezofagealnoj multikanalnoj intraluminalnoj impedanciji s dvokanalnom 24-satnom pH-metrijom (HEMII-pH) i utvrđivanjem razine pepsina u slini.[14]

Simptomi i kliničke manifestacije LPR-a najčešće se javljaju u području grkljana (promuklost, kronično čišćenje grla, *globus faringeus*, otežano gutanje, postnazalno slijevanje, kašalj, epizode gušenja/laringospazam), ali se mogu javiti i u drugim organima: ždrijelu, plućima, nosu, sinusima, ušima.[6] Simptomi LPR-a su nespecifični te je Belafsky devet najkarakterističnijih simptoma LPR-a kvantificirao u upitnik *Reflux Symptom Index – RSI*. Zbroj veći od 13 pobuđuje sumnju na LPR.[15] Glavni nedostatak upitnika *RSI* jest to što ne razmatra simptome koji se često javljaju u bolesnika s LPR-om kao što su bol u grlu, bolno gutanje, neugodan zadah iz usta ili regurgitacija te ne razmatra učestalost javljanja simptoma.[16] Odnedavno se korisnim u dijagnostici i praćenju bolesnika s LPR-om pokazao samoocjenski upitnik *Reflux Symptom Score*[17], odnosno njegova skraćena verzija *Reflux Symptom Score – 12* (slika 1).

Samoocjenski upitnik refluksnih simptoma (skr. *RSS),* sastoji se od 22 najčešća simptoma: otorinolaringoloških, probavnih i pulmoloških te ocjenjuje učestalost, težinu i potencijalni utjecaj simptoma na kvalitetu života.[17] Lechien i suradnici[18] stvorili su i skraćenu verziju upitnika refluksnih simptoma, *Reflux symptom score – 12*. Upitnik se sastoji od 12 najčešćih simptoma LPR-a i također procjenjuje učestalost, težinu i utjecaj simptoma na kvalitetu života ispitanika. Zbroj u upitniku veći od 11 pobuđuje sumnju na LPR i koristan je alat za praćenje razvoja bolesti tijekom liječenja.

Tipični klinički nalazi koji ukazuju na LPR nalaze se u grkljanu i opisuju se nakon transnazalne fleksibilne laringoskopije: pseudosulkus, ventrikularna obliteracija, eritem i hiperemija, edem glasnica, difuzni edem grkljana, hipertrofija sluznice stražnje komisure, postkrikoidni edem (engl. *tiger-stripe post-cricoid edema*), granulomi/granulacije/ulceracije, gusti endolaringealni mukus.[18] Kako se ovi klinički nalazi mogu vidjeti i u drugim bolestima grkljana kao što su upala, alergija, kronični abuzus alkohola i duhana itd., Belafsky i suradnici[19] su osam specifičnih kliničkih nalaza u grkljanu kvantificirali u upitnik *Reflux finding Score – RFS* i ako je zbroj veći od sedam možemo postaviti sumnju na postojanje LPR-a. Nedostatak navedenog upitnika proizlazi iz činjenice da obuhvaća samo kliničke znakove u grkljanu, a ne obuhvaća kliničke znakove LPR-a izvan grkljana.[20] Lechien i suradnici[21] nedavno su stvorili kompletniji klinički instrument za procjenu i laringealnih i ekstralaringealnih kliničkih manifestacija LPR-a, a radi se o upitniku *Reflux Sign Assessment – RSA* (slika 2).[21]

Upitnik se sastoji od 16 kliničkih znakova LPR-a u grkljanu i izvan njega te se njime mogu identificirati oralne i orofaringealne promjene koje su česte u bolesnika s LPR-om. U bolesnika s LPR-om značajno su češće prisutni eritem prednjih nepčanih lukova, naslage na jeziku, eritem uvule i stražnjeg zida orofarinksa u usporedbi sa zdravim ljudima.[21]

Navedeni simptomi i kliničke manifestacije LPR-a nastaju jer je sluznica grkljana izuzetno osjetljiva i vrlo lako se ošteti djelovanjem želučanog refluksa. Refluksno oštećenje sluznice grkljana rezultat je djelovanja pepsina (a ne kiseline, najčešće na pH 5) koji se veže za epitel grkljana (engl. *tissue bound pepsin*) i deplecije ključnih protektivnih proteina: karboanhidraze, E-kadherina i stres proteina. Jednom kada se pepsin veže za epitel grkljana njegova proteolitička aktivnost se nastavlja djelovanjem kiseline i to najčešće kiseline iz hrane i pića. Stoga je metoda utvrđivanja pepsina u slini (engl. *spit in cup*) jednostavna, osjetljiva i neinvazivna metoda za postavljanje dijagnoze LPR-a.[22,23]

Osim pepsina, soli žučnih kiselina i drugi gastroduodenalni proteini mogu imati ulogu u nastanku upalnih promjena sluznice gornjega aerodigestivnog trakta.

O morfološkim promjenama sluznice grkljana djelovanjem refluksa zna se vrlo malo. Prema posljednjim

Hrana s vrlo malim refluksnim potencijalom / very low reflux foods	REDS	Cat	Hrana s malim refluksnim potencijalom / low reflux foods	REDS	Cat	Hrana s umjerenim refluksnim potencijalom / moderate reflux foods	REDS	Cat	Hrana s visokim refluksnim potencijalom / high reflux foods	REDS	Cat	Hrana s vrlo visokim refluksnim potencijalom / very high reflux foods	REDS	Cat
Artičoka / artichoke	0.086	1	Patlidžan / aubergine	0.166	2	Marelica / apricot	0.391	3	Jabuka / apple	0.534	4	Avokado / avocado	5.610	5
Asparagus / asparagus	0.072	1	Banana / banana	0.227	2	Borovnica / blueberry	0.472	3	Kupine / blackberries	0.640	4	Slanina / bacon	25.40	5
Cikla / beetroot	0.025	1	Mrkva / carrots	0.132	2	Kuhano jaje / boiled egg	0.348	3	Brie, sirevi za kruh / brie, bread cheeses	1.001	4	Maslac / butter	–	5
Brokula / broccoli	0.082	1	Višnja / cherry	0.243	2	Camembert / camembert	0.495	3	Kolač / cake	1.850	4	Slatkiši / candy	5.216	5
Kelj pupčar / brussels	0.077	1	File piletine / chicken fillet	0.148	2	Kukuruzne pahuljice / cerreals (cornflakes)	0.470	3	Karfiol / cauliflower	0.596	4	Tamna čokolada / dark chocolate	4.171	5
Celer / celery	0.030	1	Čili / chili	0.171	2	Tikvice / courgettes	0.289	3	Cheddar / cheddar	1.068	4	Mliječna čokolada / milk chocolate	3.787	5
Kuhane gljive / cooked mushrooms	0.101	1	Kukuruz / corn	0.244	2	Krastavac / cucumber	0.274	3	Čokoladni keksi / chocolate cookies	1.920	4	Bijela čokolada / while chocolate	4.543	5
Rakovi / crabs	0.103	1	Masna piletina / fat chicken	0.236	2	Suhe šljive / dried plum	0.252	3	Keksi / cookies	1.695	4	Čokolada / chocolate	2.911	5
Bjelanjak / egg white	0.088	1	Komorač / fennel	0.131	2	Patka (bez kože i masti) / duck (without skin and fat)	0.350	3	Krekeri / cracker	0.952	4	Čokoladni kroasan / chocolate croissant	2.079	5
Endivija / endive	0.006	1	Kečap / ketchup	0.166	2	Masna riba / fat fish	0.368	3	Žumanjak / egg yolk	1.334	4	Čokoladni ekleri / chocolate eclairs	2.860	5
Svježa riba / fresh fish	0.014	1	Bubrezi / kidneys	0.192	2	Smokva / fig	0.267	3	Feta sir / feta	1.501	4	Kroasan / croissant	2.985	5
Češnjak / garlic	0.058	1	Janjetina / lamb	0.232	2	Riblje ulje (sardine) / fish oil (sardines)	–	3	Fontina sir / fontina	0.946	4	Curry / curry	2.985	5
Zeleni grah / green beans	0.035	1	Janjeći kotleti ili plećka / lamb chops or shoulder	0.201	2	Riblje ulje (haringa) / fish oil (herrings)	–	3	Kozji sir / goat cheese	1.061	4	Prženi krumpirići / french fries	2.836	5
Grašak / gren peas	0.054	1	Poriluk / leek	0.139	2	Riblji umak / fish sauce	0.428	3	Gouda sir / gouda	1.193	4	Sladoled / ice cream	3.364	5
Zelena salata / green salad	0.095	1	Dinja / melon	0.189	2	Đumbir / ginger	0.362	3	Mljeveno meso / ground meat	0.704	4	Makadamija / macadamia nut	7.074	5
Med / honey	0.074	1	Zob / oat	0.243	2	Grejp / grapefruit	0.392	3	Gruyere sir / gruyere	0.992	4	Majoneza / mayonnaise	56.80	5
Hren / horseradish	0.000	1	Luk / onion	0.129	2	Guava / guava	0.376	3	Tvrdi sir / hard cheese	1.093	4	Mesni umak (bearnaise) / meat sauce (bearnaise)	45.04	5
Leća / lentil	0.076	1	Peršin / parsley	0.139	2	Janjeći kotleti / lam cutlets	0.462	3	Punomasni sir / full-fat cheese	1.093	4	Mesni umak (papar) / meat sauce (pepper)	3.839	5

Nemasni sir / low-fat cheese	0.064	1	Papar / pepper	0.186	2	Mandarina / mandarin	0.478	3	Kivi / kiwi	0.540	4	Mesni umak (roquefort) / meat sauce (roquefort)	3.060	5
Mlijeko / milk	0.030	1	Svinjska rebarca / pork tenderloin	0.208	2	Mlijeko (kozje) / milk (goat)	0.272	3	Liči / lychee	0.512	4	Čokoladno mlijeko / milk (coco)	6.521	5
Mekušci / mollusk	0.060	1	Biftek / rib steak	0.153	2	Mlijeko (soja) / milk (soy)	0.298	3	Mango / mango	0.536	4	Orah, kašu, lješnjak / nut, cashew, hazelnut	3.585	5
Svinjsko pečenje / pork roast	0.110	1	Rebarca / ribs	0.246	2	Mlijeko (poluobrano) / milk (semi-skimmed)	0.363	3	Umak za meso (od gljiva) / meat sauce (mushrooms)	1.116	4	Crne masline / black olives	7.478	5
Bundeva / pumpkin	0.085	1	Smeđa riža / brown rice	0.188	2	Menta / mint	0.302	3	Mlijeko punomasno / milk (whole)	0.690	4	Zelene masline / green olives	12.92	5
			Kožura bez masti / rindless, fatless	0.131	2	Nektarina / nectarine	0.292	3	Mozzarella / mozzarella	1.025		Umak za tjesteninu (carbonara) / pasta sauce (carbonara)	2.071	
									Munster sir / munster	1.223		Umak za tjesteninu (pesto) / pasta sauce (pesto)	8.331	

Slika 3. Refluksno-dijetna ocjena namirnica i njihov refluksni potencijal

Figure 3. The Refluxogenic diet score of groceries and their Refluxogenic Potential

istraživanjima djelovanjem acidopepsinskog refluksa u sluznici jednjaka, grkljana, a i u sluznici orofarinksa dolazi do dilatacije intercelularnog prostora (skr. DIS) između pločastih epitelnih stanica te se upravo elektronsko-mikroskopski dokaz DIS-a smatra morfološkim markerom LPR-a.[24]

Novosti u liječenju laringofaringealnog refluksa

Terapija LPR-a ovisi o težini simptoma (blagi, umjereni, teški), ali sva tri oblika bolesti moraju uključivati nutritivnu terapiju, smanjenje prekomjerne tjelesne mase, održavanje poželjnog indeksa tjelesne mase, prestanak pušenja, nenošenje uske odjeće, izbjegavanje vježbanja nakon jela, izbjegavanje lijeganja 3–4 sata nakon obroka, podizanje uzglavlja kreveta, izbjegavanje konzumiranja alkohola i povećanje tjelesne aktivnosti. Nutritivnom terapijom moramo identificirati pića i namirnice koje izazivaju smetnje, koje su visokorizične za nastanak refluksa te pokušati te namirnice zamijeniti sličnim namirnicama koje ne potiču neželjene simptome LPR-a (slika 3 i slika 4).[25]

U liječenju LPR-a ključna je uloga bolesnika koji mora shvatiti da je pravilna prehrana ključan čimbenik u kratkoročnom i dugoročnom liječenju LPR-a.[25] Također, bolesnike je potrebno dodatno upoznati i educirati o potrebi liječenja stresa i anksioznosti jer oboje može dovesti do autonomne živčane disfunkcije i povremene relaksacije ezofagealnih sfinktera.[25]

Planiranje nutritivne terapije za osobe s LPR-om podrazumijeva prijedlog vremenskog rasporeda obroka u odnosu na uzrast, zdravstveno stanje, fiziološko stanje, profesionalnu i tjelesnu aktivnost i vrijeme odlaska na spavanje. Potrebno je napraviti optimalan raspored uzimanja medikamentozne terapije ordinirane za LPR u odnosu na obroke kako bismo omogućili najbolju učinkovitost medikamentozne terapije te kako bismo izbjegli neželjene interakcije između hrane i lijekova. Prijedlog nutritivne terapije u osoba s LPR-om mora biti individualan, temeljen na dokazima i priznatim nutritivnim vodičima, a iskazan u obliku serviranja namirnica koje su zastupljene u životnoj sredini osobe s LPR-om, prilagođen uzrastu, zdravstvenom stanju, fiziološkom stanju, dnevnoj razini fizičke aktivnosti, razini obrazovanja, vjerskim i kulturnim osobitostima.[26]

Zbog proteolitičkog djelovanja pepsina na sluznicu aerodigestivnog sustava i činjenice da bilo koji izvor vodikovih iona, ukuljučujući kiselu hranu i pića, može produžiti vrijeme (danima ili tjednima) proteolitičke aktivnosti, promjena načina prehrane, posebno prehrane s manje kiselom hranom, jest od temeljne važnosti za uspjeh liječenja. Konzumiranje visokomasne, niskoproteinske, slatke i kisele hrane i pića povećava učestalost refluksnih epizoda u ždrijelo.[27]

Sokovi, voda i alkohol / Juice, water and alcohol	pH	GI > 40	Cat.	UCat.
Alkohol / alcohol	4	+	3	5
Aloe vera / aloe vera	6.1	0	2	2
Pivo / beer	3.65	+	4	5
Kakao (topla čokolada) / cacao (hot chocolate)	4	+	3	5
Kamilica / chamomile	6.3	+	2	3
Cikorija / chicory	6.5	0	2	2
Kava / coffee	5.95	0	3	3
Sok od grejpa / grapefruit juice	5	0	3	4
Sok od limuna / lemon juice	3.05	+	4	5
Sok s više voća / multifruit juice	2.3	+	4	5
Sok od naranče / orange juice	3.8	+	4	5
Gazirano piće (bez šećera) / soda (sugar free)	3.5	+	4	5
Gazirano piće (sa šećerom) / soda (with sugar)	2.5	0	4	5
Sirup (menta, limun, grenadin) / syrup (mint, lemon, grenadine)	2.5	+	4	5
Čaj / tea	2.15	+	4	5
Čaj (borovnica) / tea (blackberry)	5	0	3	4
Čaj (crni) / tea (black)	2.5	0	4	5
Čaj (zeleni) / tea (green)	5.3	0	3	4
Čaj od limuna / tea (lemon)	2.9	0	2	3
Sok od rajčice / tomato juice	4.35	0	4	5
Voda (gazirana) / water (sparkling)	7	0	2	3
Voda (negazirana) / water (still)	7	0	2	3
Voda (alkalna) / water (alkaline)	8	0	2	2
Vino (crveno) / wine (red)	4	0	1	1
Vino (rose) / wine (rose)	4	0	4	5
Vino (bijelo) / wine (white)	4	0	4	5

Slika 4. Refluksno-dijetna ocjena pića
Figure 4. The Refluxogenic diet score of beverages

Od medikamenata na prvom su mjestu lijekovi koji suprimiraju lučenje kiseline: inhibitori protonske pumpe (skr. IPP) u dvokratnoj dozi koji djeluju na H+-K+ATPazu, ključni enzim u konačnoj fazi mehanizma stvaranja kiseline. Terapija mora biti agresivna i duga zbog vrlo velike osjetljivosti sluznice grkljana na djelovanje kiseline i pepsina te je potrebno davati terapiju koja djeluje 24 sata. Zbog toga nije dostatna jednokratna terapija IPP-om, već ih je potrebno ordinirati dvokratno, pola sata prije doručka i pola sata prije večere. Prosječna jutarnja doza IPP-a djeluje 13,5 sati, a večernja doza 7,5 sati. Predložena je inicijalna terapija IPP-om 2 x 20 mg, ili kod životno ugrožavajuće bolesti 3–4 x 20 mg, u trajanju od najmanje šest mjeseci. Kada nastupi poboljšanje doza se smanjuje, a potom se terapija i potpuno prekida. Međutim, IPP se ne preporučuju za empirijsko uzimanje, već samo u slučajevima dokazanog refluksa kiseline i pepsina te se preporučuje uzimanje lijeka u što kraćem vremenskom razdoblju.[25]

Duljina djelovanja pojedinog IPP-a ovisi o tipu cisteina na koji se veže odabrani IPP. Pantoprazol djeluje dulje, s poluvremenom oporavka od 46 sati, dok je oporavak ATPaze inhibirane lansoprazolom i omeprazolom brži od očekivanog, s poluvremenom oporavka od 13 do 27 sati.[28] Bioraspoloživost peroralnih pripravaka lansoprazola, pantoprazola i rabeprazola jednaka je od prvog dana liječenja, što omogućuje bolju kontrolu tijekom liječenja. Pokazuju proporcionalnu farmakokinetiku, za razliku od omeprazola i esomeprazola čije se doze često moraju dvokratno uključiti već nakon nekoliko dana terapije zbog svoje neproporcionalne farmakokinetike. Za omeprazol i esomeprazol bioraspoloživost raste tijekom pet dana terapije, varijabilna je i često nepredvidljiva.[29]

Dobro su poznate kratkoročne i dugoročne nuspojave uzimanja IPP-a (slika 5).[25] Ukoliko ne postoji odgovarajući odgovor na liječenje IPP, nužno je pomisliti da je riječ o nekiselom ili slabo kiselom refluksu. Metaanaliza Lechiena i suradnika pokazuje neznatnu superiornost IPP-a u usporedbi s placebom i ukazuje na veliku važnost nutritivne terapije.[16] Nutritivna terapija mediteranskom dijetom i alkalnom vodom pokazala se učinkovitijom od liječenja IPP-om.[30]

Blokatori receptora H2A koriste se za noćni refluks ili za povremeno uzimanje kada su simptomi refluksa izraženiji. Važno je napomenuti da se malo pažnje usmjerava na nekiseli, slabo kiseli ili miješani želučani

Sustavi / Systems	Nuspojave IPP-a / Presumed Side Effects of PPI	Status / Status
Želudac / Stomach	Povišen rizik od neoplazije želuca / increased risk of gastric neoplasia	Visoko suspektan / highly suspected
	Povišen rizik od deficijencije vitamina B12 / increased risk of vitamin B12 deficiency	Suspektan / suspected
	Povišen rizik od deficijencije kalcija / increased risk of calcium deficiency	Suspektan / suspected
	Povišen rizik od deficijencije željeza / increased risk of iron deficiency	Suspektan / suspected
	Povišen rizik od deficijencije magnezija / increased risk of magnesium deficiency	Suspektan / suspected
Probavni / Digestive	Povišen rizik od bakterijske, parazitske i gljivične infekcije / increased risk of bacterial, parasitic and fungal infections	Suspektan / suspected
Jetra / Liver	Povišen rizik od karcinoma / increased risk of cancer	Suspektan / suspected
	Povišen rizik od umnožavanja bakterija / increased risk of bacterial overgrowth	Suspektan / suspected
Bubreg / Kidney	Povišen rizik od akutnog intersticijskog nefritisa / increased risk of acute interstitial nephritis	Visoko suspektan / highly suspected
	Povišen rizik od kronične bubrežne bolesti / increased risk of chronic kidney disease	Suspektan / suspected
Kost / Bone	Povišen rizik od osteoporoze i fraktura / increased risk of osteoporosis and fracture	Suspektan / suspected
Mozak / Brain	Povišen rizik od demencije / increased risk of dementia	Suspektan / suspected
Prsni koš / Chest	Povišen rizik od pneumonije / increased risk of pneumonia	Suspektan / suspected
Kardiovaskularni / Cardiovascular	Povišen rizik od kardiovaskularnih incidenata / increased risk of cardiovascular events	Suspektan / suspected
	Povišen rizik od disbalansa elektrolita / increased risk of electrolyte imbalances	Suspektan / suspected

Slika 5. Dugoročne nuspojave inhibitora protonske pumpe
Figure 5. Long-term side effects of proton pump inhibitors

refluks koji može dospjeti u dišne puteve i koji nije beznačajan te bi uputno bilo prije primjene nutritivne terapije utvrditi karakteristike refluksa koji izaziva smetnje.[31] Postojanje GERB-a često je udruženo s kiselim LPR-om, a u bolesnika bez GERB-a veći je postotak nekiselog ili miješanog LPR-a.[31] Nekiseli ili slabo kiseli te miješani LPR zahtijevaju primjenu alginata, polisaharida iz algi koji se konvertiraju u gel, stvaraju fizičku barijeru i kontroliraju alkalnu komponentu refluksa.[32] Najbolje ih je upotrijebiti nakon svakog obroka i prije odlaska u krevet kako bi se spriječilo djelovanje kiseloga želučanog sadržaja. Mogu se uzimati dulje vrijeme i u pauzama između uzimanja IPP-a ili H2A blokatora.

Zaključak

U dijagnostici LPR-a predlažemo primjenu novih, kompletnijih upitnika za postavljanje sumnje na LPR: *Reflux symptom score* i *Reflux sign assessment*. Promjena načina prehrane i životnog stila uz regulaciju stresa mora biti prvi korak liječenja svih oblika LPR-a. Liječenje mora biti individualno i u liječenju LPR-a mora sudjelovati multidisciplinarni tim u koji moraju biti uključeni nutricionist, psiholog i psihijatar.

LITERATURA

1. *Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY.* Laryngopharyngeal Reflux: Position Statement of the Committee on Speech, Voice, and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Otolaryngol Neck Surg. 2002;127:32–5.
2. *Lechien JR, Akst LM, Hamdan AL, Schindler A, Karkos PD, Barillari MR i sur.* Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease: State of the Art Review. Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;160:762–82.
3. *Koufman J, Stern J, Bauer MM.* Dropping Acid: The Reflux Diet Cookbook and Cure. New York: Katalitix Media; 2010.
4. *Postma GN, Johnson LF, Koufman JA.* Treatment of laryngopharyngeal reflux. Ear Nose Throat J 2004;(suppl.):article 6 0209.
5. *Koufman JA.* Low-Acid Diet for Recalcitrant Laryngopharyngeal Refluks: Therapeutic Benefits and Their Implications. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2011;120:281–7.
6. *Belafsky PC, Postma GN, Amin MR, Koufman JA.* Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. Ear Nose Throat J. 2002;81:10–3.
7. *Habermann W, Schmid C, Neumann K, Devaney TTJ, Hammer HF.* Reflux Symptom Index and Reflux Finding Score in Otolaryngologic Practice. J Voice. 2012;26:e123–e127.
8. *Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W i sur.* Prevalence of extra-oesophageal manifesta-

tions in gastro-oesophageal reflux disease: An analysis based on the ProGERD Study. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17: 1515–20.

9. *Sereg-Bahar M, Jerin A, Janša R, Štabuc B, Hocevar-Boltezar I.* Pepsin and bile acids in saliva in patients with laryngopharyngeal reflux – A prospective comparative study. Clin Otolaryngol. 2015;40:234–9.
10. *De Corso E, Baroni S, Salonna G, Marchese M, Graziadio M, Di Cintio G i sur.* Impact of bile acids on the severity of Laryngo-Pharyngeal reflux. Clin Otolaryngol. 2021;46:189–95.
11. *Wang AM, Wang G, Huang N, Zheng YY, Yang F, Qiu X i sur.* Association between laryngopharyngeal reflux disease and autonomic nerve dysfunction. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology. 2019;276:2283–7.
12. *Huang WJ, Shu CH, Chou KT, Wang YF, Hsu YB, Ho CY i sur.* Evaluating the Autonomic Nervous System in Patients with Laryngopharyngeal Reflux. Otolaryngol Neck Surg. 2013;148: 997–1002.
13. *Koufman J.* The Chronic Cough Enigma – Acid Reflux, Asthma and Recalcitrant Cough The Path to A Cure. New York: Katalitix Media; 2014.
14. *Lechien JR, Saussez S, Karkos PD.* Laryngopharyngeal reflux disease: clinical presentation, diagnosis and therapeutic challenges in 2018. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2018;26(6):392–402.
15. *Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA.* Validity and Reliability of the Reflux Symptom Index (RSI) J Voice. 2002;16:274–7.
16. *Lechien JR, Saussez S, Schindler A, Karkos PD, Hamdan AL, Harmegnies B i sur.* Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: A systematic review and meta-analysis. Laryngoscope. 2018;129:1174–1187.
17. *Lechien JR, Bobin F, Muls V, Thill MP, Horoi M, Ostermann K i sur.* Validity and reliability of the reflux symptom score. Laryngoscope. 2020;130:98–107.
18. *Lechien JR, Bobin F, Rodriguez A, Dequanter D, Muls V, Huet K i sur.* Development and Validation of the Short Version of the Reflux Symptom Score: Reflux Symptom Score–12. Otolaryngol Neck Surg. 2021;164:166–74.
19. *Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA.* The Validity and Reliability of the Reflux Finding Score (RFS). Laryngoscope. 2001;111:1313–7.
20. *Lechien JR, Schindler A, De Marrez LG, Hamdan AL, Karkos PD, Harmegnies B i sur.* Instruments evaluating the clinical findings of laryngopharyngeal reflux: A systematic review. Laryngoscope. 2018;129:720–36.
21. *Lechien JR, Rodriguez Ruiz A, Dequanter D, Bobin F, Mouawad F, Muls V i sur.* Validity and Reliability of the Reflux Sign Assessment. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2019;129:313–25.
22. *Johnston N, Knight J, Dettmar PW, LivelyMO, Koufman JA.* Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. Laryngoscope. 2004;114:2129–34.
23. *Knight J, Lively MO, Johnston N, Dettmar PW, Koufman JA.* Sensitive pepsin immunoassay for detection of laryngopharyngeal reflux. Laryngoscope. 2005;115:1473–8.
24. *Franchi A, Brogelli B, Massi D, Santucci M, De Campora E, Gallo O.* Dilation of intercellular spaces is associated with laryngo-pharyngeal reflux: an ultrastructural morphometric analysis of laryngeal epithelium. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007;264:907–11.
25. *Lechien JR, Saussez S, Muls V, Barillari MR, Chiesa-Estomba CM, Hans S i sur.* Laryngopharyngeal Reflux: A State-of-the-Art Algorithm Management for Primary Care Physicians. J Clin Med. 2020;9:3618.
26. *Novaković B, Jovičić J, Pavlović LT, Grujičić M, Torović L, Balać D.* Medical nutrition therapy planning. Med Pregl. 2010;63:816–21.
27. *Lechien JR, Bobin F, Muls V, Horoi M, Thill MP, Dequanter D i sur.* Patients with acid, high-fat and low-protein diet havehigher laryngopharyngeal reflux episodes at the impedance-pH monitoring. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020;277:511–20.
28. *Canjuga I, Zekanović D, Ljubičić N, Skuhala T.* Potencijalni rizici farmakološki izazvane hipoklorhidrije. Med Jad. 2020; 50:87–93.
29. *Welage LS.* Pharmacologic properties of proton pump inhibitors. Pharmacotherapy. 2003;23:74–80.
30. *Zalvan CH, Hu S, Greenberg B, Geliebter J.* A Comparison of Alkaline Water and Mediterranean Diet vs Proton Pump Inhibition for Treatment of Laryngopharyngeal Reflux. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2017;143:1023–9.
31. *Lee JS, Jung AR, Park JM, Park MJ, Lee YC, Eun YG.* Comparison of Characteristics According to Reflux Type in Patients with Laryngopharyngeal Reflux. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2018;11:141–5.
32. *Lechien JR, Bobin F, Muls V, Eisendrath P, Horoi M, Thill MP i sur.* Gastroesophageal reflux in laryngopharyngeal reflux patients: Clinical features and therapeutic response. Laryngoscope. 2020;130:479–89.

Liječ Vjesn 2022;144:411–415
https://doi.org/10.26800/LV-144-11-12-9

Dugoročna profilaksa hereditarnog angioedema

Long-term prophylaxis of hereditary angioedema

Dijana Perković[1], Marko Barešić[2], Melanija Ražov Radas[3], Irena Jureković[4], Srđan Novak[5], Branimir Anić[2], Ljerka Karadža Lapić[6], Višnja Prus[7], Asja Stipić Marković[8]

[1] Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Split, Medicinski fakultet Split, Split
[2] Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb
[3] Odjel Interne medicine, OB Zadar, Zadar
[4] Odjel za pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju, Klinika za Dječje bolesti Zagreb, Zagreb
[5] Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Rijeka, Medicinski fakultet Rijeka, Rijeka
[6] Odjel za bolesti uha, nosa i grla, OB Šibenik, Šibenik
[7] Zavod za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Osijek, Medicinski fakultet u Osijeku, Osijek
[8] Specijalna bolnica za plućne bolesti, Zagreb

Deskriptori
HEREDITARNI ANGIOEDEM – farmakoterapija, prevencija; C1 INHIBITOR ESTERAZE – terapijska uporaba; HUMANIZIRANA MONOKLONSKA PROTUTIJELA – terapijska uporaba; KALIKREIN U PLAZMI – antagonisti i inhibitori; DANAZOL – terapijska uporaba; BRADIKININ

SAŽETAK. Hereditarni (nasljedni) angioedem (HAE) je rijetka nasljedna bolest obilježena ponavljajućim napadajima bolnog oticanja potkožnog i submukoznog tkiva. Ponavljajući napadaji angioedema dovode do funkcionalnih oštećenja, smanjenja kvalitete života (engl. *Quality of Life, QoL*) i povećane smrtnosti. Na temelju koncentracije i funkcije inhibitora esteraze komponente 1 (C1) komplementa (C1-INH) HAE je podijeljen u tri tipa. Tip 1 HAE (HAE-1) obilježen je niskom koncentracijom C1-INH i obuhvaća oko 85% svih slučajeva HAE. Oko 15% bolesnika s HAE ima normalnu koncentraciju C1-INH, dok je aktivnost enzima smanjena, što je obilježje tipa 2 HAE (HAE-2). Tip 3 HAE ima normalnu koncentraciju C1-INH (HAE nC1-INH). Terapija HAE uključuju liječenje akutnih napada, kratkotrajnu profilaksu (engl. *short term prophylaxis*, STP) i dugotrajnu profilaksu (engl. *long term prophylaxis*, LTP). LTP podrazumijeva primjenu terapije za smanjenje učestalosti i ozbiljnosti napadaja te poboljšanje kvalitete života u bolesnika koji imaju učestale i ozbiljne napade. U Hrvatskoj su za LTP dostupni atenuirani androgeni koji su opterećeni štetnim učincima. No, za dugoročnu profilaksu napadaja HAE moguće je primijeniti i lanadelumab. To je potpuno ljudsko monoklonsko protutijelo i vrlo je snažan i specifičan inhibitor kalikreina u plazmi, a odobren je u više zemalja EU.

Descriptors
ANGIOEDEMAS, HEREDITARY – drug therapy, prevention and control; COMPLEMENT C1 INHIBITOR PROTEIN – therapeutic use; ANTIBODIES, MONOCLONAL, HUMANIZED – therapeutic use; PLASMA KALLIKREIN – antagonists and inhibitors; DANAZOL – therapeutic use; BRADYKININ

SUMMARY. Hereditary angioedema (HAE) is a rare inherited disease characterized by recurrent attacks of painful swelling of the subcutaneous and submucosal tissues. Recurrent attacks of angioedema lead to functional impairment, reduced quality of life (QoL) and increased mortality. Based on the concentration and function of the esterase inhibitor component 1 (C1) of complement (C1-INH) HAE is divided into three types. Type 1 HAE (HAE-1) is characterized by a low concentration of C1-INH and includes about 85% of all HAE cases. About 15% of patients with HAE have a normal concentration of C1-INH while enzyme activity is reduced, which is a feature of type 2 HAE (HAE-2). The third form of HAE has a normal concentration of C1-INH (HAE nC1-INH). HAE therapies include treatment of acute attacks, short-term prophylaxis (STP) and long-term prophylaxis (LTP). LTP involves the application of therapy to reduce the frequency and severity of attacks and improve the quality of life in patients who have frequent and severe attacks. Attenuated androgens are available for LTP in Croatia, but they are burdened with harmful effects. However, lanadelumab can also be used for long-term prophylaxis of HAE attacks. It is a fully human monoclonal antibody and is a very potent and specific inhibitor of plasma kallikrein, and has been approved in several EU countries.

Hereditarni (nasljedni) angioedem (HAE) je rijetka nasljedna bolest obilježena ponavljajućim napadajima bolnog oticanja potkožnog i submukoznog tkiva. Otekline mogu zahvatiti bilo koji dio tijela, a najčešće se pojavljuju na udovima, probavnom sustavu, genitalijama, licu i gornjim dišnim putovima.[1,2] Oticanje grkljana može dovesti do gušenja s mogućim smrtnim ishodom. Bolesnici s ponavljajućim napadajima angioedema razvijaju funkcionalna oštećenja, imaju smanjenu kvalitetu života (engl. *Quality of Life, QoL*) i povećanu smrtnost.[3–5]

Autori izjavljuju da nemaju nikakav sukob interesa koji se odnosi na ovaj rad. Autori su sudjelovali u radu nekoliko savjetodavnih odbora i okruglih stolova koje je organizirala farmaceutska kompanija Takeda Pharmaceuticals, a na kojima se raspravljalo o pozicioniranju različitih lijekova (i lanadelumaba) za liječenje HAE.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Dijana Perković, prim. dr. med.,
https://orcid.org/0000-0002-6188-0502
Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Šoltanska 1, 21000 Split;
e-pošta: dijana.perkovic@hotmail.com

Primljeno 6. lipnja 2022., prihvaćeno 1. srpnja 2022.

Tablica 1. Tipovi HAE prema razinama i aktivnosti C1 INH[9]
Table 1. Types of HAE according to levels and activities of C1 INH[9]

Laboratorijski pokazatelji / Laboratory indicators	HAE s niskom koncentracijom C1-INH / HAE with low concentration of C1- INH		HAE s urednom koncentracijom C1-INH / HAE with normal concentration of C1-INH
	HAE tip I / HAE type I	HAE tip II / HAE type II	
Vrijednost C1-INH / C1-INH level	niska / Low	niska / Low	normalna / Normal
Aktivnost C1-INH / C1-INH activity	niska / Low	normalna /visoka / Normal /high	normalna / Normal
Vrijednost C4 / C4 level	niska / Low	niska / Low	normalna / Normal
Genetska mutacija / Genetic mutation	SERPING1		faktor XII, angiopoetin 1, plazminogen, kininogen 1, HS3ST6, mioferin / factor XII, angiopoietin 1, plasminogen, kininogen 1, HS3ST6, myoferlin

HAE: Hereditarni angioedem / hereditary angioedema; C1-INH: inhibitor C1 esteraze / C1 esterase inhibitor; HS3ST6: *Heparan Sulfate-Glucosamine 3-Sulfotransferase 6*

Prevalencija HAE je oko 1:50.000 osoba s podjednakom učestalošću među spolovima. Iako značajno varira, srednja dob početka kliničkih simptoma je 11 godina. Liječenje HAE uključuje liječenje akutnih napadaja, kratkotrajnu profilaksu (engl. *short term prophylaxis*, STP) i dugotrajnu profilaksu (engl. *long term prophylaxis*, LTP).[6,7]

Na temelju koncentracije i funkcije inhibitora esteraze komponente 1 (C1) komplementa (C1-INH) HAE je podijeljen u tri tipa. Tip 1 HAE (HAE-1) obilježen je niskom koncentracijom C1-INH i obuhvaća oko 85% svih slučajeva HAE. Oko 15% bolesnika s HAE ima normalnu koncentraciju C1-INH, dok je aktivnost enzima smanjena, što je obilježje tipa 2 HAE (HAE-2).[1,2,7] Tipovi HAE 1 i HAE 2 su posljedica mutacija u SERPING1 genu, a nasljeđuju se uglavnom autosomno dominantno.[8] Treći oblik HAE ima normalnu koncentraciju C1-INH (HAE nC1-INH), a klinička slika je slična i/ili jednaka kao u HAE-1 i HAE-2. nC1-INH HAE je iznimno rijedak i njegova stvarna prevalencija nije poznata.[9] Nastaje kao posljedica mutacije gena za faktor XII, angiopoetin 1, plazminogen, kininogen 1, HS3ST6 (engl. *Heparan Sulfate-Glucosamine 3-Sulfotransferase 6*) i mioferin (tablica 1).[9–11]

Otekline u HAE uzrokovane su prekomjernim stvaranjem bradikinina koji djeluje kao snažan vazodilatator. C1-INH inhibira različite proteine bradikininskog puta, uključujući faktor XIIa i kalikrein plazme. Stoga u HAE-1 i HAE-2 nedostatak C1-INH dovodi do nekontrolirane aktivnosti kalikreina u plazmi i prekomjernog otpuštanja bradikinina. Bradikinin uzrokuje povećanu propusnost krvnih žila i nastanak oteklina.[12,13] Napadaji angioedema u bolesnika s HAE mogu varirati u broju (od svega nekoliko puta godišnje do nekoliko puta tjedno) i intenzitetu (od blagih oteklina udova do životno ugrožavajućih stanja poput oticanja grkljana). Broj i intenzitet napadaja određuje i potrebu za primjenom medikamentozne terapije HAE.[1–5]

Liječenje HAE

Terapija HAE uključuju liječenje akutnih napada, kratkotrajnu profilaksu (engl. *short term prophylaxis*, STP) i dugotrajnu profilaksu (engl. *long term prophylaxis*, LTP).[1–3] U Hrvatskoj su za liječenje akutnih napadaja dostupni ikatibant-antagonist bradikinin B2 receptora i C1-INH dobiven iz plazme (pdC1-INH).[14] STP se odnosi na profilaktičku primjenu lijeka kako bi se prevenirali napadi za vrijeme izvođenja visokorizičnih stomatoloških intervencija te postupaka na gornjim dišnim putovima. Lijek izbora za STP je intravenski (i.v.) pdC1-INH koji se primjenjuje sat vremena prije planiranog zahvata.[15,16] LTP podrazumijeva primjenu terapije za smanjenje učestalosti i ozbiljnosti napadaja te poboljšanje kvalitete života u bolesnika koji imaju učestale i ozbiljne napade (ne mogu ispuniti svoje ciljeve liječenja samo terapijom na zahtjev). Smjernice Svjetske organizacije za alergije (engl. *World Allergy Organization*, WAO) i Europske akademije za alergije i kliničku imunologiju (engl. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, EAAC) preporučivale su C1-INH (pdC1-INH) dobiven iz plazme kao dugoročnu profilaksu prve linije za napadaje HAE. Pokazalo se da je dugotrajna profilaksa s pdC1-INH sigurna i učinkovita. No, u ovih bolesnika potrebno je razmotriti cijepljenje protiv hepatitisa A i B.[17–19] Androgeni se predlažu kao dugotrajna profilaksa druge linije, iako se njihova uporaba mora kritički razmatrati zbog štetnih androgenih i anaboličkih učinaka, interakcija s drugim lijekovima i kontraindikacija.[20] U Hrvatskoj su za LTP dostupni upravo atenuirani androgeni kao što je danazol, a u dijela bolesnika s kontraindikcijama liječenja androgenima primjenjuje se traneksamična kiselina (TXA).[14]

Lanadelumab u dugoročnoj profilaksi HAE

Za dugoročnu profilaksu napadaja HAE moguće je primijeniti i lanadelumab. To je potpuno ljudsko mo-

noklonsko protutijelo i vrlo je snažan i specifičan inhibitor kalikreina u plazmi, čime utječe na smanjenje stvaranja bradikinina.[21] Dokaze o učinkovitosti lijeka pružila je HELP studija. Ova studija faze III dizajnirana je kao multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje na usporednim skupinama koje je provedeno u 125 ispitanika (115 odraslih i 10 adolescenata) sa simptomatskim HAE tipa 1 i 2. Ispitivanje je pokazalo da u usporedbi s placebom lanadelumab značajno smanjuje učestalost i ozbiljnost napadaja te poboljšava QoL tijekom 26 tjedana liječenja.[22,23]

Otvoreni produžetak studije HELP (HELP OLE) ispitivao je primjenu lanadelumaba tijekom prosječno 30 mjeseci trajanja liječenja. Rezultati ispitivanja su potvrdili dugoročnu i trajnu djelotvornost u smanjenju učestalosti napadaja HAE i dobar sigurnosni profil lijeka. Sveukupno, srednja stopa napadaja smanjena je za 87,4% u usporedbi s početnom vrijednošću. U prosjeku, bolesnici su bili bez napadaja oko 98% dana tijekom liječenja, a prosječno trajanje razdoblja bez napada je bilo >14 mjeseci. Gotovo 70% bolesnika bilo je bez napadaja ≥12 mjeseci, čime je potvrđena trajna učinkovitost lanadelumaba tijekom duljeg razdoblja liječenja.

Dugoročni sigurnosni profil lanadelumaba u ispitivanju HELP OLE u skladu je sa sigurnosnim profilom prijavljenim u ispitivanju HELP; nisu identificirane ozbiljne nuspojave povezane s liječenjem lanadelumabom. Reakcije na mjestu uboda su najčešće prijavljivane nuspojave, a većina takvih reakcija bila je blaga, povukla se u roku od jednog dana i nije dovela do prekida ispitivanja. Osim toga, nije bilo naznaka da razvoj neutralizirajućih protutijela protiv lijeka štetno utječe na farmakokinetički i farmakodinamički profil ili klinički odgovor.[24,25]

Zaključno, smanjenje učestalosti napada HAE i normaliziranje svakodnevnog života bolesnika ključni su ciljevi LTP-a i sve se više naglašavaju u smjernicama za liječenje HAE. Postizanje produljenih intervala bez napada HAE primjenom novih ciljanih lijekova pomaže u podizanju razine kvalitete života oboljelih. Rezultati ispitivanja HELP i HELP OLE podupiru dugoročnu podnošljivost i djelotvornost lanadelumaba u dozi od 300 mg s.c. svaka dva tjedna i potvrđuju trajnu korist u dugotrajnoj prevenciji napadaja HAE.[21–25]

Cilj dugotrajne profilakse HAE jest smanjiti broj i težinu napadaja. Smjernice WAO i EAACI preporučuju dugoročnu profilaksu za bolesnike koji se suočavaju s učestalim napadajima. Za optimalnu dugoročnu profilaksu napadaja HAE potreban je individualizirani pristup, što uključuje ozbiljnost i učestalost napada HAE u pojedinog bolesnika, dostupnost zdravstvenih resursa te iskustvo i sklonost bolesnika.[19]

Uspješna dugotrajna profilaksa zahtijeva trajno praćenje bolesnika ispunjavanjem upitnika o učestalosti napada (engl. *angioedema control test*, AECT) te korekciju doze i intervala između dviju doza.[26]

PdC1-INH lijekovi primjenjuju se intravenski ili potkožno svaka tri ili četiri dana, dok se lanadelumab primjenjuje potkožno jednom svaka dva ili četiri tjedna.[27] Lanadelumab može primijeniti i sam bolesnik u kućnim uvjetima, bez ugrožavanja djelotvornosti ili povećanog rizika od reakcija na mjestu primjene lijeka. Podatci ispitivanja HELP OLE pokazali su da je većina oboljelih dala prednost supkutanoj primjeni lijeka (71% naspram 7%), pri čemu je ≥53% ispitanika prijavilo da je supkutana injekcija lanadelumaba lakša i praktičnija za primjenu.[21–25,28,29]

Najnovije revidirane smjernice WAO/EAACI za liječenje HAE iz 2021. godine preporučuju lanadelumab kao lijek prve linije za dugoročnu profilaksu HAE tipa 1 i 2.[19]

EMA (Europska medicinska agencija) je evaluirala lijek lanadelumab ubrzanim postupkom te je 18. listopada 2018. godine usvojila pozitivno mišljenje za odobrenje primjene lijeka u prevenciji rekurentnih napadaja HAE.[30]

Lanadelumab je dobio status „*orphan drug*" 9. listopada 2015., a trenutno je dostupan na teret sredstava zdravstvenog osiguranja u 23 zemlje u Europi uključujući Bugarsku, Estoniju, Srbiju, Sloveniju.[30] Dakle, odobren je u EU (Europska unija) za primjenu u LTP za tipove HAE-1 i HAE-2 u bolesnika ≥ 12 godina. Preporučena početna doza je 300 mg svaka dva tjedna; u bolesnika koji su uz terapiju postojano bez napadaja može se razmotriti smanjenje doze lanadelumaba na 300 mg svaka četiri tjedna, a osobito u bolesnika male tjelesne težine. Lanadelumab nije namijenjen liječenju akutnih napada HAE, a predviđena je primjena od strane samog bolesnika ili njegovatelja, nakon edukacije davanja supkutane injekcije koju provodi zdravstveno osoblje.[29–30]

Mišljenje stručne skupine za HAE

Stručna skupina za HAE u Republici Hrvatskoj zalaže se za primjenu lanadelumaba prema modelu koji je sličan modelu primjene lijeka u Sloveniji, tj. uvođenje dugoročne profilakse lanadelumabom u bolesnika koji na terapiji androgenima ili traneksamičnom kiselinom i dalje imaju nekontroliranu bolest.

U svrhu stavljanja lanadelumaba na Listu lijekova HZZO-a (Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje) za LTP, stručna skupina za HAE donijela je slijedeće preporuke:

1. Bolesnik mora imati jasnu dijagnozu hereditarnog angioedema; dijagnozu postavlja ordinarijus i predlaže liječenje.
2. Na zahtjev ordinarijusa lijek odobrava povjerenstvo Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (multidisciplinarni tim).

3. Bolesnik mora biti stariji od 12 godina.
4. Za praćenje bolesnika potrebno je mjeriti aktivnost bolesti pomoću kontrolnog testa AECT za angioedem.
5. Prije postavljanja indikacije za dugoročnu profilaksu lanadelumabom, potrebno je istu provesti atenuiranim androgenima ili antifibrinoliticima (ako nema kontraindikacija) u trajanju od četiri mjeseca.
6. Ukoliko nakon četiri mjeseca izostane očekivani učinak (AECT >10), indicirano je započeti dugoročnu profilaksu lanadelumabom.

Zaključak

HAE je rijetka je genetska bolest obilježena ponavljajućim bolnim oteklinama bilo kojeg dijela tijela s mogućim fatalnim posljedicama, funkcionalnim oštećenjem, smanjenjem kvalitete života i povećanom smrtnošću. Ključni ciljevi liječenja jesu smanjenje učestalosti i težine napada HAE i normaliziranje svakodnevnog života bolesnika. Dugoročna i trajna učinkovitost u smanjenju učestalosti napada postignuta je lanadelumabom uz dobar sigurnosni profil lijeka. No, potrebno je naglasiti da je lijek predviđen samo za prevenciju ponavljajućih napadaja nasljednog angioedema.

LITERATURA

1. *Zuraw BL.* Clinical practice. Hereditary angioedema. N Engl J Med. 2008;359(10):1027–36.
2. *Gower RG, Busse PJ, Aygören-Pürsün E, Barakat AJ, Caballero T, Davis-Lorton M i sur.* Hereditary angioedema caused by c1-esterase inhibitor deficiency: a literature-based analysis and clinical commentary on prophylaxis treatment strategies. World Allergy Organ J. 2011;4(2 Suppl):S9–S21. doi: 10.1097/WOX.0b013e31821359a2.
3. *Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L i sur.* Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. J Allergy Clin Immunol. 2004; 114(3 Suppl):S51–131. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.047.
4. *Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M.* The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. Allergy. 2016;71:1203–1209.
5. *Can PK, Degi Rmentepe EN, Etikan P, Kiziltaç K, Gelincik A, Demir S i sur.* Assessment of disease activity and quality of life in patients with recurrent bradykinin-mediated versus mast cell-mediated angioedema. World Allergy Organ J. 2021;14 (7):100554. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100554.
6. *Lumry WR, Settipane RA.* Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. Allergy Asthma Proc. 2020; 41(Suppl 1):S08–S13. doi: 10.2500/aap.2020.41.200050.
7. *Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K i sur.* HAWK under the patronage of EAACI. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. Allergy. 2014;69(5):602–16. doi: 10.1111/all.12380.
8. *Gösswein T, Kocot A, Emmert G, Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygören-Pürsün E i sur.* Mutational spectrum of the C1INH (SERPING1) gene in patients with hereditary angioedema. Cytogenet Genome Res. 2008;121(3–4):181–8. doi: 10.1159/000138883.
9. *Bork K, Gül D, Hardt J, Dewald G.* Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. Am J Med. 2007;120(11):987–92. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.08.021.
10. *Duan QL, Binkley K, Rouleau GA.* Genetic analysis of Factor XII and bradykinin catabolic enzymes in a family with estrogen-dependent inherited angioedema. J Allergy Clin Immunol. 2009;123(4):906–10. doi: 10.1016/j.jaci.2008.12.010.
11. *Cichon S, Martin L, Hennies HC, Müller F, Van Driessche K, Karpushova A i sur.* Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. Am J Hum Genet. 2006;79(6):1098–104. doi: 10.1086/509899.
12. *Cugno M, Zanichelli A, Foieni F, Caccia S, Cicardi M.* C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. Trends Mol Med. 2009;15(2):69–78. doi: 10.1016/j.molmed.2008.12.001.
13. *Sharma J, Jindal AK, Banday AZ, Kaur A, Rawat A, Singh S i sur.* Pathophysiology of Hereditary Angioedema (HAE) Beyond the SERPING1 Gene. Clin Rev Allergy Immunol. 2021; 60(3):305–315. doi: 10.1007/s12016-021-08835-8.
14. *Marković AS, Rozmanić V, Anić B, Aberle N, Racić G, Novak S i sur.* Smjernice za dijagnostiku i liječenje hereditarnog angioedema. Liječ Vjesn. 2014;136(5–6):117–29.
15. *Craig T, Riedl M, Dykewicz MS, Gower RG, Baker J, Edelman FJ i sur.* When is prophylaxis for hereditary angioedema necessary? Ann Allergy Asthma Immunol. 2009;102(5):366–72. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60506-6.
16. *Marqués L, Domingo D, Maravall FJ, Clotet J.* Short-term prophylactic treatment of hereditary angioedema with icatibant. Allergy. 2010;65(1):137–8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02160.x.
17. *Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K i sur.* The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. Allergy. 2018;73(8):1575–1596. doi: 10.1111/all.13384.
18. *Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ i sur.* US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(1):132–150.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.046.
19. *Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E i sur.* The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy 2022;77:1961–90. doi: 10.1111/all.15214.
20. *Bork K, Bygum A, Hardt J.* Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;100(2):153–61. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60424-3.
21. *Busse PJ, Farkas H, Banerji A, Lumry WR, Longhurst HJ, Sexton DJ i sur.* Lanadelumab for the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema with C1 Inhibitor Deficiency: A Review of Preclinical and Phase I Studies. BioDrugs. 2019; 33(1):33–43. doi: 10.1007/s40259-018-0325-y.

22. *Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL i sur; HELP Investigators.* Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018; 320(20):2108–2121. doi: 10.1001/jama.2018.16773.
23. *ClinicalTrials.*gov. Registar kliničkih ispitivanja. Efficacy and Safety Study of DX-2930 to Prevent Acute Angioedema Attacks in Patients With Type I and Type II HAE (NCT02586805). Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02586805. Pristupljeno 19. 1. 2022.
24. *Paes K, Craig T, Bernstein J, Longhurst H, Aygoren-Pursun E, Nurse C i sur.* Efficacy of Lanadelumab in Hereditary Angioedema Patients With and Without Prior Long-Term Prophylaxis Use: Interim Results From the HELP Open-Label Extension Study. J Allergy Clin Immunol, 2020;145(2), AB102. doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.620.
25. *Watt M, Maurer M, Devercelli G, Paes K, Regnault A, Meunier J i sur.* Long-term Impact of Lanadelumab on Patients with Hereditary Angioedema (HAE) Type 1/2: Patient Reported Outcome (PRO) Findings from the HELP Open-label Extension Study (OLE). J Allergy Clin Immunol 2021;147(2), AB24. doi.org/10.1016/j.jaci.2020.12.125.
26. *Weller K, Donoso T, Magerl M, Aygören-Pürsün E, Staubach P, Martinez-Saguer I i sur.* Development of the Angioedema Control Test-A patient-reported outcome measure that assesses disease control in patients with recurrent angioedema. Allergy. 2020;75(5):1165–1177. doi: 10.1111/all.14144.
27. *Cicardi M, Zingale LC, Zanichelli A, Deliliers DL, Caccia S.* The use of plasma-derived C1 inhibitor in the treatment of hereditary angioedema. Expert Opin Pharmacother. 2007; 8(18):3173–81. doi: 10.1517/14656566.8.18.3173.
28. *xxx.* Clinical Review Report Lanadelumab (Takhzyro): (Shire Pharma Canada ULC): Indication: For routine prevention of attacks of hereditary angioedema in adolescents and adults [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 Jan. Abbreviations. HAE Treatment: TAKHZYRO® (lanadelumab-flyo). Dostupno na: https://www.takhzyro.com/. Pristupljeno 18. 1. 2022.
29. Takeda Pharmaceuticals. Sažetak opisa svojstava lijeka Takhzyro. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/takhzyro. Pristupljeno 18. 1. 2022.
30. *xxx.* Assessment report TAKHZYRO International non-proprietary name: lanadelumab 18 October 2018 EMA/794314/2018 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Procedure No. EMEA/H/C/004806/0000. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/takhzyro-epar-public-assessment-report_en.pdf. Pristupljeno 18. 1. 2022.

Liječ Vjesn 2022;144:416–417
https://doi.org/10.26800/LV-144-11-12-10

Pismo uredniku | Letter to the Editor

Slikovna dokumentacija u medicini

Photodocumentation in clinical medicine

Marko Velimir Grgić[1,2]✉, Marija Pastorčić Grgić[3]

[1] Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[3] Klinika za bolesti uha, nosa, grla i kirurgiju glave i vrata, Klinički bolnički centar Zagreb

Poštovani uredniče,

izreka „Slika govori tisuću riječi" svima je poznata, a u medicini ima osobitu težinu. Usprkos tomu, danas se u medicini nedovoljno koriste fotografije i videozapisi kao dio medicinske dokumentacije.

Pohranjivanje i slanje radioloških nalaza funkcionira godinama, a dodatno je unaprijeđeno uvođenjem telemedicine. Pojedine specijalističke grane gotovo rutinski koriste fotografsku dokumentaciju, primjerice dermatolozi, zatim endoskopičari raznih specijalizacija koji snimaju i pohranjuju fotografije i videozapise pregleda i intervencija. Svi smo ponekad zanimljive slučajeve brižno fotodokumentirali i ponosno prikazali na stručnim skupovima. Sve ove slike i videozapisi najčešće nisu spremljeni na bolničkim serverima, a gotovo ništa od toga nije dostupno preko bolničkih programskih sustava. Svakom liječniku jasna je potencijalna korist slikovnih prikaza. Primjer je praćenje dinamike rasta i mijenjanja kožnih lezija, radi pravovremenoga kirurškog odstranjenja. Drugi primjer je fotodokumentacija ozljeda koja ima i medikolegalnu vrijednost i nerijetko veću korist od opisa rane pa i radiološkog nalaza koji ponekad ne korelira dovoljno s kliničkim nalazom. Prije više godina u *Liječničkom vjesniku* je objavljen članak koji je pokazao primjere gdje klinički nalaz i fotografija imaju veću vrijednost od radiološkog nalaza.[1] Nadalje, funkcionalne smetnje poput pareze facijalisa kao i dinamika eventualnog oporavka puno jasnije se mogu prikazati slikom nego opisom. Moglo bi se navesti mnoštvo takvih primjera.[2–4]

Glavne zapreke za fotodokumentiranje koje su ograničavale rutinsku primjenu više ne vrijede. Rijetke klinike s dobrom fotodokumentacijom imale su zaposlenoga profesionalnog fotografa s vrhunskom skupom opremom i arhivom analognih fotografija i videozapisa. Tehnološki razvoj omogućio je svakom liječniku, a gotovo i svakom pacijentu, dostupnost kamere visoke rezolucije na mobilnom telefonu. Mogućnost slanja snimaka i videozapisa kao i pohrana veće količine podataka više nije ograničavajući čimbenik. Ukratko, nema materijalne niti tehnološke prepreke za učestalije nadopunjavanje kliničkih nalaza fotografijom ili videozapisom.

Koje su prepreke za rutinsku primjenu slikovnog dokumentiranja danas? Prva i osnovna je izostanak jednostavnoga sustavnog rješenja. Moguće je nalaz u bolničkom informacijskom sustavu nadopuniti fotografijom. Predloženi postupak je: 1. fotografiranje mobitelom; 2. slanje fotografije putem elektroničke pošte; 3. prebacivanje fotografije iz elektroničkog pisma na tvrdi disk računala; 4. prebacivanje fotografije s tvrdog diska na radnu površinu aplikacije bolničkog sustava; 5. pohranjivanje fotografije kao dodatnoga vanjskog dokumenta u datoteku pacijenta.

Tko to želi i stigne raditi u svakodnevnoj rutini? Nitko.

Nema objektivne prepreke za razvoj jednostavnijih programskih rješenja.

Netko će kao argument protiv ove ideje navesti pitanje sigurnosti komuniciranja s bolničkim sustavom kao i pitanje zaštite prava privatnosti pacijenata. Kao odgovor na to tvrdimo da je moguće postići zadovoljavajuću razinu sigurnosti jer elektroničke vjerodajnice već odavno dovoljno dobro funkcioniraju i omogućavaju sigurne financijske i pravne transakcije mobilnim telefonom. Pitanje prava pacijenata na zaštitu privatnosti neće se kršiti više nego što se nažalost krši i danas činjenicom da se nedovoljno ravnamo prema nekim postavkama Hipokratove zakletve. Osim toga, fotografija ili video nisu zapravo u većoj mjeri tajni ili više privatni nego što su laboratorijski i drugi klinički nalazi, dijagnoze i terapije, a što sve već godinama pohranjujemo u medicinskoj dokumentaciji.

Svrha je ovog pisma potaknuti čitatelje *Liječničkog vjesnika* na korištenje fotografija i videozapisa u svakodnevnom radu, te potaknuti voditelje odjela, zavo-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. prim. Marko Velimir Grgić, https://orcid.org/0000-0003-4196-5303
Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata,
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, HR-10000 Zagreb;
e-pošta: marko_grgic@yahoo.com

da, klinika i bolnica na traženje rješenja u suradnji s informatičkim službama, a koja će primjenu slikovne dokumentacije učiniti jednostavnom. Najbolji mogući učinak ovog teksta bilo bi pronalaženje rješenja za jednostavno pohranjivanje fotodokumentacije i videodokumentacije unutar bolničkoga informacijskog sustava na nacionalnoj razini.

Dok se pitanje rješavanja sustavne primjene slikovne dokumentacije ne riješi na takav način da bude jednostavno svima, u pojedinim slučajevima ima smisla stimulirati i pacijente da sami na svojim mobitelima (ili uz pomoć liječnika, što nerijetko i sami radimo) dokumentiraju izgled svoje ozljede, kožne promjene, funkcije živca, otekline, snime video disanja svoga djeteta koje noću hrče itd. U ovakvom načinu dokumentiranja nema problema sa zaštitom privatnosti kao ni ograničenja pohrane zbog veličine memorije na serveru, a sliku ili video liječnik može vidjeti na slijedećoj kontroli i usporediti s trenutnim stanjem.

Ipak, nadamo se skorom rješavanju sustavne implementacije fotografske i video dokumentacije u bolničke, ali i izvanbolničke sustave poput zdravstvenog kartona pacijenta.

LITERATURA

1. *Grgić MV.* Medikolegalni razlozi za obavljanje nepotrebnih pretraga. Liječ Vjesn. 2010;132(1–2):64.
2. *Radotra I, Azimi DY, Maamoun W.* The use of smartphone-application based medical photography for open fractures: A national survey of orthoplastic affiliated Major Trauma Centres in England. Injury. 2022:S0020-1383(22)00164-4.
3. *Salati SA.* Smartphone photography for smart assessment of post-surgical wounds – an experience during the COVID-19 pandemic. Pol Przegl Chir. 2021;94(1):70–74.
4. *Lauer W, Rämsch-Günther N, Truxius D.* Smartphone-basierte Fundusfotografie aus medizinprodukterechtlicher und IT-sicherheitsbezogener Sicht. Ophthalmologe. 2022;119(2):136–142.

In memoriam | Obituaries



Prim. dr. Bogomil Cezarović
[31. 7. 1931. – 30. 8. 2022.]

Dana 30. kolovoza, u 92. godini života, napustio nas je prim. dr. Bogomil Cezarović, specijalist dermatovenerologije.

Rođen je u Kuni na Pelješcu 21. srpnja 1931. kao osmi, najmlađi sin u obitelji. Školovao se u Kuni i u gimnaziji u Dubrovniku, a diplomirao je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1959. godine. Specijalističko usavršavanje iz dermatovenerologije završio je u Zagrebu 1966. godine. Nakon toga se vraća u Dubrovnik, gdje je proveo cijeli svoj radni vijek.

Inicijator je ponovnog osnivanja Odjela za kožne i spolne bolesti Opće bolnice Dubrovnik 1970. godine, a do umirovljenja 2000. godine bio je njegov voditelj i postao sinonim dermatovenerologije u širem dubrovačkom području. Organizirao je i ambulante u Metkoviću, Kotoru i Herceg Novom.

U svom radu osobito se angažirao na proučavanju tzv. mljetske bolesti, nasljedne bolesti koja je specifična za otok Mljet. U suradnji s većim brojem međunarodnih stručnjaka istraživao je njezine kliničke karakteristike i terapijske mogućnosti. U sklopu toga je 1969. godine inicirao organizaciju dolaska međunarodnog tima istraživača na Mljet, što je rezultiralo značajnim novim spoznajama o toj bolesti.

Uz svakodnevnu kliničku praksu objavio je i više znanstvenih radova u kojima je bio prvi autor ili pak koautor, a sudjelovao je i u pisanju udžbenika iz dermatovenerologije urednika prof. dr. sc. Ivana Dobrića iz 1994. godine.

Godine 1987. osnovao je prvo vijeće za psorijazu u bivšoj državi.

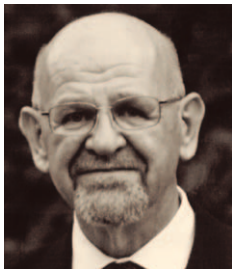
Prim. dr. Cezarović bio je aktivni član Hrvatskoga liječničkog zbora – podružnice Dubrovnik, a u razdoblju od 1981. do 1983. godine obnašao je dužnost tajnika podružnice. Za svoj rad dobio je 1992. godine Zahvalnicu HLZ-a. Po umirovljenju je nastavio sudjelovati u aktivnostima Zbora sve dok je bio u mogućnosti pa je tako ostao upamćen posjet članova HLZ-a Dubrovnik njegovoj rodnoj Kuni, gdje nas je upoznao sa svojim mjestom i Pelješcem u koje je bio zaljubljen i dodatno im se posvetio po odlasku u mirovinu.

Vrlo aktivno je nastavio raditi na promociji svoga rodnog mjesta, pomogao je pri obnovi crkve, izgradnji spomen-parka Celestina Medovića i obnovi starih crkvenih stepenica. Osnovao je Galeriju Celestina Medovića, jedan je od osnivača KUD-a Mata Celestina Medovića, a organizirao je i mnogobrojne likovne kolonije i svake godine u Kuni okupljao slikare iz cijele županije te na taj način prikupljao slike za Galeriju.

Pamtit ćemo njegovu vedrinu, druželjubivost, ali i stručnost i pozitivan odnos s kolegama i bolesnicima.

Počivao u miru!

U ime Podružnice Dubrovnik HLZ-a
prim. mr. sc. Žarko Vrbica, dr. med.



Šukrija Šeremet, dr. med.
[24. listopada 1954. – 8. srpnja 2022.]

Čovjek kao gora, a nesta u trenu...

Otišao je naš dragi poštovani kolega dr. Šukrija Šeremet iznenada, naglo, tragično...

Kada smo saznali ovu tužnu vijest, nastao je muk, nevjerica i beskrajna žalost zbog gubitka kolege i prijatelja. U Ogulinu je bio poznat velikom broju ljudi, pacijentima na usluzi, susretljiv, izravan, srdačan. Teško je, bolno i pomalo nestvarno pisati oproštajne riječi kolegi dok mi je još u živom sjećanju naš nedavni susret na Odjelu radiologije kada je jednoj dragoj kolegici upućivao riječi podrške i optimizma. Pamtim njegovo nasmijano lice i veselje. Napravili smo *selfie* da ovjekovječimo susret i poželimo si svako dobro. Uzalud sada sva pitanja je li moglo ili trebalo biti drugačije, jer nema mogućnosti popravka. U trenu su nestali snovi o mirnom i sretnom životu, odlasku u mirovinu... sve je stalo. Tada shvatiš kako si malen ispod zvijezda i da nebo ne zna za miljenike. Ostao je okus gorčine zbog nesretnog spleta okolnosti, žaljenja što je život prekinut u koraku, a sudbina umjesto vina nalila žuči.

Iz njegove biografije izdvojit ću ukratko:

Šukrija Šeremet, dr. med., rođen je 24. listopada 1954. u Bugojnu, BiH. Medicinski fakultet završio je 7. siječnja 1983. u Sarajevu. Kao liječnik pripravnik radio je u Domu zdravlja u Velikoj Kladuši od 1. veljače 1983. do 25. prosinca 1985. godine. Specijalistički ispit iz radiologije završio je 30. rujna 1988. u Sarajevu. U Općoj bolnici u Livnu radio je od 26. prosinca 1985. do 20. lipnja 1991. godine. U Općoj bolnici u Ogulinu zaposlio se 21. lipnja 1991. kao specijalist radiologije te je ondje radio do svoje prerane smrti. Tijekom svoga rada educirao se i radio UZV štitnjače i površinskih organa glave i vrata, CT dijagnostiku te mamografiju.

Pamtit ćemo kolegu Šeremeta kao čovjeka iz naroda, u Bosni bi rekli „raja". Veseljak, gromoglasan, ponekad eksplozivan, jednako se ponašao prema malima i velikima, dobrodušan, raspoložen za druženje, pjesmu i harmoniku. Bio je član mješovitoga pjevačkog zbora u Ogulinu. Aktivno se bavio planinarenjem i biciklizmom.

Završit ću ovo sjećanje uz misao: vrijedilo je proći Put da bismo prihvatili stvarnost. Da bismo prihvatili sve što život nosi i što je čovjek posijao u duše svojih bližnjih, onih koje je volio. Ovaj nenadani nagli odlazak ostavio je prazninu, nedorečenost i veliku tugu svih koji su poznavali kolegu Šeremeta.

Obitelji, prijateljima i suradnicima izjavljujemo izraze iskrene sućuti.

Dragi Šukrija, neka Ti duša počiva u miru Božjem!

Danijela Tomić, dr. med.,
spec. anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja u mirovini

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
- 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

Pratite nas i na portalu „Liječnički vjesnik”

Hrvatski liječnički zbor pokrenuo je 2017. godine portal Liječnički vjesnik koji se čita na poveznici: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr

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.

Na portalu u bazi nalaze se radovi sve iz 2003. godine koji se mogu pretraživati po naslovu, autoru, godini ili rubrici.

Čitajte nas na web stranici:
https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr

