LIJEČNIČKI VJESNIK 3/4 2024

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA / THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

UTEMELJEN 1877.

Liječ Vjesn God. / Vol. 146 (2024) Broj / Num. 3-4 Str./Pag. 77-156 Zagreb, Hrvatska / Croatia

UDK 61(061.231)=862=20 / CODEN LIVJA5 / ISSN 0024-3477 (TISAK) / ISSN 1849-2177 (ONLINE)

FOUNDED 1877



HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR 150 1874.-2024. sto pedeset godina

LIJEČNIČKI VJESNIK 3/4 2024

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

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA / THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

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

Urednik web stranice
Alen Babacanli

Urednik suplemenata
Anko Antabak

Urednik smjernica
Mislav Planinc

Lektorica za hrvatski jezik
Silvija Brkić Midžić

Lektorica za engleski jezik
Mirjana Marečić

Deskriptori
Anamarija Laboš

Dizajn naslovnice
Ante Rašić, Studio Rašić

Tehnički urednik
Goran Vlahović

Slog
Gredice - Horvaćanska 67, Zagreb, Hrvatska

Tisak
PRINTERA grupa - Položnica 2a, Sveta Nedelja, Hrvatska

Naklada
4000 primjeraka

SAVJET

Predsjednik
Mladen Belicza

Članovi
Nada Čikeš (Zagreb) - Hedviga Hricak (New York) - Mirko Jung (Zürich) - Ivica Kostović (Zagreb) - Ante Padjen (Montreal) - Marko Pećina (Zagreb) - Dinko Podrug (New York) - Miljenko Pukanić (Sydney) - Smiljan Puljić (Upper Saddie 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, 2024.

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 HR7423600001 101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 30 eura; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 15 eura. Pretplata za *Liječnički vjesnik* je 42 eura (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 27 eura + PDV.

Tiskano u Hrvatskoj

Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor
Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima međunarodne licence *Creative Commons Anribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0.* 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

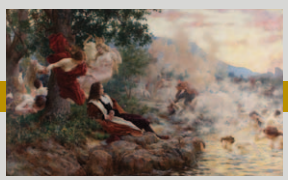
Na naslovnici: Robert Auer, *Kompozicija (Alegorija medicine),* 1914.

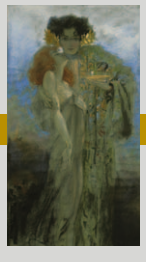
© Nacionalni muzej moderne umjetnosti Zagreb. Sva prava pridržana. Slike se ne mogu reproducirati bez odobrenja NMMU, Zagreb.

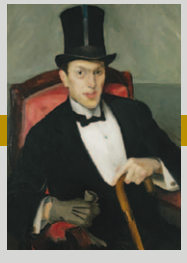
LIJEČNIČKI VJESNIK – POVODOM 150. OBLJETNICE HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA 1874.-2024.

Liječnički vjesnik povodom obilježavanja jubilarne sto pedesete obljetnice Hrvatskoga liječničkog zbora (1874.-2024.) predstavlja se u 2024. godini s novim vizualima naslovnica čiji osnovni motiv čine ponajbolja umjetnička djela iz fundusa Nacionalnog muzeja moderne umjetnosti u Zagrebu.

Kroz šest dvobroja *Liječnički vjesnik* će predstaviti djela Vlahe Bukovca, Roberta Auera, Miroslava Kraljevića, Đure Sedera, Ede Murtića i Julija Knifera.
U prvom broju 1/2 reproducirano je Bukovčevo djelo s arkadijskim ambijentom ulja na platnu naslovljeno *Gundulić zamišlja Osmana* iz 1894., snoviđenje u funkciji simboličkog iščekivanja onoga što će se u svjetlu ilirizma oblikovati kao hrvatski modernitet. Taj naznačen imaginarij 20. stoljeća hrvatske kulturne povijesti donosi afirmaciju Hrvatskoga liječničkog zbora, jačanje njegove uloge i doprinosa vezanih uz institucionalizaciju, profesionalizaciju i modernizaciju medicine s jasnim ciljem promicanja zdravlja, medicinske znanosti i prakse.
Svojim djelovanjem kroz medicinu Zbor izrasta u nezaobilaznog činitelja društva simbolički prepoznatljivog i u sadržaju Auerove kompozicijske *Alegorije medicine* (broj 3/4) koja u suglasju sa slikarstvom bečke Secesije







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

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

Website editor
Alen Babacanli

Editor of supplements
Anko Antabak

Guidelines Editor
Mislav Planinc

Croatian Language Revision
Silvija Brkić Midžić

English Language Revision
Mirjana Marečić

Descriptors
Anamarija Laboš

Front page
Ante Rašić, Studio Rašić

Technical Board
Goran Vlahović

Typesetting
Gredice - Horvaćanska 67, Zagreb, Croatia

Printed by
PRINTERA grupa - Položnica 2a, Sveta Nedelja, Croatia

Edition
4000 copies

ADVISORY BOARD

President
Mladen Belicza

Members
Nada Čikeš (Zagreb) - Hedviga Hricak (New York) - Mirko Jung (Zürich) - Ivica Kostović (Zagreb) - Ante Padjen (Montreal) - Marko Pećina (Zagreb) - Dinko Podrug (New York) - Miljenko Pukanić (Sydney) - Smiljan Puljić (Upper Saddie 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 Fuchsjager (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 2023

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 HR7 4236000011012148 18, VAT number HR60192951611. The membership fee for the Croatian Medical Association is 30 euros. The membership feefor the family member is 15 euros. Subscription fee for *Liječnički Vjesnik* is 42 euros (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 27 euros + VAl.
Printed in Croatia
Author's. Published by: Croatian Medical Association.
All articles are freely available underthe 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

Sto pedeset godina za stalež i struku

i specifične simbolističke tipologije naglašava dihotomiju života i smrti, zdravlja i bolesti.

Kontekst različitih umjetničkih poetika i stilskih formi od alegorije nastavlja se nagovještajem novih mijena u prvoj polovici dvadesetog stoljeća djelom *Boem* Miroslava Kraljevića (5/6) prema avangardi i prati historiografski realitet aktivnosti staleške udruge: noseći obilježja i mijene, pojedine epohe slijedom odabranih djela *Pelivanima* Đure Sedera (7/8) lirskom apstrakcijom Ede Murtića *Ofenziva (broj 9/10)* i Kniferovim geometrijskom apstrakcijom *Kompozicija III*, zrcaleći pozitivističko-modernistički pokret u dodiru znanosti i umjetnosti.

U preplitanju mijena umjetnosti ogleda se simbolički tkanje društva unutar kojega *Hrvatski liječnički zbor* tijekom 150 godina svog opstanka gradi medicinu kao trajno razvijajuću praksu i umjetnost liječenja.

POPIS REPRODUCIRANIH DJELA IZ FUNDUSA NACIONALNOG MUZEJA MODERNE UMJETNOSTI ZAGREB

1/2. Vlaho Bukovac: Gundulić zamišlja Osmana, 1894.
ulje, platno; 185 x 308 cm
inv. br. MG-295

3/4. Robert Auer: Kompozicija (Alegorija medicine), 1914.
pastel, papir; 482 x 275 mm
inv. br. MG-6853

5/6. Miroslav Kraljević: Bonvivant (Portret Ante Masovčića), 1912.
ulje, platno; 91,5 x 65,5 cm
inv. br. MG-771

7/8. Đuro Seder: Pelivani, 1982.
ulje, platno; 160 x 130 cm
inv. br. MG-4277

9/10. Edo Murtić: Ofenziva, 1978.
ulje, platno; 195 x 390 cm
inv. br. MG-3999

11/12. Julije Knifer: Kompozicija III, 1960.
ulje, platno; 66,5 x 97 cm
inv. br. MG-2577

Foto: Goran Vranić
© Nacionalni muzej moderne umjetnosti Zagreb

7/8  9/10  11/12


150
1874.-2024.
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
150 GODINA

LIJEČNIČKI VJESNIK 3/4 2024
https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/
https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik
GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA / THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

SADRŽAJ / CONTENTS

UVODNA RIJEČ
INTRODUCTORY WORD V

SMJERNICE / GUIDELINES

SMJERNICE ZA LIJEČENJE BENIGNIH BOLESTI ANOREKTALNE REGIJE
GUIDELINES FOR TREATMENT OF BENIGN DISEASES OF ANORECTAL REGION
Damir Karlović, Dorian Kršul, Matija Borić, Damir Quien, Ognjen Barčot, Amir Ibukić, Monika Mačkić, Josip Baković, Igor Stipančić, Branko Bogdanić, Tihomir Kekez, Mario Tadić, Goran Hauser, Marko Zelić 77

POSTUPNIK ZA PROCJENU I LIJEČENJE GASTROEZOFAGEALNE REFLUKSNE BOLESTI U DJEČJOJ DOBI – SMJERNICE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA PEDIJATRIJSKU GASTROENTEROLOGIJU, HEPATOLOGIJU I PREHRANU HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA
GUIDELINES FOR EVALUATION AND TREATMENT OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN CHILDREN – RECOMMENDATIONS OF THE CROATIAN SOCIETY FOR PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY, HEPATOLOGY AND NUTRITION OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION
Oleg Jadrešin, Ranka Despot, Iva Hojsak, Sanja Kolaček, Vlatka Konjik, Zrinjka Mišak, Ana Močić Pavić, Goran Palčevski, Barbara Perše, Irena Senečić-Čala, Duška Tješić-Drinković, Jurica Vuković, Orjena Žaja 91

IZVORNI RADOVI / ORIGINAL ARTICLES

INFORMIRANOST STUDENATA SVEUČILIŠTA JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU O *OPT-OUT* ZAKONU O DONIRANJU ORGANA NAKON MOŽDANE SMRTI
AWARENESS OF STUDENTS AT THE UNIVERSITY OF JOSIP JURAJ STROSSMAYER IN OSIJEK REGARDING THE OPT-OUT LAW ON ORGAN DONATION AFTER BRAIN DEATH
Filip Šimić, Adrian Borna Bašić, Marija Magdalena Purgar, Lucija Falamić, Marko Roso, Lucija Mandić, Zvonimir Kolarević, Mateja Debeljak, Lada Zibar 103

PERIFERNA ARTERIJSKA BOLEST U BOLESNIKA LIJEČENIH HEMODIJALIZOM / PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE IN HEMODIALYSIS PATIENTS
Ivica Horvatić, Alen Andrović, Ivana Bedalov Crnković, Ivana Delonga, Sonja Dits, Slava Doko, Ivan Durlen, Željka Grđan, Ivančica Hršak, Dijana Knežević Strinavić, Iva Papac Bebek, Ana Šavuk, Boris Kudumija, Draško Pavlović 122

DESET GODINA PROGRAMA POSTAVLJANJA DIJALIZNIH KATETERA U ZAVODU ZA NEFROLOGIJU KLINIČKE BOLNICE MERKUR – IZVJEŠĆE JEDNOG SREDIŠTA
TEN-YEAR EXPERIENCE IN DIALYSIS CATHETER PLACEMENT IN THE DIVISION OF NEPHROLOGY OF THE CLINICAL HOSPITAL MERKUR – SINGLE CENTER REPORT
Branislav Čingel, Bojana Maksimović, Lada Zibar, Ivan Margeta, Snježana Šulc, Željka Jureković, Bojana Šimunov, Ksenija Vučur Šimić, Iva Canjuga Sever, Karla Boras, Mladen Knotek, Mario Laganović 130

ODSTRANJIVANJE TUNELIRANOGA SREDIŠNJEG VENSKOG KATETERA NAKON BUBREŽNE PRESADBE
REMOVAL OF TUNNELED CENTRAL VENOUS CATHETER AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION
Karlo Kurtov, Branislav Čingel, Željka Jureković, Bojana Maksimović, Ivan Margeta, Snježana Šulc, Bojana Šimunov, Ksenija Vučur Šimić, Lada Zibar 134

LIJEKOVI I METODE / DRUGS AND PROCEDURES

DIJAGNOSTIČKE METODE ZA BOLESTI PARATIREOIDNIH ŽLIJEZDA
DIAGNOSTIC METHODS IN PARATHYROID DISEASES
Sanja Kusačić Kuna, Hrvojka Tomić Brzac, Draško Pavlović , Sanda Ćosić Jelisavac, Zdenka Bence Žigman, Dražen Huić 138

PREGLED / REVIEW

BUBREŽNA PRESADBA U VASKULARNO ZAHTJEVNIH BOLESNIKA / KIDNEY TRANSPLANTATION IN COMPLEX VASCULAR PATIENTS
Dean Markić 148

VIJEST / NEWS

..... 133, 137, 147



Uz Ajovy® održite život u pokretu sa samo 4 dana godišnje u kojima se primjenjuje lijek[1*]

- Fleksibilno kvartalno i mjesečno doziranje[1*]
- Brzo i dugotrajno djelovanje[1,2]
- Sigurnosni profil usporediv s placebom[3,4]

*AJOVY je indiciran za profilaksu migrene u odraslih koji imaju najmanje četiri dana s migrenom na mjesec[1]. Dostupne su dvije mogućnosti doziranja lijeka AJOVY: 225 mg jedanput mjesečno (mjesečno doziranje) ili 675 mg svaka tri mjeseca (kvartalno doziranje).[1] Kvartalno doziranje lijeka Ajovy znači da se svaka 3 mjeseca apliciraju 3 supkutane injekcije Ajovy 225 mg u područje abdomena, bedra ili nadlaktice, pri čemu treba izbjegavati ubrizgavanje u isto mjesto svaki put.[1]

ŽIVOT U POKRETU POČINJE S MANJE MIGRENA.®

teva

Reference: 1. Sažetak opisa svojstava lijeka za AJOVY® odobren 6.11.2023. 2. Goadsby PJ et al. Neurology 2020; 95(18); 3. Dodick DW et al. JAMA 2018; 319(19): 1999–2008. 4. Silberstein SD et al. N Engl J Med 2017; 377(22): 2113–2122.

Napomena: Upućujemo zdravstvene radnike na posljednji cjelokupni sažetak opisa svojstava lijeka te uputu o lijeku AJOVY®, koji je dostupan na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (www.halmed.hr). Način izdavanja: na recept, u ljekarni.
Datum sastavljanja: travanj 2024., AJO-HR-00179
PLIVA HRVATSKA d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Hrvatska. Tel.: +385 1 37 20 000 **www.pliva.hr, www.plivamed.net**

CC BY NC ND

Uvodna riječ | Introductory word

Poštovane kolegice i kolege,

članci objavljeni u ovom broju *Liječničkog vjesnika* pripremljeni su na osnovi radova prezentranih na jubilarnom 10. kongresu Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju s međunarodnim sudjelovanjem koji je održan u Zagrebu od 12. do 15. listopada 2023. u organizaciji Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskoga liječničkog zbora.

Kongres je obrađivao aktualne teme iz svih područja nefrologije koje su prezentirane na nov i cjelovit način ističući novosti i brojne nedoumice iz svakodnevnog rada, o čemu se govorilo kroz plenarna predavanja, okrugle stolove i *pro et contra* rasprave uz sudjelovanje predavača iz Hrvatske i inozemstva. Značajan dio Kongresa bio je posvećen izlaganjima znanstvenih i stručnih radova sudionika kongresa, čije rezultate možete pročitati u ovom broju *Liječničkog vjesnika*. Svi članci u ovom tematskom broju recenzirani su i jezično lektorirani prije prihvaćanja za objavljivanje.

Vjerujemo da će ovaj tematski broj *Liječničkog vjesnika* povodom obilježavanja tridesete godišnjice kontinuirane edukativne aktivnosti Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskoga liječničkog zbora svojim sadržajem privući zanimanje šireg kruga čitatelja i biti poticaj za daljnji razvoj i poboljšavanje kvalitete nefrološke skrbi za bolesnike u našoj zemlji.

Zahvaljujemo cjelokupnom uredničkom odboru *Liječničkog vjesnika* na ukazanom povjerenju i prilici za objavu ovih članaka. Hvala i svim autorima radova koji su ovim putem pridonijeli promicanju znanja i informacija u različitim područjima nefrološke struke.

Na kraju, velika zahvala svim kolegicama i kolegama koji su sudjelovali u izradi programa Kongresa, Organizacijskom odboru Kongresa i cijelom Upravnom odboru Društva te sponzorima i tehničkom organizatoru na velikom trudu i angažmanu koji su uložili u organizaciju ovoga jubilarnog Kongresa i osigurali da trideset godina kontinuiranih edukativnih aktivnosti ostane trajno zapamćen jubilej Društva.

Izv. prof. dr. sc. Mario Laganović, dr. med.
predsjednik Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju

PLIVA | teva

Paliperidon Teva

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE



Paliperidon Teva (paliperidon palmitat) je indiciran kao terapija održavanja u liječenju shizofrenije kod odraslih bolesnika stabiliziranih paliperidonom ili risperidonom.[1]

Paliperidon Teva (paliperidon palmitat) dolazi kao suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem.[1]

Paliperidon Teva (paliperidon palmitat) se nalazi na Osnovnoj listi lijekova HZZO-a.



Paliperidon Teva - suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem za i.m. primj.
1 x 75 mg



Paliperidon Teva - suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem za i.m. primj.
1 x 100 mg



Paliperidon Teva - suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem za i.m. primj.
1 x 150 mg

Sigurni smo da ćete imati dobro iskustvo u terapiji propisujući PLIVIN lijek **Paliperidon Teva** (paliperidon palmitat) te da ćete biti zadovoljni Vi i Vaši pacijenti.

S poštovanjem, Vaša PLIVA HRVATSKA d.o.o.

Literatura: 1. Sažetak opisa svojstava lijeka Paliperidon Teva suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem, odobren 22. 3. 2024. **2.** Osnovna lista lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Dostupno na: https://hzzo.hr/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljene-liste-lijekova. Datum pristupa: 16. 4. 2024. **NAPOMENA:** Upućujemo zdravstvene radnike na posljednje cjelokupne sažetke opisa svojstava lijekova te upute o lijeku Paliperidon Teva koji su dostupni na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (www.halmed.hr). **Način izdavanja:** na recept, u ljekarni. **Datum sastavljanja:** travanj 2024. Šifra: PALT-HR-00070.

PLIVA HRVATSKA d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Hrvatska. Tel.: + 385 1 37 20 000; **www.pliva.hr**, **www.plivamed.net**

Saxenda® je prvi agonist GLP-1 receptora koji su odobrili EMA i FDA za kontrolu tjelesne težine[1,2]



Debljina je kronična bolest koja doprinosi mnogim drugim bolestima[3,4]

Pitajte svoje bolesnike o njihovoj težini i objasnite im kako dodavanje terapije lijekom Saxenda® pravilnoj prehrani i tjelovježbi može pomoći pri mršavljenju, zadržavanju postignute tjelesne težine i poboljšanju njihova općeg zdravstvenog stanja.

novo nordisk®

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE
Novo Nordisk Hrvatska d.o.o.
Ulica D.T. Gavrana 17 - 10020 Zagreb, Hrvatska
HR23SX00021
Datum sastavljanja: 10/2023.

Saxenda®
liraglutid

Skraćeni sažetak opisa svojstava lijeka

Naziv lijeka: Saxenda® 6 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici. **Međunarodni naziv djelatne tvari:** liraglutid. **Odobrene indikacije:** Saxenda® je indicirana kao dodatak dijeti sa smanjenim unosom kalorija i povećanoj fizičkoj aktivnosti za kontrolu tjelesne težine u odraslih bolesnika s početnim indeksom tjelesne mase od: ≥30 kg/m² (pretilost) ili ≥27 kg/m² do <30 kg/m² (prekomjerna tjelesna težina) uz prisutnost najmanje jednog komorbiditeta povezanog s tjelesnom težinom kao što je disglikemija (predijabetes ili šećerna bolest tipa 2), hipertenzija, dislipidemija ili opstruktivna apneja u snu. Liječenje lijekom Saxenda® potrebno je prekinuti nakon 12 tjedana na dozi od 3,0 mg/dan ako bolesnici ne izgube barem 5% svoje početne tjelesne težine. Saxenda® se može primjenjivati kao dodatak zdravoj prehrani i povećanoj fizičkoj aktivnosti za kontrolu tjelesne težine u adolescenata u dobi od 12 ili više godina s: pretilošću (ITM odgovara vrijednosti ≥30 kg/m2 u odraslih prema međunarodnim graničnim vrijednostima) itjelesnom težinom iznad 60 kg. Liječenje lijekom Saxenda® potrebno je prekinuti i ponovno procijeniti ako bolesnici ne izgube barem 4% ITMa ili zvrijednosti ITM-a nakon 12 tjedana liječenja dozom od 3,0 mg/dan ili maksimalnom podnošljivom dozom. **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na liraglutid ili neku od pomoćnih tvari. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati. Nema kliničkog iskustva u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem stupnja IV prema NYHA klasifikaciji pa se stoga primjena liraglutida ne preporučuje u tih bolesnika. Ne preporučuje se primjena u bolesnika: u dobi od 75 ili više godina, liječenih drugim lijekovima za kontrolu tjelesne težine, s pretilošću koja je sekundarna endokrinološkim poremećajima ili poremećajima prehrane ili liječenju lijekovima koji mogu uzrokovati porast tjelesne težine, s teškim oštećenjem bubrega ili jetre. Liraglutid je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre. Primjena liraglutida ne preporučuje se u bolesnika s upalnom bolešću crijeva i dijabetičkom gastroparezom. Ako se sumnja na pankreatitis, potrebno je prekinuti primjenu liraglutida; ako se potvrdi akutni pankreatitis, liječenje liraglutidom ne smije se ponovno započeti. U kliničkim ispitivanjima za kontrolu tjelesne težine zabilježena je viša stopa kolelitijaze i kolecistitisa kod bolesnika liječenih liraglutidom nego u bolesnika koji su dobivali placebo. Bolesnike je potrebno obavijestiti o karakterističnim simptomima kolelitijaze i kolecistitisa. Potreban je oprez kod primjene liraglutida u bolesnika s bolešću štitnjače. U kliničkim ispitivanjima zabilježen je porast srčane frekvencije prilikom primjene liraglutida. Srčanu frekvenciju potrebno je pratiti u redovitim razmacima u skladu s uobičajenom kliničkom praksom. Bolesnike je potrebno informirati o simptomima povećane srčane frekvencije (palpitacije ili osjećaj ubrzanih otkucaja srca tijekom mirovanja). Liječenje liraglutidom potrebno je prekinuti u bolesnika kod kojih je prisutan klinički značajan trajan porast srčane frekvencije tijekom mirovanja. Bolesnike liječene liraglutidom potrebno je upozoriti na mogući rizik od dehidracije zbog gastrointestinalnih nuspojava i na to da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli gubitak tekućine. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji primaju liraglutid u kombinaciji s inzulinom i/ilisulfonilurejom moguć je povećani rizik od hipoglikemije, koji se može smanjiti snižavanjem doze inzulina i/ili sulfonilureje. Saxenda® se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću kao zamjena za inzulin. Dijabetička ketoacidoza prijavljena je u bolesnika ovisnih o inzulinu nakon brzog prekida ili smanjenja doze inzulina. Saxenda® sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. **Trudnoća i dojenje:** Liraglutid se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Ako bolesnica želi zatrudnjeti ili se trudnoća dogodi, liječenje liraglutidom potrebno je prekinuti. Saxenda® se ne smije primjenjivati tijekom dojenja. **Nuspojave u odraslih:** *Vrlo često:* glavobolja; mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija; često: hipoglikemija; nesanica; omaglica, disgeuzija; suha usta, dispepsija, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolest, bolovi u gornjem dijelu abdomena, flatulencija, podrigivanje, distenzija abdomena; kolelitijaza; osip; reakcije na mjestu injiciranja, astenija, umor; povišena lipaza, povišena amilaza; *manje često*: dehidracija, tahikardija; pankreatitis, odgođeno pražnjenje želuca; kolecistitis; urtikarija; opće loše stanje; *rijetko:* anafilaktička reakcija; akutno zatajenje bubrega, oštećenje bubrega. Učestalost, tip i težina nuspojava u pretilih adolescenata usporedivi su s onima uočenim u odrasloj populaciji. Povraćanje se pojavilo s dvostruko višom učestalošću u adolescenata u usporedbi s odraslima. **Doziranje:** Početna doza je 0,6 mg jednom dnevno. Dozu je potrebno povećati do 3,0 mg jednom dnevno s povećanjima od 0,6 mg u najmanje jednotjednim intervalima kako bi se poboljšala gastrointestinalna podnošljivost lijeka. Ako bolesnik ne podnosi povećanje na sljedeću dozu tijekom dva uzastopna tjedna, potrebno je razmotriti prekid liječenja. Ne preporučuju se dnevne doze veće od 3,0 mg. U adolescenata u dobi od 12 do manje od 18 godina potrebno je primijeniti sličan raspored postupnog povećavanja doze kao i u odraslih. Dozu je potrebno povećati do 3,0 mg (doza održavanja) ili dok se ne dosegne maksimalna podnošljiva doza. Ne preporučuju se dnevne doze veće od 3,0 mg. Ako se doza propusti unutar 12 sati od kada se obično primjenjuje, bolesnik treba uzeti dozu što je prije moguće. Ako je do sljedeće doze ostalo manje od 12 sati, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu i sa sljedećom planiranom dozom treba nastaviti uobičajeni režim primjene jedanput na dan. Ne smije se uzeti dodatna doza niti se doza smije povećati kako bi se nadoknadila propuštena doza. Saxenda® se ne smije upotrebljavati zajedno s drugim agonistom receptora GLP-1. Pri započinjanju liječenja lijekom Saxenda® potrebno je razmotriti smanjivanje doze istodobno primijenjenog inzulina ili inzulinskih sekretagoga (kao što je sulfonilureja) kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije. Nužna je samokontrola razine glukoze u krvi radi prilagođavanja doze inzulina ili inzulinskih sekretagoga. Nije potrebno prilagođavanje doze prema dobi. Terapijsko iskustvo u bolesnika u dobi ≥75 godina ograničeno je i ne preporučuje se primjena lijeka u tih bolesnika. Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥30 ml/min). Primjena lijeka Saxenda® ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≤30 ml/min), uključujući bolesnike sa završnim stadijem bubrežne bolesti. Ne preporučuje se prilagođavanje doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre. Primjena lijeka Saxenda® ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem jetre te se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre. Nije potrebno prilagođavanje doze u adolescenata u dobi od 12 i više godina. Sigurnost i djelotvornost lijeka Saxenda® u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene. **Način primjene:** Saxenda® je namijenjena samo za supkutanu primjenu. Ne smije se primjenjivati intravenski ili intramuskularno. Saxenda® se primjenjuje jedanput na dan u bilo koje doba dana, neovisno o obrocima. Injicira se u abdomen, bedro ili nadlakticu. Mjesto i vrijeme injiciranja mogu se mijenjati bez prilagođavanja doze. Međutim, preporučljivo je da se Saxenda® injicira otprilike u isto doba dana u odabrano najprikladnije doba dana. **Nositelj odobrenja**: Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danska. **Broj odobrenja**: EU/1/15/992/002. **Način izdavanja**: na recept. **Datum revizije sažetka**: 07/2023.

Prije propisivanja lijeka Saxenda® obvezno proučite posljednji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka te posljednju odobrenu uputu o lijeku.

Saxenda® i Apis bik zaštićeni su žigovi *u vlasništvu društva Novo Nordisk A/S, Danska.*

novo nordisk®

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE
Novo Nordisk Hrvatska d.o.o.
Ulica D.T. Gavrana 17 - 10020 Zagreb, Hrvatska
HR23SX00021
Datum sastavljanja: 10/2023.

Saxenda®
liraglutid

Liječ Vjesn 2024;146:77–90
https://doi.org/10.26800/LV-146-3-4-1

Smjernice | Guidelines

Smjernice za liječenje benignih bolesti anorektalne regije

Guidelines for treatment of benign diseases of anorectal region

Damir Karlović[1ab], Dorian Kršul[1ab]✉, Matija Borić[2a], Damir Quien[2a], Ognjen Barčot[2a], Amir Ibukić[3ad], Monika Mačkić[3a], Josip Baković[4abd], Igor Stipančić[4abd], Branko Bogdanić[5ad], Tihomir Kekez[5ad], Mario Tadić[6,8cd], Goran Hauser[7c], Marko Zelić[1ab]

[1] Zavod za digestivnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka
[2] Zavod za abdominalnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split
[3] Odjel za torakalnu i abdominalnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, KBC Sestre milosrdnice
[4] Zavod za abdominalnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, KB Dubrava
[5] Zavod za onkološku kirurgiju, Klinika za kirurgiju, KBC Zagreb
[6] Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KB Dubrava
[7] Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka
[8] Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[a] Hrvatsko društvo za digestivnu kirurgiju, HLZ
[b] Hrvatsko društvo za endoskopsku kirurgiju, HLZ
[c] Hrvatsko gastroenterološko društvo
[d] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Deskriptori
ANALNE BOLESTI – dijagnoza, liječenje; APSCES – kirurgija; ANALNE FISTULE – dijagnoza, kirurgija; ANALNI KANAL – kirurgija; ANALNE FISURE – dijagnoza, farmakoterapija; HEMOROIDI – dijagnoza, liječenje; HEMOROIDEKTOMIJA; SMJERNICE; HRVATSKA

SAŽETAK. Benigne bolesti anorektalne regije, u koje ubrajamo analne apscese, analne fistule, analne fisure i hemoroidalnu bolest, česta su stanja koja susreću liječnici obiteljske medicine kao i bolnički specijalisti. Unatoč rasprostranjenosti patologije, još uvijek ne postoje jasne smjernice za adekvatno liječenje navedenih stanja, koje se još uvijek često svodi na preporuke koje nemaju uporište u medicini temeljenoj na dokazima. Zbog toga je ekspertna skupina, u kojoj su sudjelovali članovi Hrvatskog društva za digestivnu kirurgiju kojima je uže područje interesa koloproktologija, odlučili sastaviti ove smjernice s namjerom da se standardizira liječenje benignih bolesti anorektalne regije, kako na primarnoj tako i na tercijarnoj razini.

Descriptors
ANUS DISEASES – diagnosis, therapy; ABSCESS – kirurgija; RECTAL FISTULA – diagnosis, surgery; ANAL CANAL – surgery; FISSURE IN ANO – diagnosis, drug therapy; HEMORRHOIDS – diagnosis, therapy; HEMORRHOIDECTOMY; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SUMMARY. Benign anorectal illnesses, of which anal abscesses, anal fistulae, anal fissures and hemoroidal disease are a part of, are common conditions frequently encountered by general medicine practitioners and hospital specialists alike. Despite the prevalence of the pathology, there are still no clear guidelines for the adequate treatment of the mentioned conditions, which is still often reduced to recommendations that have no basis in evidence-based medicine. For this reason, the expert group, which included members of the Croatian Society for Digestive Surgery, with coloproctology as their area of interest, decided to compile these guidelines with the intention of standardizing the treatment of benign diseases of the anorectal region, both at the primary and tertiary levels.

Metode rada

U prosincu 2022. u organizaciji Hrvatskog društva za digestivu kirurgiju održan je inicijalni sastanak radne skupine digestivnih kirurga i gastroenterologa za izradu smjernica za liječenje benignih bolesti anorektalne regije.

U radu su sudjelovali članovi Hrvatskog društva za digestivnu kirurgiju te Hrvatskog društva za endoskopsku kirurgiju koji djeluju pod Hrvatskim liječničkim zborom i članovi Hrvatskoga gastroenterološkog društva.

U pripremi sastanka analizirana je relevantna i suvremena medicinska literatura kao i trenutna klinička praksa te su se članovi skupine podijelili prema patologiji tako da je jedna radna grupa obrađivala problematiku analnih fisura, druga analnog apscesa, treća analnih fistula i četvrta problematiku hemoroidalne bolesti. Svoje zaključke pojedine su grupe predstavile na sastanku radnih skupina te su isti raspravljeni od strane ostalih članova skupa. Konačni zaključci su ukomponirani u obliku ovih smjernica.

Za vrijeme formiranja smjernica članovi radne skupine bili su u kontaktu elektroničkim putem.

Razina dokaza i stupanj preporuka navedeni su sukladno sustavu GRADE (engl. *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*). Smjernice su tematski podjeljene prema patologiji koju obrađuju sa zasebnim sekcijama za analni apsces, analne fistule, analnu fisuru i hemoroidalnu bolest.

Izrada smjernica nije bila financijski potpomognuta.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dorian Kršul, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-3128-4830
Zavod za digestivnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka, Krešimirova 42, Rijeka, e-pošta: dorian.krsul@hotmail.com

Primljeno 11. rujna 2023., prihvaćeno 27. studenoga 2023.

1. Smjernice za liječenje analnog apscesa (slika 1)

Anorektalni apscesi nastaju iz inficirane žlijezde analne kripte. U razini nazubljene linije, cirkumferentno unutar analnog kanala nalazi se 8 – 10 analnih kriptnih žlijezda. Žlijezde prodiru kroz unutarnji sfinkter iz intersfinkteričnog prostora gdje se nalaze do spomenute nazubljene linije. Apsces se razvija kada se žlijezda analne kripte začepi ostatcima debrisa, što dovodi do rasta bakterija. Neki apscesi se šire distalno (aboralno) u intersfinkteričnoj ravnini, prema perianalnoj koži, gdje se manifestiraju kao osjetljiva, fluktuirajuća masa. Drugi slijede put najmanjeg otpora u druge prostore (intersfinkterični, ishiorektalni, supralevatorni).

Anorektalni apscesi su česta bolest, s prosječnom incidencijom oko dva slučaja na 10.000 stanovnika godišnje. Medijan pojave bolesti je 40 godina (raspon 20 do 60). Muškarci imaju dvostruko veću vjerojatnost da će razviti anorektalni apsces u usporedbi sa ženama.[1–7]

1.1 Kod sumnje na anorektalni apsces, što treba napraviti?
(snažna preporuka temeljena na dokazima niske kvalitete, 1C)

Kod bolesnika koji imaju sumnju na anorektalni apsces potrebno je uzeti detaljnu anamnezu i učiniti kompletan fizikalni pregled, uključujući i digito-rektalni pregled. Ako postoje znakovi sepse potrebno je odrediti kompletnu krvnu sliku, markere upale (npr. C-reaktivni protein, prokalcitonin, laktate).[1–7]

1.2 Kod sumnje na anorektalni apsces, koje dijagnostičke metode treba učiniti?
(snažna preporuka temeljena na dokazima umjerene kvalitete, 1B)

Nema potrebe za rutinskim korištenjem dijagnostičkih metoda.[2–4] Kod nejasnih slučajeva, recidivnih ili kompleksnih analnih fistula, imunosuprimiranih bolesnika, kao i kod bolesnika s Crohnovom bolesti može se učiniti kompjutorizirana tomografija (CT), magnetska rezonancija (MRI) i/ili endoanalni ultrazvuk (EUS). Izbor dijagnostičke metode ovisi o dostupnosti radiologa i radiološke opreme.[2–4, 6–12]

1.3 Kod bolesnika s anorektalnim apscesom, koje su indikacije za kirurškim liječenjem i kada je optimalno vrijeme za zahvat?
(snažna preporuka temeljena na dokazima niske kvalitete, 1C)

Jedini izbor liječenja anorektalnog apscesa jest kirurški zahvat (incizija i drenaža). Kirurški zahvat treba učiniti što je prije moguće. Prilikom kirurškog zahvata bolesnik treba biti u ginekološkom položaju u općoj ili regionalnoj anesteziji.

Incizija apscesa treba biti dovoljno velika kako bi se mogao adekvatno drenirati gnojni sadržaj. Minimalna veličina incizije treba biti širine prsta operatera. Operater treba prstom eksplorirati cijelu apscesnu šupljinu te prekinuti eventualno prisutne septe. Apscesnu šupljinu treba dobro isprati fiziološkom otopinom. Nakon ispiranja u apscesnu šupljinu može se postaviti dren ili tamponada, ovisno o procjeni operatera. Pri inciziji obvezna je inspekcija analnog kanala retraktorom zbog eventualnog verificiranja unutarnjega fistuloznog otvora.[2–4,13,14]

Pozicija apscesa određuje tip drenaže (unutarnji ili vanjski). Intersfinkterične apscese treba drenirati kroz intersfinkteričnu ravninu ili u analni kanal. Supralevatorne apscese koji su nastali širenjem intersfinkteričnog apscesa treba drenirati unutarnjom incizijom rektuma, kako bi se spriječilo formiranje fistule. Supralevatorni apsces, koji je nastao zbog širenja ishiorektalnog (ishioanalnog) apscesa, trebalo bi drenirati izvana kroz perianalnu kožu.[2–4,13]

Punkcija apscesa se ne preporučuje! Također treba izbjegavati „mikroincizije“ zbog prevencije razvoja analne fistule![15]

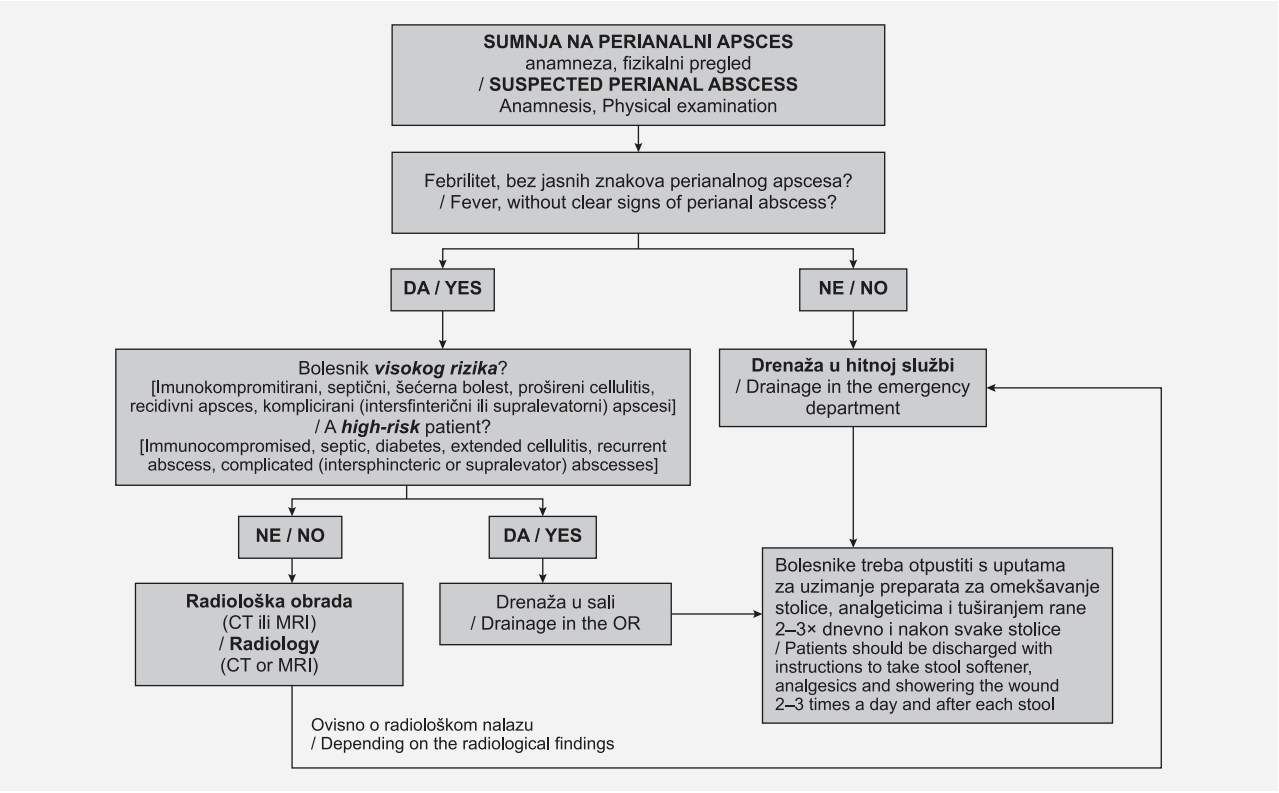
Bolesnici sa znakovima sepse i imunokompromitirani bolesnici zahtijevaju daljnje bolničko liječenje. Ostali bolesnici mogu biti liječeni kroz dnevnu kirurgiju.[2–4]

1.4 Je li potrebno uzimati briseve tijekom kirurškog zahvata?
(slaba preporuka temeljena na dokazima umjerene kvalitete, 2B)

Nema potrebe za rutinskim uzimanjem briseva.[16] Kod bolesnika koji su imunokompromitirani, imaju ponavljajuće (recidivne) apcese, rane koje ne cijele, preporučuje se uzeti briseve na aerobne i anaerobne mikroorganizme, kao i gljivice.[2–4]

1.5 Što ako je uz anorektalni apsces prisutna fistula?
(slaba preporuka temeljena na dokazima niske kvalitete, 2C)

Kod bolesnika s anorektalnim apscesom i fistulom predlažemo učiniti fistulotomiju u isto vrijeme kada i drenažu apscesa, ali samo kada se radi o jednostavnoj fistuli, koja ne zahvaća sfinkter. Ako je apsces posljedica akutizacije analne fistule ili se vidi jasan otvor u analnom kanalu potrebno je postaviti *loose seton* s ciljem maturiranja analne fistule te njezinog zbrinjavanja u drugom aktu. Ako se prilikom pregleda i/ili operativnog zahvata ne prikazuje fistula, ne preporučuje se eksploracija glavičastom sondom, kako bi se izbjegle jatrogene komplikacije, odnosno kako bi se izbjeglo stvaranje artificijelnog (umjetno stvorenog) otvora.[2–4,17,18]



Slika 1. – Figure 1. Hodogram liječenja analnog apscesa / Anal abscess treatment algorithm

1.6 Je li potrebna antimikrobna terapija kod bolesnika s anorektalnim apscesom?
(slaba preporuka temeljena na dokazima umjerene kvalitete, 2B)

Postoperativna antibiotska terapija može značajno smanjiti incidenciju pojavnosti analne fistule. Predlažemo davanje ciprofloksacina 2 x 500 mg i metronidazola 3 x 400 mg tijekom 5 – 7 dana.[4,19]

1.7 Kakva je postoperativna skrb nakon operativnog liječenja?
(slaba preporuka temeljena na dokazima niske kvalitete, 2C)

Nakon operativnog liječenja bolesniku treba dati jasne upute o analgeziji (često na bazi opijata), preporučiti prehranu bogatu vlaknima, kao i provođenje tuširanja rane više puta dnevno i nakon svake stolice. Kod bolesnika s recidivnim anorektalnim apscesima, kao i prisutnim fistulama, preporučuje se učiniti gastroenterološku/infektološku obradu i pregled proktologa. Zbog visoke stope recidiva sve bolesnike treba pratiti do potpunog ozdravljenja, što može potrajati i do osam tjedana.[2–4]

2. Smjernice za liječenje analne fistule (slika 2)

Analna fistula je kronični abnormalni spoj između analnog kanala i perianalne kože. Radi se o kanalu obloženom granulacijskim tkivom koje potpomaže kroničnu upalu. Incidencija ove bolesti je oko 10 slučajeva na 100.000 osoba s odnosom između muškaraca i žena 2:1. U većini slučajeva nastaje kao posljedica analnog apscesa (kriptoglandularne etiologije), iako može biti povezana s upalnim bolestima crijeva (Crohnova bolest), traumom i malignim oboljenjima.[20,21]

Koriste se različite klasifikacije kako bi se prikazao odnos fistule prema analnom sfinkternom kompleksu, a najraširenija je Parksova klasifikacija.[22] Također često korištena podjela, a relevantnija za kliničke prosudbe, jest podjela na jednostavne i kompleksne fistule. Jednostavne analne fistule su one čiji kanal prolazi manje od 30% vanjskoga analnog sfinktera te su najjednostavnije. Ostale fistule se klasificiraju kao kompleksne te ih karakterizira zahvaćanje više od 30% analnog sfinktera, višestruki kanali, anteriorni smještaj u žena, rekurencija i povezanost s upalnim bolestima crijeva. Kompleksnim fistulama možemo smatrati i one koje zahvaćaju manje od 30% analnog sfinktera uz postojanje ranijeg stupnja fekalne inkontinencije. Fistule povezane s upalnim bolestima crijeva predstavljaju zasebnu problematiku te nisu obuhvaćene ovim smjernicama.

2.1 Kako uzeti adekvatnu anamnezu i obaviti fizikalni pregled?
(snažna preporuka temeljena na dokazima niske kvalitete, 1C)

Anamnezom se moraju saznati simptomi povezani sa samom bolešću, vrijeme trajanja bolesti, ranije tego-

be vezane za analnu fistulu te eventualna moguća povezanost s upalnim bolestima crijeva (IBD). Pregled se vrši kombinacijom digitorektalnog pregleda i sondiranjem glavičastom sondom. U slučaju bolnog pregleda ili neadekvatne vizualizacije, *pregled bi se morao učiniti u anesteziji*. Prilikom opisivanja tipa fistule potrebno je razlikovati radi li se o jednostavnoj ili kompleksnoj fistuli. Također adekvantno opisati poziciju fistule koristeći *„orijentaciju po satu" s tim da je 12 sati uvijek anteriorno, 6 sati posteriorno, 3 sata lijevo, 9 sati desno, neovisno o položaju pregleda bolesnika* (litotomijski, Simsov, „koljeno-lakat")![23,24]

2.2 Koje dijagnostičke metode koristiti za analnu fistulu kada je sam fizikalni pregled nejasan ili nepotpun?
(snažna preporuka temeljena na dokazima umjerene kvalitete, 1B)

RTG fistulografija je zastarjela dijagnostička metoda jer ne pokazuje korelaciju fistule s analnim sfinkterom te se kao takva ne bi smjela više koristiti.[25] Moguće opcije za verifikaciju korelacije fistule s analnim sfinkterom jesu: CT fistulografija, endoanalni ultrazvuk i MR fistulografija.

CT fistulografija je točnija u slučajevima povezanima s akutnom inflamacijom (analni apsces), ali je neprecizna u slučajevima maturirane fistule. Endoanalni ultrazvuk je vrlo dobra dijagnostička opcija koja može vizualizirati i sfinkterni kompleks i grananja fistule, ali je ovisna o izvoditelju pretrage.[25–28]

Zlatni standard za klasifikaciju i dijagnostiku analnih fistula jest magnetna rezonancija (MR). MR ne samo da precizno prikazuje proširenost bolesti, već služi i za predikciju ishoda, planiranje terapeutskih metoda, postoperativno praćenje bolesnika ili u slučaju rekurentnih fistula ili fistula u sklopu Crohnove bolesti.[29–33]

2.3 Kako liječiti jednostavne fistule?
(snažna preporuka temeljena na dokazima umjerene kvalitete, 1B)

Liječenje jednostavnih analnih fistula u prvom redu uvijek je operacijski zahvat. Liječe se tzv. tehnikama „lay-open" odnosno fistulotomijom ili fistulektomijom. Ovakve metode liječenja jednostavnih fistula imaju zanemariv utjecaj na poremećaj fekalne kontinencije, a uspješnost im je do 96%.[34–36]

2.4 Kako liječiti kompleksne fistule?
(snažna preporuka temeljena na dokazima umjerene kvalitete, 1B)

Liječenje kompleksnih analnih fistula u prvom redu uvijek je operacijski zahvat.

Ako se kompleksne fistule liječe *lay-open* tehnikama javlja se velika incidencija nekog oblika postoperativne fekalne inkontinencije.[34] Pokazalo se da je prosječna incidencija poremećaja kontinencije nakon liječenja kompleksnih fistula „*cutting setonom*" do 12%, koja je i viša u slučajevima kada bi fistula zahvaćala veći dio analnog sfinktera.[37] Nakon korištenja tehnika *lay-open* primijetila se incidencija inkontinencije za vjetrove ili tekuću stolicu u 20 – 25% pacijenata.[35] Rezultat toga bio je da je primjena ovih tehnika postala nepoželjna za liječenje kompleksnih analnih fistula te je poželjno stvaranje minimalno invazivnih metoda liječenja, poštednih za sfinkter.

Jedan od koraka u liječenju kompleksnih analnih fistula kao privremeno rješenje do definitivnog zahvata jest plasiranje loose setona. *Loose-seton* treba postaviti kroz kanal fistule bez zatezanja, što potpomaže smanjenje sepse i sazrijevanje kanala fistule te u tom slučaju to obilježava prvu fazu u rješavanju problema analne fistule.[38,39]

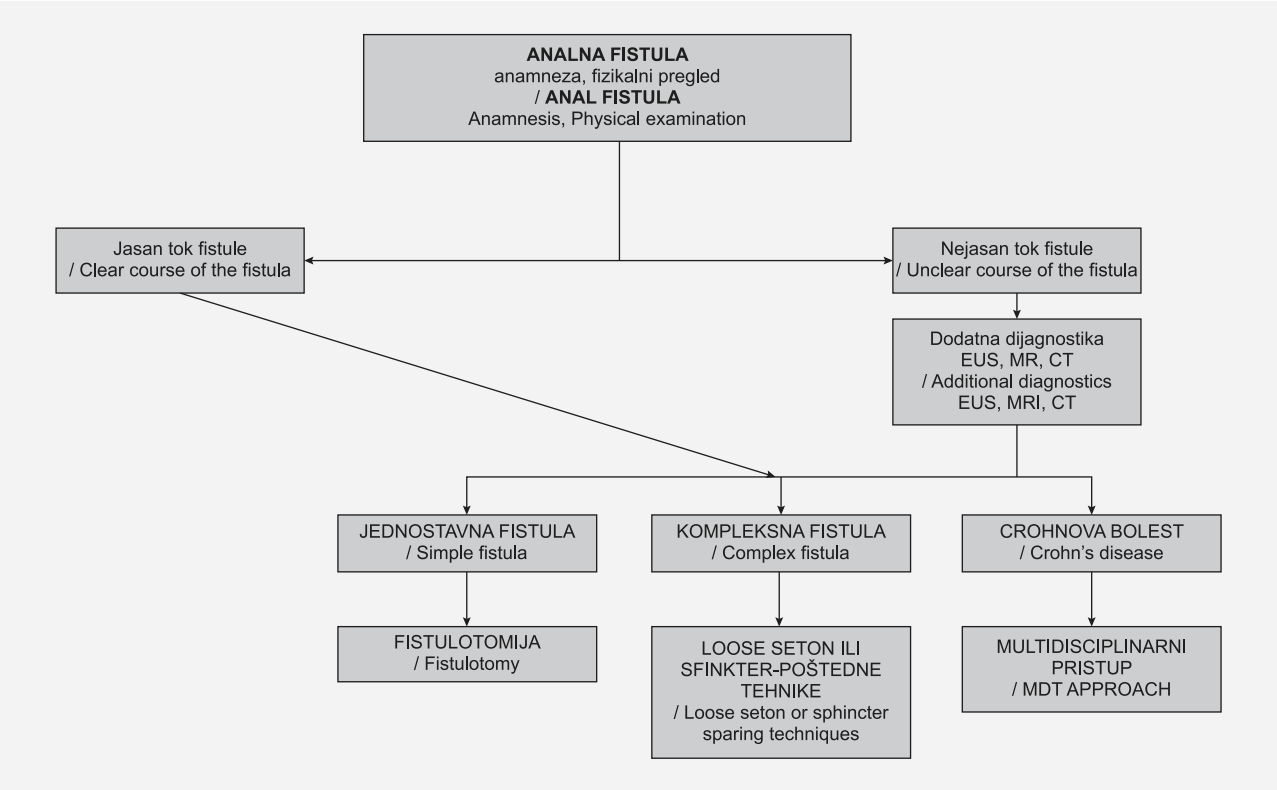
Definitivni zahvat s intencijom liječenja kompleksnih analnih fistula treba učiniti nekom od tzv. sfinkter-poštednih tehnika čija je glavna karakteristika da sprječavaju ili uvelike smanjuju svaku mogućnost postoperativne fekalne inkontinencije. U njih spadaju postupak laserskog liječenja (engl. FiLaC® – *fistula laser closure*), liječenje fibrinskim ljepilom, VAAFT postupak (engl. *video-assisted anal fistula treatment*), LIFT postupak (engl. *ligation of intersphincteric fistula tract*), liječenje analne fistule stanicama trombocita (engl. PRP – *platelet rich plasma*), RAF (engl. *rectal advancement flap*) i drugi.[40–48] Hibridne sfinkter-poštedne tehnike (kombinacija više tehnika) mogu se koristiti kako bi se izbjegli nedostatci jedne i iskoristile prednosti druge tehnike.[49,50]

Bolesnike s kompleksnim analnim fistulama trebaju liječiti kirurzi upoznati sa sfinkter-poštednim metodama liječenja, te bi u slučaju nemogućnosti liječenja kompleksnih analnih fistula u najbližim zdravstvenim ustanovama bolesnici trebali biti upućeni u centre gdje se takvi zahvati izvode radi prevencije rizika postoperativne fekalne inkontinencije. Jedna od mogućnosti liječenja kompleksnih fistula koju mogu vršiti i kirurzi koji nisu iskusni sa sfinkter-poštednim tehnikama jest i ekskohleacija kanala fistule te plasiranje *loose setona*.

2.5 Kako liječiti analnu fistulu u Crohnovoj bolesti?
(snažna preporuka temeljena na dokazima niske kvalitete, 1C)

Liječenje analnih fistula u sklopu Crohnove bolesti izrazito je kompleksno te zahtjeva multidisciplinarni pristup (u prvom redu gastroenterologa i kirurga). Asimptomatske fistule u bolesnika s Crohnovom bolešću ne zahtjevaju kirurško liječenje, već je potrebno ambulantno pratiti kliničku sliku.

Bolesnici koji imaju jednostavne fistule u sklopu Crohnove bolesti trebaju biti tretirani fistulotomijom



Slika 2. – Figure 2. Hodogram liječenja analne fistule / Anal fistula treatment algorithm

(oprez u slučaju ranijih operacija zbog dodatne ozljede analnog sfinktera!).

Jedno od kirurških riješenja u liječenju analne fistule u Crohnovoj bolesti jest i plasiranje *loose setona* zbog kontrole sekrecije i smanjenja lokalne upale te također postoji mogućnost pristupa liječenju kompleksnih analnih fistula u sklopu Crohnove bolesti tehnikama poštednim za sfinkter.

2.6 Treba li razmišljati o kolostomi ili proktektomiji i kada?
(snažna preporuka temeljena na dokazima niske kvalitete, 1C)

U slučaju nekontrolirane forme bolesti s razvojem celulitisa, Fournierove gangrene ili sepse treba razmisliti o formiranju kolostome radi fekalne diverzije, odnosno o proktektomiji u krajnjem slučaju.[51–55]

3. Smjernice za liječenje analne fisure (slika 3)

Analna fisura je benigno stanje koje označava uzdužni ili ovalni rascjep u području analnog kanala, od analnog ruba do nazubljene linije. Uzrok nastanka analne fisure nije u potpunosti razjašnjen, no smatra se da je vodeći razlog trauma analnog kanala, bilo zbog prolaska tvrde stolice, lokalne iritacije proljevom, anorektalnih kirurških postupaka ili pak analnih seksualnih odnosa.[56]

Vodeći simptom je bol u predjelu anusa koja se pogoršava defekacijom te može perzistirati i nekoliko sati nakon defekacije.[57] Osim navedenog, klinička slika također može biti obilježena i anorektalnim krvarenjem, najčešće manjeg obima. Većina fisura je smještena u predjelu stražnje komisure („na 6 sati“).[58–60] Lateralno smještene fisure te multiple fisure smatraju se atipičnima te zahtijevaju temeljitu obradu zbog moguće povezanosti s HIV-infekcijom, sifilisom, Crohnovom bolesti, tuberkulozom i hematološkim malignim bolestima. Akutne fisure tipično traju kraće od osam tjedana i imaju izgled uzdužnog rascjepa. Kronične fisure označene su trajanjem simptoma duljim od osam tjedana. Analni pseudopolip, hipertrofija sluznice u oralnom dijelu, vidljiva mišićna vlakna analnog sfinktera obilježja su kroničnog tijeka analne fisure. Kronična analna fisura je često stanje i pogađa sve dobne skupine s jednakom pojavnošću u oba spola.[61]

3.1 Koje su neoperacijske metode liječenja?
(snažna preporuka temeljena na dokazima umjerene kvalitete, 1B)

a. Konzervativno liječenje

Konzervativne mjere liječenja poput lokalnih anestetika, sitz-kupki, unos vlakana te topikalna primjena glukokortikoida i dalje se smatraju prvim izborom u liječenju analne fisure. Cilj ovih mjera je smanjenje

bolnosti i poticanje cijeljenja fisure. Učinkovitost konzervativnih mjera liječenja kreće se prema studijama u rasponu od 43% (lignokain) do gotovo 87% (*sitz*-kupke i vlakna).[62–64] Produženi peroralni unos vlakana također ima učinak na smanjenje stope recidiva analne fisure.[65] Primjena ovih mjera ima malu stopu nuspojava i općenito se dobro tolerira od strane pacijenta. Cochraneov pregled ipak naglašava da su studije o ovoj vrsti liječenja (lignokain, hidrokortizon, *sitz*-kupke, dilatacija ili hrana bogata vlaknima) uglavnom starijeg datuma zbog njihove opsoletnosti.[66]

b. Topikalna primjena nitrata

U lokalnoj terapiji analne fisure primjena nitrata temelji se na relaksaciji glatkih mišića, što dovodi do popuštanja pritiska u analnom kanalu i olakšava cijeljenje fisure. Prema podatcima iz više studija stopa cijeljenja analne fisure iznosi oko 63% nakon osam tjedana topikalne primjene nitrata.[66,67] Najveći problem u primjeni nitrata jesu nuspojave terapije, prvenstveno glavobolja, koja se javlja do u 30% pacijenata, te je česti razlog prekida liječenja ovim pripravkom.[68,69]

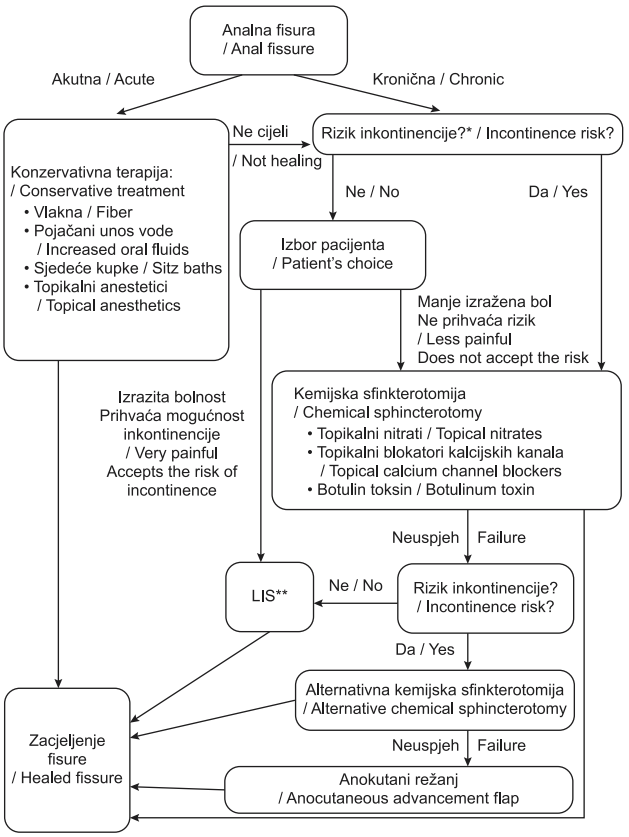
c. Blokatori kalcijskih kanala

Blokatori kalcijskih kanala (dilitiazem, nifedipin) imaju sličan mehanizam djelovanja kao nitrati, dovode do relaksacije glatkih mišića i poboljšanja prokrvljenosti te posljedično poboljšanja cijeljenja fisure. Iako i ova skupina lijekova ima sposobnost uzrokovati slične glavobolje kao i nitrati, pojavnost ovoga neželjenog fenomena značajno je niža.[70–72]

Blokatori kalcijskih kanala mogu se primijeniti topikalnim i oralnim putem. Stopa cijeljenja nakon primjene dilitiazema topikalno iznosila je 66% u razdoblju od dvanaest tjedana.[73] Topikalna primjena dilitiazema također je povezana s bržom regresijom simptoma u odnosu na nitrate kao prva linija terapije.[74] Topikalna primjena blokatora kalcijskih kanala ima bolji učinak na cijeljenje od oralne primjene i opterećena je s manje nuspojava uz jednake stope recidiva fisure te se zbog toga preferira.[75]

d. Botulinum toksin

Botulinum toksin opušta poprečno-prugastu muskulaturu te se kao takav koristi u liječenju mišićne hipertonije i nekih kozmetskih poremećaja.[76] Injekcije botoxa u unutarnji analni sfinkter uklanjaju mišićni spazam blokirajući neurotransmisiju. Tako se provodi reverzibilna kemijska sfinkterotomija i prekida ciklus bol – spazam – bol.[77,78] Osim smanjenja/uklanjanja mišićnog spazma, aplikacija botoxa dokazano djeluje i na ublažavanje analne boli.[79] U direktnoj usporedbi botulinum toksina s 0,2% i 1% topikalnim/lokalnim nitroglicerinom i 0,2% topikalnim/lokalnim nifedipinom, botulinum toksin omogućava stopu cijeljenja od



* Inkontinencija u anamnezi, kronični proljevi, oštećena funkcija sfinktera / History of incontinence, chronic diarrhea, sphincter function impaired
** Lateralna unutarnja sfinkterotomija / Lateral internal sphincterotomy

Slika 3. Hodogram liječenja analne fisure
Figure 3. Anal fissure treatment algorithm

18% do 71% unutar devetotjednog tretmana, što je usporedno ili čak bolje od same lokalne terapije.[80,81] Treba spomenuti i povezanost upotrebe botulinum toksina i manje incidencije nuspojava. Aplikacija je siguran postupak, dobro se podnosi te se kao takav obavlja kod ambulantnih bolesnika.[77,82]

U usporedbi s kirurškim zahvatom, preporučuje se korištenje botulinum toksina u starije populacije kao i u ostalih s visokim rizikom fekalne inkontinencije.[83]

3.2 Koje su operacijske metode liječenja? (snažna preporuka temeljena na dokazima umjerene kvalitete, 1B)

A) Lateralna unutarnja sfinkterotomija (LIS)

Lateralna unutarnja sfinkterotomija (LIS) kirurška je metoda liječenja kronične analne fisure. Može se provoditi u općoj, regionalnoj ili lokalnoj anesteziji. Bilo da se radi otvorenom ili zatvorenom metodom, potrebno je unutarnji analni sfinkter presjeći do razine nazubljene linije. Ova tehnika superiorna je u odnosu na konzervativne metode liječenja analne fisure. S obzirom na provedena istraživanja LIS je prihvaćen kao zlatni standard liječenja analne fisure kada se konzervativni ili lokalni tretman pokaže neuspješnim.[66,84] Istra-

živanja su pokazala stopu izlječenja ovom metodom od preko 85% pa čak i do 100%, dok je fekalna inkontinencija oko 10%.[69,85,86] Budući da je ipak dugoročno gledano fekalna kontinencija i kvaliteta života održana u najvećeg broja bolesnika nakon LIS-a, ova metoda se može ponuditi bolesnicima s kroničnom analnom fisurom, a koji nemaju podležeće znakove fekalne inkotinencije bilo kojeg stupnja niti upalnu bolest crijeva, prethodno nisu bili podvrgnuti anorektalnoj operaciji i nemaju dokumentiranu raniju ozljedu analnog sfinktera.

Otvorena i zatvorena tehnika u višestrukim komparativnim studijama nisu pokazale značajne razlike u ishodima.[87–89]

Kao zasebna tehnika lateralne unutarnje sfinkterotomije opisuje se i „prilagođena" (engl. *tailored*) sfinkterotomija koja označava sfinkterotomiju do „vrha" fisure. Randomizirana klinička istraživanja ipak pokazuju bolju stopu cijeljenja nakon tradicionalnog zahvata.[90–92]

B) Anokutani režanj

Dugoročni učinak postsfinkterotomijske analne inkontinencije nije zanemariv sa stopom od 9 – 14% u dvije recentne metaanalize.[85,86] Da bi se sačuvao netaknut sfinkter, kronična analna fisura može se liječiti i fisurektomijom (FIS) ne oštećujući analnu kontinenciju.[93] Taj pak zahvat kao manjkavost ima otežano i dugotrajno cijeljenje koje ponekad može potrajati čak između 10 i 15 tjedana.[94,95] Zbog toga je kao kirurški pandan LIS-u i dalje prisutno kirurško formiranje anokutanog (dermalnog) režnja.[96] Kako bi se skratilo vrijeme cijeljenja, primarno zatvaranje rane nakon fisurektomije može se izvesti s anokutanim ili mukokutanim režnjem.[97–99]

Formiranje režnja prvenstveno se savjetuje u rekurentnih kroničnih analnih fisura koje su prethodno liječene LIS-om, kao i kod višerotkinja i žena koje su nedavno rodile te kao takve imaju snižen bazalni analni tlak.[100]

3.3 Što učiniti s atipičnim analnim fisurama? (slaba preporuka temeljena na dokazima niske kvalitete, 2C)

Fisure u bolesnika s Crohnovom bolesti liječe se primarno konzervativnim pristupom s naglaskom na liječenje osnovne bolesti, ako se smatra da je fisura manifestacija upalne bolesti crijeva. Literatura je oskudna, no terapija za liječenje aktivne upalne bolesti crijeva u najvećeg broja bolesnika koji na nju pozitivno odgovore ujedno je i terapija koja izliječi i fisuru.[101–103]

Liječenje analne fisure koja je posljedica spolno prenosive bolesti prvenstveno je određeno otkrivanjem uzročnika biopsijom fisure ili serološkim pretragama. Ovisno o uzročniku liječenje je različito. Primjerice, analna fisura koja je nastala u oboljelog od HIV-a može dugoročno imati pozitivne učinke antiviralne terapije.[104,105]

U akutnoj fazi „*low-pressure*" analne fisure često su prisutne u žena koje su u postpartalnom razdoblju. Liječenje bi trebalo biti usmjereno prema konzervativnijim metodama, strogo izbjegavajući metode koje utječu na dodatno oštećenje sfinktera.[106] U kroničnoj fazi kirurške metode su usmjerene prema manje radikalnima, primjerice pokazana je prednost korištenja anokutanog režnja.[97]

4. Smjernice za liječenje hemoroidalne bolesti (slika 4)

Hemoroidi su sastavni dio ljudske anatomije koji sudjeluje u regulaciji kontinencije. Razlikujemo unutrašnju i vanjsku komponentu hemoroida. Unutrašnji hemoroidi uglavnom se javljaju u formi od tri jastučića smještena u analnom kanalu iznad nazubljene linije. Sastoje se od elastičnog i vezivnog tkiva, glatkih mišićnih niti te vaskularnih struktura koje najbliže odgovaraju arterio-venskim fistulama u submukozi i same mukoze.[107]

Hemoroidalna bolest je progresivna degenerativna bolest koja zahvaća oba spola sa najvećom incidencijom između 45. i 65. godine života.[108,109] Osnovni simptomi kojima se bolest prezentira jesu svijetlocrveno krvarenje, prolaps, analni svrbež i bol kao posljedica tromboze, upale ili strangulacije.

4.1 Kako se dijagnosticira hemoroidalna bolest? (Snažna preporuka temeljena na dokazima niske kvalitete, 1C)

Hemoroidalna bolest se dijagnosticira na osnovi anamneze i kliničkog pregleda koji obvezno uključuje anoskopiju.

Sama dijagnoza i liječenje zasnivaju se na dva osnovna principa:

1. potrebno je isključiti druge bolesti debelog crijeva i rektuma;
2. liječe se tegobe vezane uz hemoroidalnu bolest, a ne tip hemoroida.

Za klasifikaciju hemoroidalne bolesti najčešće se koristi Goligherova klasifikacija na četiri stupnja bolesti. Iako je ova klasifikacija rigidna i bazira se samo na jednom simptomu – prolapsu, i danas se najčešće koristi unatoč pojavi sve više novih klasifikacija koje kombiniraju više simptoma i same anamnestičke podatke (tablica 1).[110]

4.2 Je li potrebna dodatna endoskopska evaluacija bolesnika s hemoroidalnom bolešću i kada? (Snažna preporuka temeljena na dokazima umjerene kvalitete, 1B)

Kompletna endoskopska evaluacija debelog crijeva i rektuma indicirana je u odabranih pacijenata s hemeroidalnom bolešću i krvarenjem (tablica 2).[111,112]

Tablica 1. Klasifikacija unutrašnjih hemoroida prema lokalnom nalazu (Goligherova klasifikacija)
Table 1. Internal hemorrhoids classification according to local status (Goligher classification)

Stupanj Stage	Lokalni nalaz Local status
I	Vidljiv hemoroid bez prolapsa / Visible hemorrhoid without prolapse
II	Prolaps na Valsalvin manevar sa spontanom redukcijom / Prolapse upon performing Valsalva maneuver with spontaneous reduction
III	Prolaps na Valsalvin manevar koji zahtijeva manualnu repoziciju / Prolapse upon performing Valsalva maneuver that requires manual repositioning
IV	Kronično prolabirani hemoroidi koji se ne mogu manualno reponirati / Chronic prolapse of hemorrhoids that can't be repositioned

4.3 Kakav utjecaj na bolest ima promjena prehrane? (Snažna preporuka temeljena na dokazima umjerene kvalitete, 1B)

Iako nije točno ustanovljen uzrok nastanka hemoroidalne bolesti pa time nije moguće ni samo etiološko liječenje, korekcija prehrane prestavlja uz medikamentozno liječenje osnovu konzervativnog liječenja.

Modifikacija prehrane zasniva se na adekvatnom unosu tekućine te primjerenom unosu vlakana s ciljem regulacije defekacije. Preporučuje se dnevni unos vlakana u količini od 25 g za žene do 38 g za muškarce uz adekvatan unos vode.[113,114]

4.4 Kakav je utjecaj topikalne i peroralne terapije na hemoroidalnu bolest? (Slaba preporuka temeljena na dokazima umjerene kvalitete, 2B)

Konzervativno liječenje hemoroidalne bolesti predstavlja heterogenu grupu načina liječenja koja s minimalnom štetom donosi pristojan potencijal za umanjenje tegoba same bolesti.

Topikalna terapija, iako široko rasprostranjena, nema velikog uporišta u medicini zasnovanoj na dokazima. Iako studije ne pokazuju neki značajan benefit od lokalne terapije postoje pacijenti koji navode određeno poboljšanje nakon njezine primjene.[115]

Oralna terapija flavonoidima bazirana na povećanju tonusa krvnih žila, smanjenju kapilarne permeabilnosti, poboljšanju limfne drenaže te protuupalnom djelovanju pokazala je značajan učinak u smanjenju boli, krvarenja i svrbeža. Flavonoidi se također preporučuju u postoperacijskom periodu nakon kirurškog liječenja.[116]

4.5 Što kada ne dolazi do poboljšanja simptoma na primijenjenu konzervativnu terapiju?

Kada usprkos konzervativnoj terapiji kod bolesnika s hemoroidalnom bolešću nije došlo do regresije simptoma, indicirano je liječenje postupcima koji se mogu podijeliti na ambulantne (nekirurške) zahvate (procedure), koje je moguće obavljati u za to specijaliziranim ambulantama i invazivne (kirurške) zahvate koji se vrše u operacijskoj sali.

Tablica 2. Indikacije za totalnu kolonoskopiju
Table 2. Indications for total colonoscopy

1. Dob ≥ 50 godina ako u zadnjih 10 godina nije učinjena kolonoskopija / Age ≥ 50 if no colonoscopy was performed in last 10 years
2. Dob ≥40 godina ili 10 godina manje od dobi dijagnoze kolorektalnog karcinoma člana obitelji u prvom koljenu ili uznapredovalog adenoma kolorektuma člana obitelji u prvom koljenu dobi < 60 godina / Age ≥40 years or 10 years less than the age of diagnosis of colorectal cancer in a family member in the first generation or advanced colorectal adenoma in a family member in the first generation age < 60 years
3. Dob ≥ 40 godina ili 10 godina manje od dobi dijagnoze kololorektalnog karcinoma ili uznapredovalog adenoma kolorektuma u dva člana obitelji u drugom koljenu / Age ≥ 40 years or 10 years less than the age of diagnosis of colorectal cancer or advanced colorectal adenoma in two family members in the second generation
4. Pozitivan test na okultno krvarenje / Positive test for occult bleeding

4.6 Koje su ambulantne metode liječenja hemoroidalne bolesti i kada ih primijeniti? (Stupanj preporuke: snažna preporuka, utemeljena na visokokvalitetnim dokazima, 1A)

Većina bolesnika s I. i II. stupnjem hemoroidalne bolesti (prema Goligherovoj skali), kao i selektirani bolesnici s III. stupnjem, mogu su uspješno liječiti tzv. ambulantnim metodama liječenja. Ambulantne metode su podvezivanje hemoroidnih klastera gumenim (Barronovim) ligaturama, skleroterapija uporabom različitih otopina za sklerozaciju hemoroida te sklerozacija hemoroidnih klastera pomoću koagulacije izazvane valovima infracrvenog spektra. Važno je naglasiti da se ambulantne tehnike liječenja bolesti hemoroida primjenjuju isključivo na unutarnje hemoroide.[117–120]

Podvezivanje hemoroida gumenim „Barronovim" ligaturama

Ova metoda se smatra superiornom u usporedbi naspram ostalih ambulantnih metoda, a za cilj ima uzrokovati nekrozu prolapsa tkiva hemoroida kao posljedicu ishemije zbog podvezivanja gumenim ligaturama. Na završetku procesa na mjestu podvezivanja nakon nekroze razvija se ožiljak koji za stijenku analnog kanala fiksira preostalo tkivo hemoroida.[117] Bolesnicima je potrebno objasniti da su stope recidiva nakon ovog zahvata varijabilne, kao i da postoji mogućnost potrebe ponavljanja procedure.[117,121] Uzimanje antikoagu-

lacijske i antiagregacijske medikamentozne terapije smatra se kontraidikacijom za izvođenje ovog zahvata.[118] Najčešća komplikacija uključuje postoperativnu bol (5,8%) i krvarenje (1,8%), dok je učestalost infekcije zabilježena je u 0,05%.[122]

Skleroterapija

U tehnici sklerozacije hemoroida koriste se različiti agensi; najčešće se koriste otopine fenola u biljnom ulju ili natrij tetradecil sulfat, koje se apliciraju u apeks hemoroida. Zatim se razvija fibroza tkiva submukoze, što posljedično uzrokuje fiksaciju hemoroidnog tkiva za stijenku analnog kanala. Opisane nuspojave ovog zahvata jesu prolazna bakterijemija, ulceracije mukozne sluznice, nekroza i rijetke epizode perianalne sepse[123,124] pa je kod bolesnika s povišenim rizikom razvitka komplikacija indicirana profilaktična antibiotska terapija.[124]

Infracrvena koagulacija

Izravnom primjenom infracrvenih valova uzrokuje se nekroza proteina tkiva hemoroida. Ova tehnika se najčešće primjenjuje za I. i II. stupanj bolesti unutarnjih hemoroida, međutim recentne studije pokazuju porast učinkovitosti tehnike usporediv s tehnikom podvezivanja gumenim ligaturama. Stopa recidiva je generalno viša u odnosu na ostale ambulatne metode liječenja hemoroida.[119]

4.7 Koje su najčešće komplikacije ambulantnih procedura?

Sveukupno, rijetke su komplikacije nakon izvođenja ambulantnih procedura liječenja hemoroidalne bolesti. Međutim, stanja poput perianalne sepse, postproceduralne hemoragije i urinarne disfunkcije treba hitno liječiti, s obzirom na to da neka od ovih stanja mogu životno ugroziti bolesnika. [125–128]

4.8 Koje su kirurške metode liječenja hemoroidalne bolesti?
(Snažna preporuka temeljena na dokazima visoke kvalitete, 1A)

Kirurško operacijsko liječenje ili hemoroidektomija preporučuje se bolesnicima sa simptomima koji su uzrokovani vanjskim hemoroidima ili kombinacijom vanjskih i unutarnjih hemoroida s prolapsom (III. i IV. stupanj).[129]

Kirurška ekscizija

Kirurška ekscizija hemoroida je metoda izbora za liječenje pacijenata kojima uspjeh liječenja nije postignut tzv. ambulantnim metodama i za liječenje pacijenata koji imaju vanjske i unutarnje hemoroide III. i IV. stupnja prema Goligherovoj klasifikaciji.[129]

Konvencionalna hemoroidektomija sastoji se od otvorene hemoroidektomije (Milligan-Morgan) i zatvorene hemoroidektomije (Ferguson). Glavna razlika zatvorene hemoroidektomije u odnosu na otvorenu hemoroidektomiju jest zatvaranje kirurške rane, odnosno mukoze rektuma.

Prema literaturi, zatvorena hemoroidektomija je povezana s manjim postotkom postoperativne boli i bržim cijeljenjem rane[130,131], a otvorena hemoroidektomija s nižom stopom morbiditeta.[132]

DG HAL (engl. doppler-guided haemorrhoid artery ligation with recto-anal repair)

Dopplerom vođeno podvezivanje grana hemoroidalnih arterija može se koristiti za liječenje pacijenata kojima uspjeh liječenja nije postignut ambulantno te kod pacijenata s hemoroidima II. i III. stupnja prema Goligherovoj klasifikaciji.[133] Tijekom izvođenja procedure DG HAL koristi se anoskop s Dopplerovom sondom za identifikaciju svake hemoroidalne arterije koja se i podveže. Prednosti tehnike su manja ekscizija tkiva i manja postoperativna bol. Međutim, u preglednim člancima navedene su komplikacije: postoperativna bol (18,5%), hemoroidalni prolaps (9%), krvarenja (7,8%) i bolnost pri defekaciji (4,7%).[129]

4.9 Kako liječiti trombozirane hemoroide?
(Slaba preporuka, utemeljena na dokazima niske kvalitete, 2C)

Klinička slika akutno tromboziranih inkarceriranih vanjskih hemoroida karakterizirana je naglim razvojem intenzivnih bolova. Prema dostupnim studijama, prvi tretman izbora je kirurška ekscizija tromboziranog hemoroida, zatim topikalna aplikacija 0,2% nitroglicerinske masti, a kao najmanje uspješna metoda pokazala se trombektomija. Međutim, simptomatsko ublažavanje bolova mjesec dana nakon hitne intervencije jednako je za sve tri grupe. Uporaba flebotonika (flavonoida) može pomoći u regresiji simptoma.[133]

4.10 Koja je učestalost hemoroidalne bolesti u trudnoći te koja je metoda izbora liječenja?
(Slaba preporuka temeljena na dokazima niske kvalitete, 2C)

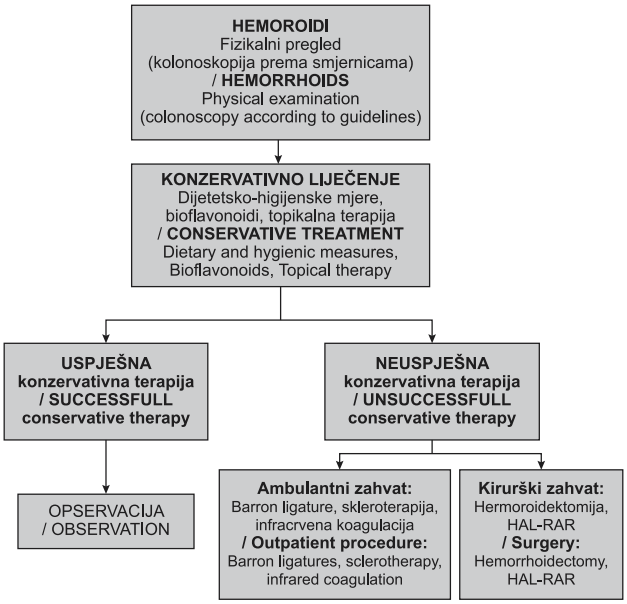
Prevalencija hemoroidalne bolesti učestalija je u populaciji trudnica, neke studije navode pojavnost od 25 – 35%[134] te pristup liječenju trudnica mora biti multidisciplinaran, uključujući specijaliste ginekologije i kirurgije.

Metoda izbora u liječenju hemoroidalne bolesti u trudnica jesu konzervativne metode koje uključuju higijensko-dijetalne mjere, upotrebu laksativa, Kegelove vježbe, ležanje na lijevom boku i kupke.[135,136] U slučaju perzistiranja simptoma liječenje može obuhvaćati i kombinirane topikalne pripravke kortikosteroida i analgetika, no djelovanje topikalnih pripravaka na fetus još uvijek je predmet proučavanja studija.[136] U

trudnica koje ne reagiraju na simptomatsku terapiju uz pojavu komplikacija tipa krvarenja, bolova i tromboziranih hemoroida izbor liječenja je hemoroidektomija.[137]

4.11 Kako liječiti bolesnike na antikoagulantnoj ili antitrombotskoj terapiji?

Zbog antikoagulantne/antitrombotske medikamentozne terapije česta je komplikacija krvarenje koje u većini slučajeva spontano prestaje bez potrebe za intervencijom. Bolesnici s hemoroidalnom bolešću I. i II. stupnja pokazuju dobar odgovor na konzervativnu terapiju. U slučaju perzistirajućeg krvarenja izbor liječenja je sklerozacija. Kod simptomatskih hemoroida IV. stupnja indicirana je hemoroidektomija uz prestanak uzimanja antikoagulantne/antitrombotske terapije sedam dana prije zahvata. Ligacija hemoroida nije metoda izbora u navedenih pacijenata zbog povišenog rizika od postproceduralnog krvarenja.[138]



Slika 4. Hodogram liječenja hemoroidalne bolesti
Figure 4. Hemorrhoidal disease treatment algorithm

5. Ostali topikalni preparati kao mogućnost konzervativne terapije

Preparat natrijeva hijaluron butirata u kombinaciji s dimetikonom u kliničkoj praksi pokazao se kao dobar topikalni preparat za liječenje odnosno smanjenje simptoma različitih patoloških stanja u proktologiji (npr. analna fisura, hemoroidalna bolest, ragade, proktitis) iako su iskustva više anegdotalna i nisu bazirana na randomiziranim studijama. Primarna uloga navedene kombinacije lijekova jest pomaganje u procesima ponovne epitelizacije i normalizacije analne sluznice na takav način da stvara mehaničku barijeru oko rektalne sluznice. Natrijev hijaluron butirat obnavlja fiziološko stanje i funkciju rektalne sluznice te održava njezin integritet, dok dimetikon stvara sluzoadhezivni gel koji djeluje kao barijera na sluznici i time štiti tkivo rektuma/anusa.

Dokazani su benefiti dimetikona kod liječenja postinkontinencijskog dermatitisa perineuma.[139]

(Slaba preporuka temeljena na dokazima niske kvalitete, 2C)

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: DK, DK, MB, DQ, OB, AI, MM, JB, IS, BB, TK, MT, GH, MZ

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: DK, DK, MZ, MB, DQ, OB, AI, MM, JB, IS, BB, TK, MT, GH, MZ

Pisanje prve verzije rada: DK, DK, MB, DQ, OB, AI, MM, JB, IS, BB, TK, MT, GH, MZ

Kritička revizija: DK, DK, MZ

LITERATURA

1. *Gosselink MP, van Onkelen RS, Schouten WR.* The cryptoglandular theory revisited. Colorectal Dis. 2015;17(12):1041–3.
2. *Gaertner WB, Burgess PL, Davids JS, Lightner AL, Shogan BD, Sun MY i sur.* The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Anorectal Abscess, Fistula-in-Ano, and Rectovaginal Fistula. Dis Colon Rectum. 2022;65(8):964–85.
3. *Tarasconi A, Perrone G, Davies J, Coimbra R, Moore E, Azzaroli F i sur.* Anorectal emergencies: WSES-AAST guidelines. World J Emerg Surg. 2021;16(1):48.
4. *Amato A, Bottini C, De Nardi P, Giamundo P, Lauretta A, Realis Luc A i sur.* Evaluation and management of perianal abscess and anal fistula: SICCR position statement. Tech Coloproctol. 2020;24(2):127–43.
5. *Adamo K, Gunnarsson U, Eeg-Olofsson K, Strigård K, Brännström F.* Risk for developing perianal abscess in type 1 and type 2 diabetes and the impact of poor glycemic control. Int J Colorectal Dis. 2021;36(5):999–1005.
6. *Vogel JD, Johnson EK, Morris AM, Paquette IM, Saclarides TJ, Feingold DL i sur.* Clinical Practice Guideline for the Management of Anorectal Abscess, Fistula-in-Ano, and Rectovaginal Fistula. Dis Colon Rectum. 2016;59(12):1117–33.
7. *Beck DE WSRJ.* Gordon and Nivatvongs' Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus. 4. izd. New York: Thieme Medical Publishers; 2019.
8. *Garcia-Granero A, Granero-Castro P, Frasson M, Flor-Lorente B, Carreño O, Espí A i sur.* Management of cryptoglandular

supralevator abscesses in the magnetic resonance imaging era: a case series. Int J Colorectal Dis. 2014;29(12):1557–64.

9. *Orsoni P, Barthet M, Portier F, Panuel M, Desjeux A, Grimaud JC.* Prospective comparison of endosonography, magnetic resonance imaging and surgical findings in anorectal fistula and abscess complicating Crohn's disease. Br J Surg. 2003; 86(3):360–4.
10. *Buchanan GN, Halligan S, Bartram CI, Williams AB, Tarroni D, Cohen CRG.* Clinical Examination, Endosonography, and MR Imaging in Preoperative Assessment of Fistula in Ano: Comparison with Outcome-based Reference Standard. Radiology. 2004;233(3):674–81.
11. *Wise PE, Schwartz DA.* The Evaluation and Treatment of Crohn Perianal Fistulae: EUA, EUS, MRI, and Other Imaging Modalities. Gastroenterol Clin North Am. 2012;41(2):379–91.
12. *Caliste X, Nazir S, Goode T, Street JH, Hockstein M, McArthur K i sur.* Sensitivity of computed tomography in detection of perirectal abscess. Am Surg. 2011;77(2):166–8.
13. *Yano T, Asano M, Matsuda Y, Kawakami K, Nakai K, Nonaka M.* Prognostic factors for recurrence following the initial drainage of an anorectal abscess. Int J Colorectal Dis. 2010; 25(12):1495–8.
14. *Smith SR, Pearce LE, Newton K, Dumville JC, Smith JA, Barrow PJ i sur.* Internal dressings for healing perianal abscess cavities. U: Smith SR, ur. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014.
15. *Sørensen KM, Möller S, Qvist N.* Needle aspiration treatment vs. incision of acute simple perianal abscess: randomized controlled study. Int J Colorectal Dis. 2021;36(3):581–8.
16. *Seow-En I, Ngu J.* Routine operative swab cultures and postoperative antibiotic use for uncomplicated perianal abscesses are unnecessary. ANZ J Surg. 2017;87(5):356–9.
17. *Pearce L, Newton K, Smith SR, Barrow P, Smith J, Hancock L i sur.* Multicentre observational study of outcomes after drainage of acute perianal abscess. Br J Surg. 2016;103(8):1063–8.
18. *Cox SW, Senagore AJ, Luchtefeld MA, Mazier WP.* Outcome after incision and drainage with fistulotomy for ischiorectal abscess. Am Surg. 1997;63(8):686–9.
19. *Ghahramani L, Minaie MR, Arasteh P, Hosseini SV, Izadpanah A, Bananzadeh AM i sur.* Antibiotic therapy for prevention of fistula in-ano after incision and drainage of simple perianal abscess: A randomized single blind clinical trial. Surgery. 2017;162(5):1017–25.
20. *Mappes HJ FE.* Anal abscess and fistula. U: Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented. Munich: Zuckschwardt; 2001.
21. *Hämäläinen KPJ, Sainio PA.* Incidence of fistulas after drainage of acute anorectal abscesses. Dis Colon Rectum. 1998; 41(11):1357–61.
22. *Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD.* A classification of fistula-in-ano. Br J Surg. 1976;63(1):1–12.
23. *Karlović D, Kršul D, Jerković A, Bačić Đ, Zelić M.* Anal Fistula: Contemporary View of Complex Problem. U: Benign Anorectal Disorders – An Update. IntechOpen; 2023.
24. *Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, Fletcher JG, Clain JE, Tremaine WJ i sur.* A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. Gastroenterology. 2001;121(5):1064–72.
25. *Halligan S, Stoker J.* Imaging of Fistula in Ano. Radiology. 2006;239(1):18–33.
26. *Ratto C, Grillo E, Parello A, Costamagna G, Doglietto GB.* Endoanal Ultrasound-Guided Surgery for Anal Fistula. Endoscopy. 2005;37(8):722–8.
27. *Tantiphlachiva K, Sahakitrungruang C, Pattanaarun J, Rojanasakul A.* Effects of preoperative endoanal ultrasound on functional outcome after anal fistula surgery. BMJ Open Gastroenterol. 2019;6(1):e000279.
28. *West RL, Dwarkasing S, Felt-Bersma RJ, Schouten WR, Hop WC, Hussain SM i sur.* Hydrogen peroxide-enhanced three-dimensional endoanal ultrasonography and endoanal magnetic resonance imaging in evaluating perianal fistulas. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004;16(12):1319–24.
29. *Lunniss PJ, Armstrong P, Barker PG, Reznek RH, Phillips RKS.* Magnetic resonance imaging of anal fistulae. Lancet. 1992; 340(8816):394–6.
30. *Maier AG, Funovics MA, Kreuzer SH, Herbst F, Wunderlich M, Teleky BK i sur.* Evaluation of perianal sepsis: Comparison of anal endosonography and magnetic resonance imaging. J Magn Reson Imaging. 2001;14(3):254–60.
31. *Buchanan GN, Halligan S, Bartram CI, Williams AB, Tarroni D, Cohen CRG.* Clinical Examination, Endosonography, and MR Imaging in Preoperative Assessment of Fistula in Ano: Comparison with Outcome-based Reference Standard. Radiology. 2004;233(3):674–81.
32. *Morris J, Spencer JA, Ambrose NS.* MR Imaging Classification of Perianal Fistulas and Its Implications for Patient Management. RadioGraphics. 2000;20(3):623–35.
33. *Horsthuis K, Lavini C, Bipat S, Stokkers PCF, Stoker J.* Perianal Crohn Disease: Evaluation of Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging as an Indicator of Disease Activity. Radiology. 2009;251(2):380–7.
34. *Whiteford MH, Kilkenny J, Hyman N, Buie DW, Cohen J, Orsay C i sur.* Practice Parameters for the Treatment of Perianal Abscess and Fistula-in-Ano (Revised). Dis Colon Rectum. 2005;48(7):1337–42.
35. *Atkin GK, Martins J, Tozer P, Ranchod P, Phillips RKS.* For many high anal fistulas, lay open is still a good option. Tech Coloproctol. 2011;15(2):143–50.
36. *Göttgens KWA, Janssen PTJ, Heemskerk J, van Dielen FMH, Konsten JLM, Lettinga T i sur.* Long-term outcome of low perianal fistulas treated by fistulotomy: a multicenter study. Int J Colorectal Dis. 2015;30(2):213–9.
37. *Ritchie RD, Sackier JM, Hodde JP.* Incontinence rates after cutting seton treatment for anal fistula. Colorectal Dis. 2009; 11(6):564–71.
38. *Mitalas LE, van Wijk JJ, Gosselink MP, Doornebosch P, Zimmerman DDE, Schouten WR.* Seton drainage prior to transanal advancement flap repair: useful or not? Int J Colorectal Dis. 2010;25(12):1499–502.
39. *Hong KD, Kang S, Kalaskar S, Wexner SD.* Ligation of intersphincteric fistula tract (LIFT) to treat anal fistula: systematic review and meta-analysis. Tech Coloproctol. 2014;18(8): 685–91.
40. *Giamundo P, Esercizio L, Geraci M, Tibaldi L, Valente M.* Fistula-tract Laser Closure (FiLaC™): long-term results and new operative strategies. Tech Coloproctol. 2015;19(8):449–53.
41. *Ommer A, Herold A, Joos A, Schmidt C, Weyand G, Bussen D.* Gore BioA Fistula Plug in the treatment of high anal fistulas--initial results from a German multicenter-study. Ger Med Sci. 2012;10:Doc13.

42. *McGee MF, Champagne BJ, Stulberg JJ, Reynolds H, Marderstein E, Delaney CP.* Tract Length Predicts Successful Closure With Anal Fistula Plug in Cryptoglandular Fistulas. Dis Colon Rectum. 2010;53(8):1116–20.
43. *Meinero P, Mori L.* Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): a novel sphincter-saving procedure for treating complex anal fistulas. Tech Coloproctol. 2011;15(4):417–22.
44. *Zelić M, Karlović D, Kršul D, Bačić Đ, Warusavitarne J.* Video-Assisted Anal Fistula Treatment for Treatment of Complex Cryptoglandular Anal Fistulas with 2 Years Follow-Up Period: Our Experience. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2020;30(12):1329–33.
45. *Rojanasakul A.* LIFT procedure: a simplified technique for fistula-in-ano. Tech Coloproctol. 2009;13(3):237–40.
46. *Lara FJP, Serrano AM, Moreno JU, Carmona JH, Marquez MF, Pérez LR i sur.* Platelet-Rich Fibrin Sealant as a Treatment for Complex Perianal Fistulas: A Multicentre Study. J Gastrointest Surg. 2015;19(2):360–8.
47. *Balciscueta Z, Uribe N, Balciscueta I, Andreu-Ballester JC, García-Granero E.* Rectal advancement flap for the treatment of complex cryptoglandular anal fistulas: a systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 2017;32(5):599–609.
48. *Ozuner G, Hull TL, Cartmill J, Fazio VW.* Long-term analysis of the use of transanal rectal advancement flaps for complicated anorectal/vaginal fistulas. Dis Colon Rectum. 1996;39 (1):10–4.
49. *Kršul D, Karlović D, Bačić Đ, Zelić M.* Sphincter Preserving Techniques in Anal Fistula Treatment. U: Current Topics in Colorectal Surgery. IntechOpen; 2021:33–44.
50. *Karlović D, Kršul D, Bačić Đ, Zelić M.* Video-assisted anal fistula treatment in combination with ligation of the intersphincteric fistula tract in the treatment of complex transsphincteric fistulas – a video vignette. Colorectal Dis. 2020;22 (9):1204–5.
51. *Zhong Q, Yuan Z, Ma T, Wang H, Qin Q, Chu L i sur.* Restorative resection of radiation rectovaginal fistula can better relieve anorectal symptoms than colostomy only. World J Surg Oncol. 2017;15(1):37.
52. *Galandiuk S, Kimberling J, Al-Mishlab TG, Stromberg AJ.* Perianal Crohn Disease: predictors of need for permanent diversion. Ann Surg. 2005;241(5):796–802.
53. *Gu J, Valente MA, Remzi FH, Stocchi L.* Factors affecting the fate of faecal diversion in patients with perianal Crohn's disease. Colorectal Dis. 2015;17(1):66–72.
54. *Löffler T, Welsch T, Mühl S, Hinz U, Schmidt J, Kienle P.* Long-term success rate after surgical treatment of anorectal and rectovaginal fistulas in Crohn's disease. Int J Colorectal Dis. 2009;24(5):521–6.
55. *Sauk J, Nguyen D, Yajnik V, Khalili H, Konijeti G, Hodin R i sur.* Natural History of Perianal Crohn's Disease After Fecal Diversion. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(12):2260–5.
56. *Beaty J, Shashidharan M.* Anal Fissure. Clin Colon Rectal Surg. 2016;29(01):030–7.
57. *Hananel N, Gordon PH.* Re-examination of clinical manifestations and response to therapy of fissure-in-ano. Dis Colon Rectum. 1997;40(2):229–33.
58. *Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJA.* Relationship between anal pressure and anodermal blood flow. Dis Colon Rectum. 1994;37(7):664–9.
59. *Gibbons CP, Read NW.* Anal hypertonia in fissures: Cause or effect? Br J Surg. 2005;73(6):443–5.
60. *Klosterhalfen B, Vogel P, Rixen H, Mittermayer C.* Topography of the inferior rectal artery. Dis Colon Rectum. 1989;32(1): 43–52.
61. *Sajid MS, Whitehouse PA, Sains P, Baig MK.* Systematic review of the use of topical diltiazem compared with glyceryl-trinitrate for the nonoperative management of chronic anal fissure. Colorectal Dis. 2013;15(1):19–26.
62. *Jensen SL.* Treatment of first episodes of acute anal fissure: prospective randomised study of lignocaine ointment versus hydrocortisone ointment or warm sitz baths plus bran. Brit Med J. 1986;292(6529):1167–9.
63. *Gupta PJ.* Randomized, controlled study comparing sitz-bath and no-sitz-bath treatments in patients with acute anal fissures. ANZ J Surg. 2006;76(8):718–21.
64. *Shub HA, Salvati EP, Rubin RJ.* Conservative treatment of anal fissure. Dis Colon Rectum. 1978;21(8):582–3.
65. *Jensen SL.* Maintenance Therapy with Unprocessed Bran in the Prevention of Acute Anal Fissure Recurrence. J R Soc Med. 1987;80(5):296–8.
66. *Nelson RL, Thomas K, Morgan J, Jones A.* Non surgical therapy for anal fissure. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2012(2): CD003431.
67. *Boland PA, Kelly ME, Donlon NE, Bolger JC, Larkin JO, Mehigan BJ i sur.* Management options for chronic anal fissure: a systematic review of randomised controlled trials. Int J Colorectal Dis. 2020;35(10):1807–15.
68. *Berry SM, Barish CF, Bhandari R, Clark G, Collins G V, Howell J i sur.* Nitroglycerin 0.4% ointment vs placebo in the treatment of pain resulting from chronic anal fissure: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. BMC Gastroenterol. 2013;13(1):106.
69. *Nelson RL, Manuel D, Gumienny C, Spencer B, Patel K, Schmitt K i sur.* A systematic review and meta-analysis of the treatment of anal fissure. Tech Coloproctol. 2017;21(8):605–25.
70. *Bielecki K, Kolodziejczak M.* A prospective randomized trial of diltiazem and glyceryltrinitrate ointment in the treatment of chronic anal fissure. Colorectal Dis. 2003;5(3):256–7.
71. *Kocher HM, Steward M, Leather AJM, Cullen PT.* Randomized clinical trial assessing the side-effects of glyceryl trinitrate and diltiazem hydrochloride in the treatment of chronic anal fissure. Br J Surg. 2002;89(4):413–7.
72. *Perrotti P, Bove A, Antropoli C, Molino D, Antropoli M, Balzano A i sur.* Topical Nifedipine With Lidocaine Ointment vs. Active Control for Treatment of Chronic Anal Fissure. Dis Colon Rectum. 2002;45(11):1468–75.
73. *Sanei B, Mahmoodieh M, Masoudpour H.* Comparison of Topical Glyceryl Trinitrate with Diltiazem Ointment for the Treatment of Chronic Anal Fissure: a Randomized Clinical Trial. Acta Chir Belg. 2009;109(6):727–30.
74. *Pardhan A, Azami R, Mazahir S, Murtaza G.* Diltiazem vs. glyceryl tri-nitrate for symptomatic relief in anal fissure: a randomised clnical study. J Pak Med Assoc. 2014;64(5): 510–3.
75. *Sahebally SM, Ahmed K, Cerneveciute R, Iqbal A, Walsh SR, Joyce MR.* Oral versus topical calcium channel blockers for chronic anal fissure-a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Surg. 2017;44:87–93.
76. *Serrera-Figallo MA, Ruiz-de-León-Hernández G, Torres-Lagares D, Castro-Araya A, Torres-Ferrerosa O, Hernández-Pacheco E i sur.* Use of Botulinum Toxin in Orofacial Clinical Practice. Toxins (Basel). 2020;12(2):112.

77. *Yiannakopoulou E.* Botulinum toxin and anal fissure: Efficacy and safety systematic review. Int J Colorectal Dis. 2012;27 (1):1–9.
78. *Amorim H, Santoalha J, Cadilha R, Festas MJ, Barbosa P, Gomes A.* Botulinum toxin improves pain in chronic anal fissure. Porto Biomed J. 2017;2(6):273–6.
79. *Bibi S, Zutshi M, Gurland B, Hull T.* Is Botox for anal pain an effective treatment option? Postgrad Med. 2016;128(1):41–5.
80. *Berkel AEM, Rosman C, Koop R, van Duijvendijk P, van der Palen J, Klaase JM.* Isosorbide dinitrate ointment *vs* botulinum toxin A (Dysport®) as the primary treatment for chronic anal fissure: a randomized multicentre study. Colorectal Dis. 2014;16(10):O360–6.
81. *Lysy J, Israeli E, Levy S, Rozentzweig G, Strauss-Liviatan N, Goldin E.* Long-Term Results of "Chemical Sphincterotomy" for Chronic Anal Fissure: A Prospective Study. Dis Colon Rectum. 2006;49(6):858–64.
82. *Wald A, Bharucha AE, Cosman BC, Whitehead WE.* ACG Clinical Guideline: Management of Benign Anorectal Disorders. Am J Gastroenterol. 2014;109(8):1141–57.
83. *Arroyo A, Pérez F, Serrano P, Candela F, Lacueva J, Calpena R.* Surgical versus chemical (botulinum toxin) sphincterotomy for chronic anal fissure: Long-term results of a prospective randomized clinical and manometric study. Am J Surg. 2005;189(4):429–34.
84. *Emile SH, Elgendy H, Elfeki H, Magdy A, Abdelmawla AA, Abdelnaby M i sur.* Does the duration of symptoms of anal fissure impact its response to conservative treatment? A prospective cohort study. Int J Surg. 2017;44:64–70.
85. *Ebinger SM, Hardt J, Warschkow R, Schmied BM, Herold A, Post S i sur.* Operative and medical treatment of chronic anal fissures-a review and network meta-analysis of randomized controlled trials. J Gastroenterol. 2017;52(6):663–76.
86. *Garg P, Garg M, Menon GR.* Long-term continence disturbance after lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: a systematic review and meta-analysis. Colorectal Dis. 2013;15(3):e104–17.
87. *Kortbeek JB, Langevin JM, Khoo REH, Heine JA.* Chronic fissure-in-ano. Dis Colon Rectum. 1992;35(9):835–7.
88. *Nelson RL.* Operative procedures for fissure in ano. U: Nelson RL, ur. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2005.
89. *Arroyo A, Pérez F, Serrano P, Candela F, Calpena R.* Open versus closed lateral sphincterotomy performed as an outpatient procedure under local anesthesia for chronic anal fissure: Prospective randomized study of clinical and manometric longterm results1. J Am Coll Surg. 2004;199(3):361–7.
90. *Menteş BB, Ege B, Leventoglu S, Oguz M, Karadag A.* Extent of Lateral Internal Sphincterotomy: Up to the Dentate Line or Up to the Fissure Apex? Dis Colon Rectum. 2005;48(2): 365–70.
91. *Elsebae MMA.* A Study of Fecal Incontinence in Patients with Chronic Anal Fissure: Prospective, Randomized, Controlled Trial of the Extent of Internal Anal Sphincter Division During Lateral Sphincterotomy. World J Surg. 2007;31(10):2052–7.
92. *Ho KS, Ho YH.* Randomized clinical trial comparing oral nifedipine with lateral anal sphincterotomy and tailored sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure. Br J Surg. 2005;92(4):403–8.
93. *Schornagel IL, Witvliet M, Engel AF.* Five-year results of fissurectomy for chronic anal fissure : low recurrence rate and minimal effect on continence. Colorectal Dis. 2012;14(8): 997–1000.
94. *Vershenya S, Klotz J, Joos A, Bussen D, Herold A.* Combined approach in the treatment of chronic anal fissures. Updates Surg. 2015;67(1):83–9.
95. *Zeitoun JD, Blanchard P, Fathallah N, Benfredj P, Lemarchand N, de Parades V.* Long-term Outcome of a Fissurectomy: A Prospective Single-Arm Study of 50 Operations out of 349 Initial Patients. Ann Coloproctol. 2018;34(2):83–7.
96. *Hancke E, Suchan K, Voelke K.* Anocutaneous advancement flap provides a quicker cure than fissurectomy in surgical treatment for chronic anal fissure – a retrospective, observational study. Langenbecks Arch Surg. 2021;406(8):2861–7.
97. *Patti R, Famà F, Barrera T, Migliore G, Di Vita G.* Fissurectomy and anal advancement flap for anterior chronic anal fissure without hypertonia of the internal anal sphincter in females. Colorectal Dis. 2010;12(11):1127–30.
98. *Nyam DCNK, Wilson RG, Stewart KJ, Farouk R, Bartolo DCC.* Island advancement flaps in the management of anal fissures. Br J Surg. 2005;82(3):326–8.
99. *Patel SD, Oxenham T, Praveen BV.* Medium-term results of anal advancement flap compared with lateral sphincterotomy for the treatment of anal fissure. Int J Colorectal Dis. 2011;26(9):1211–4.
100. *Cross KLR, Massey EJD, Fowler AL, Monson JRT.* The Management of Anal Fissure: ACPGBI Position Statement. Colorectal Dis. 2008;10:1–7.
101. *D'Ugo S, Stasi E, Gaspari AL, Sileri P.* Hemorrhoids and anal fissures in inflammatory bowel disease. Minerva Gastroenterol Dietol. 2015;61(4):223–33.
102. *Wolkomir AF, Luchtefeld MA.* Surgery for symptomatic hemorrhoids and anal fissures in Crohn's disease. Dis Colon Rectum. 1993;36(6):545–7.
103. *Sweeney JL, Ritchie JK, Nicholls RJ.* Anal fissure in Crohn's disease. Br J Surg. 2005;75(1):56–7.
104. *Madoff RD, Fleshman JW.* AGA technical review on the diagnosis and care of patients with anal fissure. Gastroenterology. 2003;124(1):235–45.
105. *Bove A, Balzano A, Perrotti P, Antropoli C, Lombardi G, Pucciani F.* Different anal pressure profiles in patients with anal fissure. Tech Coloproctol. 2004;8(3):151–7.
106. *Corby H, Donnelly VS, O'Herlihy C, O'Connell PR.* Anal canal pressures are low in women with postpartum anal fissure. Br J Surg. 1997;84(1):86–8.
107. *Stelzner F, Staubesand J, Machleidt H.* [The corpus cavernosum recti--basis of internal hemorrhoids]. Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir. 1962;299:302–12.
108. *Loder PB, Kamm MA, Nicholls RJ, Phillips RKS.* Haemorrhoids: Pathology, pathophysiology and aetiology. Br J Surg. 2005;81(7):946–54.
109. *Thomson WHF.* The nature of haemorrhoids. Br J Surg. 2005;62(7):542–52.
110. *Banov L, Knoepp LF, Erdman LH, Alia RT.* Management of hemorrhoidal disease. J S C Med Assoc. 1985;81(7): 398–401.
111. *Siminoff LA, Rogers HL, Harris-Haywood S.* Missed Opportunities for the Diagnosis of Colorectal Cancer. Biomed Res Int. 2015;2015:1–9.
112. *Rex DK, Boland RC, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T i sur.* Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Am J Gastroenterol. 2017;112(7):1016–30.

113. *McGill C, III V, Devareddy L.* Ten-Year Trends in Fiber and Whole Grain Intakes and Food Sources for the United States Population: National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2010. Nutrients. 2015;7(2):1119–30.
114. *Alonso-Coello P, Mills E, Heels-Ansdell D, Lopez-Yarto M, Zhou Q, Johanson JF i sur.* Fiber for the Treatment of Hemorrhoids Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol. 2006;101(1):181–8.
115. *Corman ML.* Haemorrhoids. U: Colon and rectal surgery. 5th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004.
116. *Alonso-Coello P, Zhou Q, Martinez-Zapata MJ, Mills E, Heels-Ansdell D, Johanson JF i sur.* Meta-analysis of flavonoids for the treatment of haemorrhoids. Br J Surg. 2006; 93(8):909–20.
117. *MacRae HM, McLeod RS.* Comparison of hemorrhoidal treatments: a meta-analysis. Can J Surg. 1997;40(1):14–7.
118. *Iyer VS, Shrier I, Gordon PH.* Long-Term Outcome of Rubber Band Ligation for Symptomatic Primary and Recurrent Internal Hemorrhoids. Dis Colon Rectum. 2004;47(9): 1364–70.
119. *Ahmad A, Kant R, Gupta A.* Comparative Analysis of Doppler Guided Hemorrhoidal Artery Ligation (DG-HAL) & Infrared Coagulation (IRC) in Management of Hemorrhoids. Indian J Surg. 2013;75(4):274–7.
120. *Moser KH, Mosch C, Walgenbach M, Bussen DG, Kirsch J, Joos AK i sur.* Efficacy and safety of sclerotherapy with polidocanol foam in comparison with fluid sclerosant in the treatment of first-grade haemorrhoidal disease: a randomised, controlled, single-blind, multicentre trial. Int J Colorectal Dis. 2013;28(10):1439–47.
121. *Nakeeb AM El, Fikry AA, Omar WH, Fouda EM, Metwally TA El, Ghazy HE i sur.* Rubber band ligation for 750 cases of symptomatic hemorrhoids out of 2200 cases. World J Gastroenterol. 2008;14(42):6525.
122. *Wechter DG, Luna GK.* An unusual complication of rubber band ligation of hemorrhoids. Dis Colon Rectum. 1987;30 (2):137–40.
123. *Guy RJ, Seow-Choen F.* Septic complications after treatment of haemorrhoids. Br J Surg. 2003;90(2):147–56.
124. *Adami B, Eckardt VF, Suermann BR, Karbach U, Ewe K.* Bacteremia after proctoscopy and hemorrhoidal injection sclerotherapy. Dis Colon Rectum. 1981;24(5):373–4.
125. *Albuquerque A.* Rubber band ligation of hemorrhoids: A guide for complications. World J Gastrointest Surg. 2016;8 (9):614.
126. *McCloud JM, Jameson JS, Scott AND.* Life-threatening sepsis following treatment for haemorrhoids: a systematic review. Colorectal Dis. 2006;8(9):748–55.
127. *Chau NG, Bhatia S, Raman M.* Pylephlebitis and Pyogenic Liver Abscesses: A Complication of Hemorrhoidal Banding. Can J Gastroenterol. 2007;21(9):601–3.
128. *Tejirian T, Abbas MA.* Bacterial Endocarditis Following Rubber Band Ligation in a Patient with a Ventricular Septal Defect: Report of a Case and Guideline Analysis. Dis Colon Rectum. 2006;49(12):1931–3.
129. *Davis BR, Lee-Kong SA, Migaly J, Feingold DL, Steele SR.* The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Hemorrhoids. Dis Colon Rectum. 2018;61(3):284–92.
130. *You SY, Kim SH, Chung CS, Lee DK.* Open VS. Closed Hemorrhoidectomy. Dis Colon Rectum. 2005;48(1):108–13.
131. *Bhatti MI, Sajid MS, Baig MK.* Milligan–Morgan (Open) Versus Ferguson Haemorrhoidectomy (Closed): A Systematic Review and Meta-Analysis of Published Randomized, Controlled Trials. World J Surg. 2016;40(6):1509–19.
132. *Gençosmanoğlu R, Şad O, Koç D, İnceoğlu R.* Hemorrhoidectomy: Open or Closed Technique? Dis Colon Rectum. 2002;45(1):70–5.
133. *Tol RR, Kleijnen J, Watson AJM, Jongen J, Altomare DF, Qvist N i sur.* European Society of ColoProctology: guideline for haemorrhoidal disease. Colorectal Dis. 2020;22(6): 650–62.
134. *Abramowitz L, Batallan A.* Épidémiologie des lésions anales (fissure et thrombose hémorroïdaire externe) pendant la grossesse et le post-partum. Gynecol Obstet Fertil. 2003;31 (6):546–9.
135. *Shirah BH, Shirah HA, Fallata AH, Alobidy SN, Hawsawi MM Al.* Hemorrhoids during pregnancy: Sitz bath vs. ano-rectal cream: A comparative prospective study of two conservative treatment protocols. Women Birth. 2018;31 (4):e272–7.
136. *Rao SSC, Qureshi WA, Yan Y, Johnson DA.* Constipation, Hemorrhoids, and Anorectal Disorders in Pregnancy. Am J Gastroenterol. 2022;117(10S):16–25.
137. *Saleeby RG, Rosen L, Stasik JJ, Riether RD, Sheets J, Khubchandani IT.* Hemorrhoidectomy during pregnancy. Dis Colon Rectum. 1991;34(3):260–1.
138. *Nelson RS, Thorson AG.* Risk of bleeding following hemorrhoidal banding in patients on antithrombotic therapy. Gastroenterol Clin Biol. 2009;33(6–7):463–5.
139. *Beeckman D, Verhaeghe S, Defloor T, Schoonhoven L, Vanderwee K.* A 3-in-1 perineal care washcloth impregnated with dimethicone 3% versus water and pH neutral soap to prevent and treat incontinence-associated dermatitis: a randomized, controlled clinical trial. J Wound Ostomy Continence Nurs. 2011;38(6):627–34.

Liječ Vjesn 2024;146:91–102
https://doi.org/10.26800/LV-146-3-4-2

Smjernice | Guidelines

Postupnik za procjenu i liječenje gastroezofagealne refluksne bolesti u dječjoj dobi – smjernice Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora

Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux disease in children – Recommendations of the Croatian Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition of the Croatian Medical Association

Oleg Jadrešin[1]✉, Ranka Despot[2], Iva Hojsak[1,3,4], Sanja Kolaček[1,3], Vlatka Konjik[4,5], Zrinjka Mišak[1,3], Ana Močić Pavić[1], Goran Palčevski[6,7], Barbara Perše[8], Irena Senečić-Čala[3,9], Duška Tješić-Drinković[3,9], Jurica Vuković[3,9], Orjena Žaja[8,10,11]

[1] Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb
[2] Zavod za nefrologiju i gastroenterologiju, Klinika za dječje bolesti, KBC Split, Split
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[4] Medicinski fakultet u Osijeku, Sveučilište J. J. Strossmayera, Osijek
[5] Odjel za dječju gastroenterologiju, hepatologiju, pulmologiju, alergologiju i imunologiju, Klinika za pedijatriju, KBC Osijek, Osijek
[6] Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju, nefrologiju, endokrinologiju i bolesti metabolizma, Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka, Rijeka
[7] Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
[8] Pedijatrijski odjel za gastroenterologiju, hepatologiju i poremećaje prehrane, Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[9] Zavod za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu s transplantacijom, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Zagreb
[10] Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[11] Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Deskriptori
GASTROEZOFAGEALNI REFLUKS – dijagnoza, komplikacije, liječenje; Ph-METRIJA JEDNJAKA – metode; ELEKTRIČNA IMPEDANCIJA; ENDOSKOPIJA PROBAVNOG TRAKTA – metode; EZOFAGITIS – dijagnoza, liječenje; INHIBITORI PROTONSKE PUMPE – terapijska uporaba; ANTAGONNISTI H2-RECEPTORA – terapijska uporaba; BAKLOFEN – terapijska uporaba; DJECA; POSTUPNICI; SMJERNICE; HRVATSKA

SAŽETAK. Gastroezofagealni refluks predstavlja vraćanje sadržaja želuca u jednjak, ponekad praćeno regurgitacijom i/ili povraćanjem. Refluks je patološki ako dovodi do značajnih (zabrinjavajućih) simptoma i/ili komplikacija (gastroezofagealna refluksna bolest, GERB). Simptomi refluksne bolesti nisu specifični, ovise o dobi djeteta i povezanost s refluksom je ponekad teško dokazati. U svakog djeteta sa simptomima refluksne bolesti i upozoravajućim znacima trebalo bi obradom isključiti mogući drugi uzrok tegoba. Višekanalna intraluminalna impedancija jednjaka koristi se u određivanju korelacije simptoma s refluksnim događajima, procjene učinkovitosti antisekretorne terapije i razlikovanja ne-erozivne refluksne bolesti, hipersenzitivnog jednjaka i funkcijske žgaravice. Pasaža probavnog sustava i ultrazvuk abdomena koriste se u isključivanju anatomskih anomalija. Ezofagogastroduodenoskopija s biopsijama sluznice glavna je pretraga za procjenu komplikacija refluksne bolesti i isključivanja druge bolesti sluznice gornjeg dijela probavnog sustava, a manometrija jednjaka u slučaju sumnje u poremećaj motiliteta. Pokusna primjena inhibitora protonske pumpe (IPP) tijekom 4 – 8 tjedana moguća je u djece s tipičnim simptomima refluksne bolesti (žgaravica, retrosternalna ili epigastrična bol), ali se ne preporučuje u dojenčadi i djece s ekstraezofagealnim simptomima. Nefarmakološko liječenje refluksne bolesti uključuje zagušćivanje obroka, položajne mjere, modifikaciju volumena i učestalosti obroka i primjenu ekstenzivnog hidrolizata tijekom 2 – 4 tjedna u dojenčadi koja su na prehrani dojenačkim mliječnim pripravkom. Antacide/alginate ne bi trebalo koristiti za kronično liječenje dojenčadi i djece s refluksnom bolesti. Inhibitori protonske pumpe preporučuju se kao prva linija terapija erozivnog ezofagitisa povezanog s refluksom, a inhibitori H_2-receptora u slučaju njihove nedostupnosti ili kontraindikacije za njihovu primjenu. Isključenje drugih uzroka tegoba preporučuje se u djece koja ne reagiraju na optimalnu terapiju tijekom 4 – 8 tjedana. Terapiju baklofenom trebalo bi razmotriti prije kirurškog liječenja nakon neuspjele primjene drugih farmakoloških mjera. Antirefluksnu operaciju (uključujući fundoplikaciju) trebalo bi razmotriti u djece sa životno ugrožavajućim komplikacijama refluksne bolesti nakon neuspjeha farmakološkog liječenja, refraktornim simptomima i u slučaju neophodne dugotrajne farmakoterapije GERB-a.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Mr. sc. Oleg Jadrešin, https://orcid.org/0000-0003-1142-0986, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb, e-pošta: oleg.jadresin@gmail.com
Primljeno 31. siječnja 2024., prihvaćeno 25. ožujka 2024.

Descriptors
GASTROESOPHAGEAL REFLUX – complications, diagnosis, therapy; ESOPHAGEAL Ph MONITORING – methods; ELECTRIC IMPEDANCE; ENDOSCOPY, DIGESTIVE SYSTEM – methods; ESOPHAGITIS – diagnosis, therapy; PROTON PUMP INHIBITORS- therapeutic use; HISTAMINE H2 ANTAGONISTS – therapeutic use; BACLOFEN – therapeutic use; CHILD; ALGORITHMS; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SUMMARY. Gastroesophageal reflux is defined as the passage of gastric contents into the esophagus with or without regurgitation and/or vomiting. Reflux is pathologic when it leads to troublesome symptoms and/or complications (gastroesophageal reflux disease, GERD). Symptoms of GERD are unspecific, age-dependent and sometimes difficult to relate to reflux. Each child with alarm symptoms should be evaluated further to identify a possible disease that may mimic reflux symptoms. Multichannel intraluminal impedance is used to correlate troublesome symptoms with acid and non-acid events, determine the efficacy of acid suppression therapy and differentiate non-erosive reflux disease, hypersensitive esophagus and functional heartburn. Esophagogastroduodenoscopy with biopsies is recommended to assess complications of GERD and if mucosal disease is suspected. Esophageal manometry is indicated when a motility disorder is suspected. Barium contrast studies and ultrasonography are used to exclude anatomical abnormalities. Four to eight week trial of proton pump inhibitors for typical symptoms (heartburn, retrosternal or epigastric pain) may be used as a diagnostic test, except in infants and children with extraesophageal symptoms. Non-pharmacological treatment includes thickened feedings, positional therapy, modification of feeding volumes and frequency and a 2 – 4 week trial of extensively hydrolyzed formula in infants. Antacids/alginates should not be used for chronic treatment of GERD. Proton pump inhibitors are preferred as the first-line treatment of reflux-related erosive esophagitis or, if they are not available or contraindicated, antagonists of histamine-2 receptors. Exclusion of alternative causes of symptoms in infants and children not responding to 4 – 8 weeks of optimal medical therapy is recommended. Baclofen should be considered prior to surgery in children in whom other pharmacological treatments have failed. Antireflux surgery, including fundoplication, should be considered in children with life threatening complications of GERD after failure of optimal medical treatment, refractory symptoms and need for chronic pharmacotherapy.

Gastroezofagealni refluks (GER) i gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) čest su problem svakodnevne pedijatrijske prakse. Iako se u većine radi o fiziološkoj pojavi, u jednog dijela djece refluks je patološki i dovodi do refluksne bolesti. S druge strane, brojna stanja u dječjoj dobi mogu oponašati kliničku sliku refluksne bolesti i na temelju anamneze i kliničkog pregleda potrebno je procijeniti potrebu dodatne dijagnostičke obrade u svakog djeteta.[1–4] Stoga je na temelju smjernica Sjevernoameričkog i Europskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (NASPGHAN/ESPGHAN) Hrvatsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (HDPGHP) donijelo smjernice za procjenu i liječenje gastroezofagealne refluksne bolesti koje bi trebale liječniku praktičaru pomoći u pristupu djetetu sa simptomima refluksne bolesti.[1,4,5]

Metode

Tijekom izrade smjernica provedeno je pretraživanje relevantne znanstvene literature – smjernica svjetskih pedijatrijskih gastroenterološkihdruštava, sistematskih preglednih radova, metaanaliza i pojedinačnih znanstvenih i stručnih radova, zaključno s prosincem 2023. godine. Nakon toga je Upravni odbor HDPGHP-a pristupio izradi vlastitih smjernica. Tijekom komunikacije i virtualnih sastanaka članovi Upravnog odbora raspravili su moguće nedoumice i potom jednoglasno prihvatili hrvatske smjernice. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta.

Definicija, epidemiologija i mehanizam nastanka refluksne bolesti

Gastroezofagealni refluks predstavlja vraćanje sadržaja želuca u jednjak koje može biti praćeno regurgitacijom i/ili povraćanjem. Refluks se smatra patološkim i označava gastroezofagealnom refluksnom bolešću ako dovodi do značajnih (zabrinjavajućih) simptoma i/ili komplikacija, poput ezofagitisa ili striktura jednjaka. Prolazne relaksacije donjega ezofagealnog sfinktera nevezane uz gutanje (engl. *transient lower esophageal sphincter relaxations*, TLESRs) glavni su mehanizam nastanka refluksa u djece i odraslih, a manji je dio refluksnih epizoda posljedica nemogućnosti porasta tlaka donjeg sfinktera tijekom naglog porasta intraabdominalnog tlaka ili kronično sniženog tlaka donjeg sfinktera.[1–4] Promijenjena anatomija antirefluksne barijere (dojenčad, osobe s hijatalnom hernijom) i nemogućnost adekvatne neutralizacije i odstranjivanja refluksata iz jednjaka (ležeći položaj, smanjena salivacija i sekrecija iz jednjaka, poremećaji motiliteta jednjaka) povećavaju rizik refluksne bolesti. Usporeno pražnjenje želuca ili gastropareza, često prolazna nakon virusnih infekcija, može uzrokovati postprandijalni refluks zbog distenzije želuca koja stimulira relaksaciju donjeg sfinktera jednjaka. Poremećaj zaštitnih mehanizama sluznice jednjaka (eozinofilni ezofagitis, druge upalne bolesti jednjaka) može dovesti do promjene osjetljivosti sluznice na kiselinu i superponiranoga refluksnog ezofagitisa.[6]

Regurgitacija (vraćanje želučanog sadržaja do usne šupljine) i povraćanje (aktivno izbacivanje sadržaja iz gornjega probavnog sustava) najčešći su u dojenačkoj dobi, a vezani su uz više čimbenika (povećani kalorijski unos, usporeno pražnjenje želuca, smanjena rastezljivost fundusa želuca). Svakodnevno regurgitiranje hrane prisutno je u oko 50% djece u dobi do dva mjeseca, 60 – 70% djece u dobi od tri do četiri mjeseca, a u većine nestaje do dobi od dvanaest do četrnaest mjeseci. Simptomi refluksne bolesti javljaju se svakodnevno

u više od 10% djece u dobi nakon osamnaest mjeseci, a u četvrtine djece jednom tjedno.[7–10]

GERB je čest u djece s astmom, ali se recidivirajuće aspiracijske pneumonije u pravilu javljaju u djece s neurološkim poremećajima i orofaringealnom disfunkcijom. Teži oblici refluksne bolesti danas se uglavnom susreću u djece s kroničnim respiracijskim bolestima (cistična fibroza), neurološkim bolestima, nekim genetskim sindromima (sindrom Down, sindrom Cornelia de Lange), nedonoščadi i nakon operacijske korekcije atrezije jednjaka. Preuhranjena i pretila djeca imaju povećan rizik javljanja refluksne bolesti.[1,4]

Klinička slika i diferencijalna dijagnoza

Simptomi refluksne bolesti nisu specifični, razlikuju se ovisno o dobi djeteta i stoga je ponekad teško dokazati jasnu povezanost s refluksom.[1–3] Refluksne epizode povremeno mogu izazvati povraćanje, vjerojatno stimulacijom faringealnih senzornih aferentnih živaca. Ruminacija označava nevoljnu regurgitaciju hrane s ponovnim gutanjem koja se može javiti u dojenčadi s refluksom, a ruminacijski je sindrom poseban klinički entitet s regurgitiranjem hrane i ponovnim gutanjem unutar nekoliko minuta od obroka zbog voljne kontrakcije abdominalnih mišića, najčešći u djece s psihomotornim/kognitivnim odstupanjem i emocionalnim poremećajima. Rijetko se u dojenčadi i male djece mogu javiti stereotipni pokreti izvijanja prema natrag i zamijeniti s atipičnim konvulzijama ili distonijom (Sandiferov sindrom).[1,4] U starije djece (uglavnom nakon osme godine) i adolescenata javljaju se simptomi koji se opisuju u odraslih osoba, poput žgaravice i osjećaja regurgitacije hrane.[1,4,11,12]

Simptomi i znakovi koji mogu biti povezani s refluksnom bolešću dojenčadi i djece jesu:

1. opći: iritabilnost, nenapredovanje tjelesne mase, odbijanje obroka, distoni pokreti vrata (Sandiferov sindrom), dentalne erozije, anemija;
2. gastrointestinalni: ponavljana regurgitacija s povraćanjem ili bez njega, žgaravica ili bol u prsištu, epigastrična bol, hematemeza, disfagija/odinofagija, ezofagitis, striktura jednjaka, Barrettov jednjak;
3. simptomi dišnog puta: sipnja („*wheezing*“), stridor, kašalj, promuklost, apneja, kratki prolazni neobjašnjeni događaji (engl. *brief resolved unexplained events*), astma, ponavljane pneumonije povezane s aspiracijom, ponavljajuće upale srednjeg uha.[1,4,13,14]

Iritabilnost kao jedini simptom malo je vjerojatna manifestacija refluksne bolesti u dojenčadi.[1,4]

Anamneza i klinički nalaz bitni su za razlikovanje refluksa i refluksne bolesti, prepoznavanje mogućih komplikacija i isključivanje drugih bolesti koje se mogu manifestirati sličnom simptomatologijom.[4]

Upozoravajući simptomi i znakovi (tzv. „crvene zastavice“, engl. *red flags*) koji upućuju na drugi uzrok tegoba jesu:

1. opći: gubitak tjelesne mase, letargija, vrućica, izrazita iritabilnost/bol, dizurija, početak regurgitacije/povraćanja nakon šestog mjeseca života ili perzistiranje tegoba nakon dobi od dvanaest do osamnaest mjeseci;
2. neurološki: izbočena fontanela, ubrzani rast opsega glave, cerebralni napadi, makrocefalija/mikrocefalija;
3. gastrointestinalni: perzistirajuće/progresivno povraćanje u luku, noćno povraćanje, povraćanje bilijarnog sadržaja, hematemeza, kronični proljev, pojava svježe krvi u stolici, abdominalna distenzija.[1,4]

Diferencijalna dijagnoza refluksne bolesti u djece je vrlo široka, razlikuje se ovisno o dobi i uključuje brojna stanja s povraćanjem, odnosno dispepsijom kao vodećim simptomom (tablica 1).

Dijagnostički pristup dojenčetu s učestalim regurgitiranjem/povraćanjem

U dojenačkoj dobi detaljna anamneza i klinički pregled s posebnim osvrtom na upozoravajuće simptome i znakove najčešće su dovoljni za postavljanje kliničke dijagnoze nekompliciranog dojenačkog refluksa. Anamneza bi trebala uključiti podatke o tehnikama hranjenja (trajanje i volumen obroka, način pripreme obroka ako se radi o adaptiranom mliječnom pripravku), tipu regurgitacije/povraćanja (dnevno/noćno, vremenska povezanost s obrokom, povraćeni sadržaj), kao i somatskom i neurološkom razvoju djeteta.[4,10,15,16] Fiziološki dojenački refluks rijetko počinje prije navršenog prvog tjedna ili nakon šestog mjeseca.[4] Postojanje upozoravajućih znakova upućuje na potrebu dijagnostičke obrade. Roditelji dojenčadi s izraženim simptomima intenzivnog plača i izvijanja koja uredno napreduju često traže uvođenje antirefluksne terapije, odnosno dijagnostičku obradu. Unatoč tomu, smatra se kako u odsutnosti upozoravajućih simptoma/znakova dijagnostika i terapija (uključujući antisekretornu terapiju) nisu potrebne ako simptomi nemaju utjecaj na hranjenje, somatsko ili neurološko napredovanje.[1,4]

Početak simptoma nakon šestog mjeseca ili trajanje simptoma i nakon navršenih godinu dana upućuju na potrebu razmatranja drugog uzroka simptoma, a ne refluksne bolesti.[4]

Iako vrlo heterogene ekstraezofagealne simptome zabrinuti roditelji nerijetko pripisuju refluksu i razlog su dijagnostičke obrade, njihovu jasnu povezanost s gastroezofagealnim refluksom nije jednostavno dokazati.

Tablica 1. Diferencijalna dijagnoza gastroezofagealne refluksne bolesti u djece (modificirano prema ref. 4)
Table 1. Differential diagnosis of gastroesophageal reflux disease in children (modified according to ref. 4)

Gastrointestinalna opstrukcija: pilorostenoza, malrotacija s volvulusom, invaginacija, Hirschsprungova bolest, antralna/duodenalna membrana, strano tijelo, inkarcerirana hernija, sindrom gornje mezenterijske arterije / **Gastrointestinal obstruction:** pyloric stenosis, malrotation with volvulus, intussusception, Hirschsprung's disease, antral/duodenal web, foreign body, incarcerated hernia, superior mesenteric artery syndrome
Drugi gastrointestinalni poremećaji: ahalazija, gastropareza, gastroenteritis, peptička ulkusna bolest, eozinofilni ezofagitis, nutritivna alergija, kronična upalna bolest crijeva, pankreatitis, apendicitis / **Other gastrointestinal disorders:** achalasia, gastroparesis, gastroenteritis, peptic ulcer disease, eosinophilic esophagitis, food allergy, inflammatory bowel disease, pancreatitis, appendicitis
Neurološki poremećaji: hidrocefalus, subduralni hematom, intrakranijsko krvarenje/tumor / **Neurologic disorders:** hydrocephalus, subdural hematoma, intracranial hemorrhage/tumor
Metabolički/endokrinološki poremećaji: galaktozemija, nasljedna intolerancija fruktoze, poremećaji ciklusa ureje, organske acidemije, aminoacidopatije, poremećaji oksidacije masnih kiselina, kongenitalna adrenalna hiperplazija/adrenalna kriza / **Metabolic/endocrine disorders:** galaktosemia, hereditary fructose intolerance, urea cycle defects, organic acidemias, aminoacidopathies, fatty acid oxidation disorders, congenital adrenal hyperplasia/adrenal crisis
Infektivne bolesti: sepsa/meningitis, infekcija mokraćnog sustava, respiratorne infekcije, upala srednjeg uha, hepatitis / **Infectious diseases:** sepsis/meningitis, urinary tract infection, respiratory infections, middle ear infection, hepatitis
Ostala stanja: sindrom cikličkog povraćanja, bulimija nervoza, bulimičko-purgativni tip anoreksije nervoze, ruminacijski sindrom, bolesti bubrega, otrovanje olovom, vaskularni prsten, poremećaji autonomnih funkcija, zanemarivanje/zlostavljanje djeteta, pedijatrijski artificijelni poremećaj/artificijelni poremećaj po zastupniku / **Other conditions:** cyclic vomiting syndrome, bulimia nervosa, binge-eating/purging subtype of anorexia nervosa, rumination syndrome, renal disorders, lead poisinoning, vascular ring, autonomic dysfunction, child neglect/abuse, pediatric factitious disorder/factitious disorder by proxy

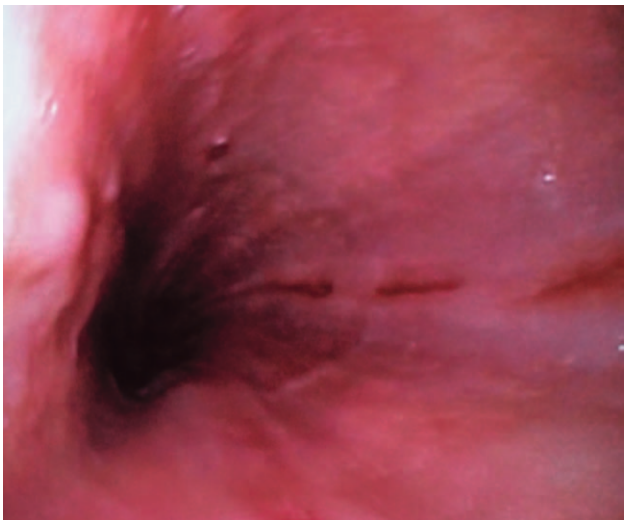
Dijagnostička obrada u djeteta sa simptomima refluksne bolesti

U većine djece anamneza i klinički status dovoljni su za postavljanje dijagnoze refluksne bolesti, odnosno prepoznavanje komplikacija. U dijela djece za potvrdu dijagnoze potrebno je učiniti jednu ili više dijagnostičkih pretraga koje će kvantificirati refluks, odnosno donijeti uvid u moguće promjene sluznice povezane s refluksnom bolešću. Cilj dijagnostičke obrade jest i isključenje stanja koja mogu imitirati refluksnu bolest i otkrivanje komplikacija refluksne bolesti. Dijagnostički testovi koje koristimo jesu laboratorijski testovi, višekanalna intraluminalna impedancija jednjaka, ezofagogastroduodenoskopija i druge pretrage, ovisno o simptomima.[4] Uloga i redoslijed pojedinih pretraga u dobi dojenčeta i starijeg djeteta navedeni su u tekstu i hodogramima koji slijede.

Pretragom pH-metrija jednjaka određuje se učestalost i trajanje epizoda kiselog refluksa tijekom 24 sata. Metoda koristi transnazalno postavljenu sondu u distalni dio jednjaka, na čijem se kraju nalazi mikroelektroda kojom se svakih četiri do osam sekundi mjeri intraezofagealna pH vrijednost. Gornja granica normale za refluksni indeks (dio ukupnog vremena tijekom kojega je pH vrijednost u distalnom jednjaku ispod 4) iznosi 11,7% u dojenčadi, 5,4% u djece između 1 i 9 godina i oko 6% u odraslih. Glavna ograničenja ove metode jesu nemogućnost detektiranja refluksa sadržaja pH vrijednosti iznad 4, što se odnosi na 45 – 89% refluksnih epizoda u djece, posebice ako se radi o ekstraezofagealnim simptomima. Stoga su indikacije za pH-metriju jednjaka znatno sužene i ograničene na situacije kada nije dostupna višekanalna intraluminalna impedancija:

1. korelacija simptoma s kiselim refluksnim epizodama;
2. razlikovanje neerozivne refluksne bolesti od drugih poremećaja sa sličnim simptomima (funkcijska žgaravica, hipersenzitivni jednjak);
3. postavljanje dijagnoze dentalnih erozija povezanih s kiselim refluksom;
4. procjena povezanosti refluksa s eozinofilnom infiltracijom sluznice jednjaka;
5. procjena učinkovitosti supresije kiseline u djece s perzistentnim simptomima ili u stanjima u kojima postoji visoki rizik pojave težih oblika refluksne bolesti (nakon operacijske korekcije atrezije jednjaka, cistična fibroza, neurološko oštećenje).[1,4]

Višekanalna intraluminalna impedancija (pH-MII) metoda je kojom se na temelju promjena otpora pri prolazu bolusa određuje ukupni refluks (kiseli: pH<4, slabo kiseli: pH 4 – 7 i nekiseli: pH>7, refluks zraka i tekućine), a uključuje i pH-metriju. Ovom metodom moguće je točno odrediti proksimalnu granicu refluksa i tako interpretirati neke respiracijske simptome, posebice one vezane uz larinks i ždrijelo. Na temelju mjerenja impedancije došlo se do spoznaje kako u dojenčadi, zbog puferskog učinka čestih mliječnih obroka, pH vrijednost u jednjaku tijekom refluksnih epizoda najčešće ne pada ispod 4.[4,10] Upravo se slabo kisele i nekisele refluksne epizode češće povezuju sa



Slika 1. Endoskopski nalaz u djeteta s refluksnom bolešću: erozivni ezofagitis (klasifikacija Los Angeles: B; više erozija koje su dulje od 5 mm, ali ne prelaze vrhove dvaju nabora sluznice)

Figure 1. Endoscopic finding of a child with reflux disease: erosive esophagitis (Los Angeles classification: B; more mucosal breaks more than 5 mm long that do not extend between the tops of two mucosal folds)



Slika 2. Endoskopski nalaz u djeteta s refluksnom bolešću: hijatalna hernija s područjima moguće metaplazije sluznice jednjaka koja se šire proksimalno

Figure 2. Endoscopic finding of a child with reflux disease: hiatal hernia with areas of possible metaplastic changes of esophageal mucosa that extend proximally

simptomima u dojenčadi, posebice ako su epizode većeg volumena.[10] Također, u djece s neurološkim poremećajima i astmom oko 50% refluksnih epizoda nije kiselo i stoga ih konvencionalna pH-metrija ne otkriva.[1,4,17] Intraluminalna impedancija jednjaka nije, međutim, dostupna u svim centrima.[4,9] Kao i za pH-metriju jednjaka, za intraluminalnu impedanciju jednjaka ne postoje referentne vrijednosti za populaciju zdrave djece, a postojeće su izvedene iz populacije simptomatske djece.[18,19] U djece s poremećajima motiliteta i značajnim ezofagitisom mjerenje impedancije može propustiti dio refluksnih epizoda zbog niskih bazalnih vrijednosti impedancije (refluksna epizoda odgovara padu impedancije od više od 50%).[18,19] Iako je otkrivanje korelacije simptoma s refluksnim događajima glavna indikacija za izvođenje pH-MII, djeca i roditelji ne prijavljuju više od 50% simptoma, što utječe na interpretaciju nalaza.[4] Nekoliko je indikacija za izvođenje pH-MII u evaluaciji refluksne bolesti:

1. Diferenciranje neerozivne refluksne bolesti (NERB), hipersenzitivnog jednjaka i funkcijske žgaravice u osoba s urednim endoskopskim nalazom. U slučaju perzistiranja tipičnih simptoma unatoč antisekretornoj terapiji pH-MII razlikuje NERB (patološki refluks neovisno o korelaciji sa simptomima) od hipersenzitivnog jednjaka (pozitivna korelacija simptoma s kiselim ili nekiselim refluksnim epizodama, ali bez patološkog refluksa) i funkcijske žgaravice (negativna korelacija sa simptomima i bez patološkog refluksa). Hipersenzitivni jednjak moguće je liječiti antirefluksnom terapijom, a funkcijsku žgaravicu neuromodulatorima.[20] Visoka korelacija sa simptomima, „grupiranje" simptoma tijekom ili neposredno nakon obroka, velik broj proksimalnih refluksnih epizoda i učestalo javljanje obrasca supragastričnog podrigivanja na pH-MII upućuju na sindrom ruminacije koji može u potpunosti imitirati kliničku sliku refluksne bolesti.[21]
2. Određivanje nekiselog refluksa i procjena učinkovitosti antisekretorne terapije.
3. Određivanje korelacije simptoma s kiselim i nekiselim refluksnim epizodama, posebice u postprandijalnom razdoblju, kao i proksimalno širenje refluksa u djece s ekstraezofagealnim simptomima.
4. Procjena učinkovitosti antisekretorne terapije u djece na terapiji inhibitorima protonske pumpe i perzistentnim simptomima.
5. Određivanje povezanosti simptoma s refluksnim epizodama. Postoje tri glavna indeksa u procjeni korelacije refluksnih epizoda i simptoma: indeks simptoma (engl. *symptom index*, SI), indeks osjetljivosti simptoma (engl. *symptom sensitivity index*, SSI) i vjerojatnost povezanosti sa simptomima (engl. *symptom association probability*, SAP). Iako su u dječjoj dobi najčešće pozitivni indeksi SI i SAP, ne postoji jasna prednost jednog indeksa u odnosu na drugi.[4]

Ezofagogastroduodenoskopija (s biopsijom sluznice ili bez nje) ima nekoliko uloga u dijagnostičkoj evaluaciji djece s dispeptičkim tegobama:

1. otkrivanje erozivnog ezofagitisa (prisutnost „napuknuća" sluznice, engl. *mucosal breaks*, slika 1);

2. otkrivanje mikroskopskog ezofagitisa (histološki nalaz eozinofilne infiltracije sluznice jednjaka, produljenja papila i/ili hiperplazije bazalnog sloja);
3. isključenje drugih stanja koja mogu imitirati kliničku sliku GERB-a.[1,4]

Budući da je negativna prediktivna vrijednost nalaza makroskopski i histološki normalne sluznice jednjaka relativno niska, uredan endoskopski nalaz ne isključuje mogućnost postojanja refluksne bolesti.[22,23] Endoskopske promjene povezane s GERB-om jesu ezofagitis, erozije, eksudat, ulkusi, strikture, hijatalna hernija, područja moguće metaplazije (slika 2) i polipi.[1] Iako je klasifikacija Los Angeles izvorno validirana za stupnjevanje ezofagitisa u odraslih, danas se koristi i za procjenu težine refluksnog ezofagitisa i u djece.[1,24]

Endoskopija gornjeg dijela probavnog sustava korisna je u evaluaciji upozoravajućih simptoma, detekciji komplikacija refluksne bolesti (strikture, Barrettov jednjak), pronalaženju stanja koja predisponiraju za razvoj refluksne bolesti (hijatalna hernija) i stanja koja imitiraju refluksnu bolest (eozinofilni i infekcijski ezofagitis). Vidljive erozije najpouzdaniji su znak refluksnog ezofagitisa u odrasloj dobi, a nalaz mikroskopskog ezofagitisa može upućivati na patološki kiseli refluks.[4,22,23] Unatoč razmjerno niskoj učestalosti komplikacija endoskopije gornjega probavnog sustava u djece, radi se o invazivnoj dijagnostičkoj metodi koja zahtijeva pripremu djeteta i postojanje specijaliziranog tima (pedijatrijski gastroenterolog, endoskopska medicinska sestra, anesteziolog ili pedijatar intenzivist), stoga je indicirana u detekciji komplikacija refluksne bolesti i opravdane sumnje u bolest sluznice gornjeg dijela probavnog sustava.[4]

Učestalost erozivnog ezofagitisa u djece s ekstraezofagealnim simptomima refluksne bolesti (kašalj ili drugi respiracijski simptomi) nije poznata, ponajviše zbog široke uporabe inhibitora protonske pumpe. Stoga je glavna uloga endoskopije u takve djece postavljanje dijagnoze eozinofilnog ezofagitisa i kandidijaze jednjaka u djece na terapiji inhalacijskim steroidima, odnosno u dijagnostici i liječenju opstrukcije izlaza jednjaka s respiracijskim simptomima (ahalazija, komplikacije fundoplikacije).[1,4]

Ultrazvuk nije metoda koja bi trebala služiti u dijagnostici refluksne bolesti. Dijagnostička uloga ultrazvuka jest isključivanje drugih stanja koja mogu imitirati kliničku sliku refluksne bolesti, poput pilorostenoze, hidronefroze, kolelitijaze, torzije ovarija, apendicitisa i slično. Iskusni i educirani ultrasonografičar može detektirati hijatalnu herniju, procijeniti duljinu i poziciju donjega ezofagealnog sfinktera u odnosu na ošit, odrediti gastroezofagealni (Hisov) kut, čak i procijeniti motilitet želuca.[4]

Pasaža gornjega probavnog sustava u otkrivanju refluksa nije dovoljno osjetljiva i specifična (osjetljivost je oko 50%). Stoga rutinska primjena ove metode u djece s nekompliciranom refluksnom bolešću nije opravdana. Glavno područje primjene ove metode jest dijagnostička obrada djece s upozoravajućim simptomima, simptomima jakog intenziteta ili refraktornim na terapiju, kao i isključenje anatomskih anomalija i drugih stanja koja mogu imitirati kliničku sliku refluksne bolesti (malrotacija, ahalazija) odnosno komplikacija refluksne bolesti (striktura jednjaka). U djece s ekstraezofagealnim simptomima uloga ove pretrage jest isključenje traheoezofagealne fistule i procjena pražnjenja sadržaja jednjaka u djece s visokim rizikom aspiracije.[4,6]

Videofluoroskopska analiza akta gutanja metoda je izbora za procjenu postojanja orofaringealne disfagije s posljedičnom aspiracijom u dišni sustav, što može imitirati kliničku sliku refluksne bolesti.[4,25]

Manometrija jednjaka visoke rezolucije (engl. *high resolution manometry*, HRM) koristi kateter s više tlačnih senzora u detekciji intraluminalnog tlaka u jednjaku. Manometrijom jednjaka mogu se identificirati i parametri koji su povezani s kasnijim komplikacijama fundoplikacije (disfagija), a u djece s respiracijskim simptomima mogu se isključiti neki poremećaji koji imitiraju refluksnu bolest (ahalazija i drugi poremećaji motiliteta). Istodobno izvođenje manometrije jednjaka i višekanalne intraluminalne impedancije jednjaka može bolje odrediti korelaciju kašlja i refluksa zbog detekcije porasta tlaka tijekom kašlja.[24] Stoga bi manometriju trebalo koristiti u slučaju sumnje u poremećaj motiliteta i točno određenim indikacijama, a ne u rutinskoj dijagnostici refluksne bolesti u djece.[4]

Scintigrafija želuca je metoda koja može otkriti poremećaj u pražnjenju želuca kao rizični čimbenik za refluks, odnosno aktivnost u bronhima kao znak direktne aspiracije tijekom gutanja ili aspiracije želučanog sadržaja zbog refluksa. Ova metoda može biti indicirana ako refluksni simptomi ne odgovaraju na standardnu terapiju i ako se sumnja u poremećaj pražnjenja želuca.[4]

Endoskopski izgled dišnog puta (larinksa) ne korelira jasno s patološkim gastroezofagealnim refluksom i ne bi se trebao rutinski koristiti u postavljanju dijagnoze refluksne bolesti, iako prema nekim studijama nalaz hiperemije ariteonoida s nešto većom vjerojatnošću može upućivati na laringofaringealni refluks.[4,27–30] Neki autori su razvili i bodovni sustav koji na temelju anamneze i ORL endoskopskog nalaza upućuje na vjerojatnost postojanja refluksne bolesti.[31]

Pokusna primjena inhibitora protonske pumpe – farmakološki dijagnostički test. Kratka pokusna primjena inhibitora protonske pumpe tijekom jednog do dva tjedna koristi se u odraslih osoba s tipičnim refluksnim simptomima (žgaravica, retrosternalna ili epigastrična bol). Empirijska primjena inhibitora protonske

pumpe ne preporučuje se u dojenačkoj dobi. Kako se jasno smanjenje refluksnih simptoma u djece događa dva do četiri tjedna nakon započinjanja terapije, u većeg djeteta i adolescenta s tipičnim simptomima refluksne bolesti može se pokusno primijeniti inhibitor protonske pumpe tijekom četiri do osam tjedana. U djece s ekstraezofagealnim simptomima nema dovoljno dokaza koji bi preporučili pokusnu primjenu inhibitora protonske pumpe.[4]

Nefarmakološke mjere u djece s refluksnom bolesti

Promjene životnih navika i prehrane

U djece i adolescenata s refluksom kao prva mjera preporučuje se izbjegavanje kofeina, čokolade i hrane koja provocira simptome. Jednako kao i u odraslih, poznato je kako su debljina, izloženost duhanskom dimu i alkoholu povezani s GERB-om.[1]

Povećavanje gustoće adaptiranoga mliječnog pripravka za dojenčad, najčešće rižinim pahuljicama, dugo se primjenjuje kao simptomatsko liječenje dojenačke regurgitacije. Radi se o jednostavnom postupku koji smanjuje učestalost vidljive regurgitacije, iako randomizirane kliničke studije nisu potvrdile smanjenje refluksnog indeksa. Zbog toga što riža može sadržavati anorganski arsen potrebno je koristiti rižine dojenačke pahuljice s niskim udjelom arsena ili bez arsena. Na tržištu postoji i više vrsta adaptiranih mliječnih pripravaka koji sadrže kukuruzni škrob ili rogačevu gumu, a da pritom ne povećavaju bitno kalorijski sastav. Izdojeno majčino mlijeko moguće je zagustiti rogačevom gumom (preporučljivo tek nakon 42. tjedna gestacije zbog rizika nekrotizirajućeg enterokolitisa).[32–34]

Općenito se u dojenčadi preporučuje izbjegavati prekomjeran kalorijski unos i prilagoditi učestalost i volumen obroka dobi i tjelesnoj masi djeteta. S obzirom na to da dio dojenčadi s alergijom na proteine kravljeg mlijeka učestalo regurgitira i povraća, odnosno ima simptome jednake gastroezofagealnoj refluksnoj bolesti, u djece koja nisu dojena, a imaju simptome refluksne bolesti, preporučuje se uvesti ekstenzivni hidrolizat proteina sirutke ili kazeina (engl. *extensively hydrolysed formula, eHF*) tijekom dva do četiri tjedna.[4,35,36] U dojene djece preporučuje se eliminacija kravljeg mlijeka iz prehrane majke. Primjena aminokiselinske (elementarne) formule (engl. *amino acid-based formula*, AAF) preporučuje se samo u djece s intraktabilnim ili teškim simptomima.[4]

Položajne mjere

Iako je broj refluksnih epizoda u dojenčadi manji u položaju potrbuške (pronacijski položaj) i na lijevom boku, u dojenačkoj dobi zbog sigurnosti i mogućeg rizika iznenadne dojenačke smrti preporučuje se samo supinacijski položaj, a u starije djece položaj na lijevom boku s povišenim uzglavljem.[4,34]

Farmakoterapija refluksne bolesti

Antacidi i alginati

Alginati (natrij alginat, magnezij alginat) u dodiru sa želučanom kiselinom stvaraju površni gel, a natrij ili kalij-karbonat u pripravku oslobađaju ugljični dioksid koji stvoreni gel pretvara u pjenu. Alginati mogu smanjiti vidljivu regurgitaciju i povraćanje, no samo su neke studije potvrdile smanjenje broja refluksnih epizoda (neovisno o pH vrijednosti) i visine refluksa u dojenčadi.[4,10,36–38] S druge strane, neki preparati sadrže značajne količine natrija, kalcija i aluminija, zbog čega su nepovoljni za dugoročnu uporabu u djece. Općenito, s obzirom na nedovoljne dokaze o učinkovitosti, antacidi/alginati ne bi se trebali koristiti za dugotrajno liječenje refluksne bolesti u djece, iako su terapijska opcija za kraće simptomatsko liječenje u dojenčadi u koje refluksne epizode najčešće nisu kisele.[4,10]

Antisekretorni lijekovi

Antagonisti H2-receptora inihibiraju histaminske receptore parijetalnih stanica i tako smanjuju izloženost jednjaka kiselini. Dnevna terapijska doza ranitidina u refluksnoj bolesti u djece relativno je visoka i iznosi 5 – 10 mg/kg/dan, maksimalno 300 mg/dan, a u odraslih je bolesnika opisan fenomen tahifilaksije (tolerancije na učinak lijeka) već nekoliko dana nakon započinjanja liječenja. Potrebno je napomenuti kako su neki pripravci ranitidina nedavno povučeni s tržišta zbog kontaminiranosti N-nitrozodimetilaminom.[5,39] Preporučena doza famotidina je 1 mg/kg/dan (maksimalno 40 mg/dan).[4] Učinak H2-antagonista najbolji je u blažem ezofagitisu i danas su ih u dugotrajnoj terapiji uglavnom zamijenili inhibitori protonske pumpe (IPP) s jačim i duljim antisekretornim učinkom. Njihov mehanizam djelovanja temelji se na ireverzibilnom vezanju za H^+/K^+ ATP-azu na parijetalnim stanicama želuca („protonsku pumpu“), a potpuno se aktiviraju tek u kiseloj sredini želuca. IPP se metaboliziraju najvećim dijelom u jetri preko sustava citokroma P450 (uglavnom izoforme CYP2C19 i CYP3A4, različito kod pojedinih IPP-a) i metabolizam im je brži u dojenčadi i manje djece u usporedbi s novorođenčadi i starijom djecom, što bi trebalo uzeti u obzir kod propisivanja lijeka. Genske razlike u brzini metaboliziranja odgovorne su za relativno širok raspon doza nekih IPP-a, primjerice omeprazola, potrebnih za adekvatan antisekretorni učinak.[40,41]

U početku liječenja koristi se IPP (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol) u većoj dozi, s kasnijom redukcijom doze i eventualnom terapijom održavanja. Preporučene doze inhibitora protonske pumpe za liječenje refluksne bolesti u djece na-

Tablica 2. Preporučene doze inhibitora protonske pumpe za terapiju gastroezofagealne refluksne bolesti u dojenčadi i djece[4,6,40,47]

Table 2. Recommended doses of proton pump inhibitors for the treatment of gastroesophageal reflux disease in infants and children[4,6,40,47]

Inhibitor protonske pumpe / Proton pump inhibitor	Preporučena dnevna doza lijeka / Recommended daily dosage	Maksimalna preporučena dnevna doza* / Maximum recommended daily dose*	Odobrenje FDA/EMA / FDA/EMA approval
Omeprazol / Omeprazole	1 – 4 mg/kg/dan / 1 – 4 mg/kg/day	40 mg / 40 mg	>1 godine (FDA,EMA) / >1 year (FDA, EMA)
Lansoprazol / Lansoprazole	0,7 – 2 mg/kg/dan 0.7 – 2 mg/kg/day	30 mg / 30 mg	>1 godine (FDA,EMA) / >1 year (FDA, EMA)
Esomeprazol / Esomeprazole	3 – 5 kg: 2,5 mg/dan / 3 – 5 kg: 2.5 mg/day 5 – 7 kg: 5 mg/dan / 5 – 7 kg: 5 mg/day 7,5 – 20 kg: 10 mg/dan / 7.5 – 20 kg: 10 mg/day >20 kg: 20 mg/dan >20 kg: 20 mg/day	40 mg / 40 mg	> 1 mjesec (FDA) / > 1 month (FDA) >1 godine (EMA) / >1 year (EMA)
Pantoprazol / Pantoprazole	1 – 2 mg/kg/dan / 1 – 2 mg/kg/day	5 – 11 godina: 40 mg/dan / 5 – 11 years: 40 mg/day >12 godina: 40 – 80 mg/dan / >12 years: 40 – 80 mg/day	>5 godina (FDA) / >5 years (FDA) >12 godina (EMA) / >12 years (EMA)
Rabeprazol / Rabeprazole	0,5 – 1 mg/kg/dan / 0.5–1 mg/kg/day	20 mg / 20 mg	>1 godine (FDA) / >1 year (FDA)

FDA = Agencija za hranu i lijekove / Food and Drug Administration; EMA = Europska agencija za lijekove / European Medicines Agency
* U terapiji teških oblika refluksne bolesti ponekad je nužno primijeniti veće doze od maksimalnih preporučenih, sukladno preporukama za liječenje odraslih[57,58] (napomena autora: Jadrešin O, Žaja O i sur.) / Maximum recommended daily dose may be exceeded when treating the most serious forms of gastroesophageal reflux disease, according to recommendations for the treatment of reflux disease in adults[57,58] (comment of the authors: Jadrešin O, Žaja O et al.)

vedene su u tablici 2, uz napomenu kako niti jedan inhibitor protonske pumpe službeno nije odobren za primjenu u svim dobnim skupinama djece te je primjena u dijela djece izvan dobne indikacije („*off label*“). Nakon četiri do osam tjedana liječenja omeprazolom i lansoprazolom u oko 75% djece s refluksnim ezofagitisom dolazi do povlačenja simptoma i endoskopskih promjena ako se postigne adekvatna supresija lučenja kiseline. U bolesnika s respiracijskim simptomima GERB-a preporučuje se trajanje liječenja od najmanje tri mjeseca, a u djece s težim ezofagitisom, strikturama jednjaka, poremećajima motiliteta jednjaka, noćnim simptomima refluksa i atipičnim, respiracijskim simptomima može biti nužna i druga doza lijeka prije večernjeg obroka.[1,4] Budući da IPP smanjuju samo kiseli refluks, a ukupni volumen refluksa ostaje isti, nisu toliko učinkoviti u liječenju ekstraezofagealnih manifestacija GERB-a, primjerice respiracijskih.[40]

IPP su dostupni u obliku kapsula ili tableta s granulama koje se oslobađaju tek nakon prolaska kroz želudac (engl. *enteric coated*). Jedino se kapsule s mikrogranulama smiju otvoriti i tako primijeniti u kiselom mediju (voćni sok, jogurt) ako dijete ne može progutati kapsulu. Na nekim tržištima dostupni su i pripravci u obliku suspenzija (moguća je i magistralna priprema). Budući da je za optimalan antisekretorni učinak potrebna stimulacija izlučivanja kiseline obrokom, preporučuje se primjena lijeka 15 – 30 min prije obroka, a ukupnu dnevnu dozu lijeka moguće je primijeniti jednom dnevno ili podijeliti u dvije doze.[1,40]

Rizici dugotrajne primjene IPP-a dulje vrijeme nisu bili sasvim jasni, no danas se prolongirana inhibicija lučenja kiseline dovodi u vezu s povećanom učestalosti respiracijskih i gastrointestinalnih infekcija u djece (pneumonija, gastroenteritis, kolitis koji izaziva *Clostridioides difficile*, gornje respiracijske infekcije, urinarne infekcije), najvjerojatnije vezano uz promjene mikrobioma, kao i uz povećani rizik nekrotizirajućeg enterokolitisa i sepse u novorođenčadi.[1,4,21,40,42] Rizik ozbiljnih infekcija posebice je povećan u male djece.[43] U odraslih i djece na terapiji IPP-om povećan je rizik infekcije COVID-19, kao i rizik javljanja težeg oblika infekcije, a u odraslih je bolesnika opisano više slučajeva akutnog intersticijskog nefritisa.[1,4,21] U djece je povišen rizik javljanja eozinofilnog ezofagitisa i drugih alergijskih bolesti, posebice ako su liječeni IPP-om u ranom djetinjstvu.[4,21,44] Također, povišen rizik fraktura, vjerojatno vezan uz smanjenu apsorpciju kalcija i magnezija, hiperplazija stanica sličnim enterokromafinima i polipi fundusa želuca povezuju se s dugoročnom primjenom IPP-a.[45,46] Stoga bi IPP trebalo propisivati samo ako postoji jasna dijagnoza refluksne bolesti, i to u najnižoj mogućoj dozi, najkraće moguće vrijeme.[4,6]

Inhibitori H2-receptora preporučuju se u slučaju nedostupnosti IPP-a ili kontraindikacije za njihovu

primjenu.[4] U slučaju tipičnih simptoma refluksne bolesti (žgaravica, retrosternalna ili epigastrična bol) preporučuje se provesti terapiju inhibitorom protonske pumpe ili H2-receptora tijekom četiri do osam tjedana. U djece s ekstraezofagealnim simptomima ne preporučuje se propisivati antisekretorne lijekove ako nisu prisutni i tipični simptomi refluksne bolesti ili je dijagnostičkom obradom dokazan GERB. Ako nema odgovora nakon četiri do osam tjedana terapije, potrebno je razmotriti druge moguće uzroke tegoba.[4]

U dojenačkoj regurgitaciji inače zdrave djece ne preporučuje se propisivanje antisekretornih lijekova jer nemaju terapijskog učinka.[1,4] Općenito, učinak inhibitora protonske pumpe manji je ako je patološki refluks slabo kiseli ili nekiseli.[40] Također, u iritabilne dojenčadi s patološkim refluksom nema jasnih dokaza o terapijskoj učinkovitosti inhibitora protonske pumpe.[9,47]

Prokinetici

Dismotilitet jednjaka i želuca važan je prediktor perzistiranja refluksnih simptoma i razvoja komplikacija u odraslih, kao i u djece nakon kirurške korekcije atrezije jednjaka i transplantacije pluća. Stoga bi učinkoviti prokinetik trebao poboljšati eliminaciju refluksata iz jednjaka i ubrzati pražnjenje želuca.[21] Baklofen, agonist $GABA_B$-receptora značajno smanjuje prolazne relaksacije donjega ezofagealnog sfinktera, ubrzava pražnjenje želuca i smanjuje refluks. Unatoč svojoj učinkovitosti lijek se ne preporučuje kao prva linija terapije, najviše zbog nuspojava (vrtoglavica, slabost, sniženje konvulzivnog praga). Njegova primjena može se razmotriti prije antirefluksne operacije u djece kod koje je drugo farmakološko liječenje bilo bez uspjeha, a preporučena doza je 0,5 mg/kg/dan (podijeljeno u tri doze, maksimalno 80 mg/dan).[4,48]

Domperidon i metoklopramid su antagonisti dopaminergičkih D_2 receptora koji ubrzavaju pražnjenje želuca (metoklopramid uz istodobni muskarinski učinak i agonizam na perifernim $5HT_4$ receptorima), no njihova učinkovitost u liječenju refluksne bolesti nije potvrđena u većim kliničkim studijama. Metoklopramid ima značajne nuspojave (ekstrapiramidne nuspojave, proljev, sedacija, poremećaji ritma), a terapijski prozor je vrlo uzak. Najčešća nuspojava domperidona je produljenje QTc intervala i povišen rizik ventrikulskih aritmija, a nešto rjeđe su ekstrapiramidne nuspojave.[4,49] Rizik javljanja ventrikulskih aritmija povišen je u odraslih (>60 godina), kod ukupne dnevne doze veće od 30 mg, istodobne primjene CYP3A4 inhibitora (domperidon se najvećim dijelom metabolizira preko CYP3A4 izoforme citokroma P450) ili lijekova koji produljuju QTc interval.[49] Napominjemo kako je Europska medicinska agencija (EMA) odobrila uporabu domperidona za liječenje mučnine i povraćanja u djece starije od dvanaest godina, ne dulje od tjedan dana, u dozi 0,25 mg/kg do tri puta dnevno (djeca <35 kg), odnosno 10 mg do tri puta dnevno (djeca >35 kg).[49]

Zbog mogućih nuspojava oba lijeka trebalo bi koristiti kao zadnju liniju terapije težih oblika refluksne bolesti. Preporučena doza metoklopramida u terapiji refluksne bolesti (u djece starije od jedne godine) jest 0,4 – 0,9 mg/kg/dan podijeljeno u četiri doze (maksimalno 60 mg/dan), a domperidona (u djece starije od dvanaest godina) 0,8 – 0,9 mg/kg/dan podijeljeno u tri doze (maksimalno 30 mg/dan).[4,49] Domperidon je kontraindiciran u slučaju umjerenog i težeg oštećenja jetre, poremećaja srčanog provođenja (posebice sindroma produljenog QT intervala), druge bolesti srca, poremećaja elektrolita, primjene lijekova koji produljuju QTc interval ili inhibiraju CYP3A4 i hiperprolaktinemije. Preporučuje se učiniti EKG prije početka liječenja, nakon tri do pet dana i periodički tijekom liječenja, odnosno nakon povećanja doze ili uvođenja drugog lijeka. U slučaju produljenja QTc intervala iznad 0,45 s preporučuje se ukinuti lijek.[49]

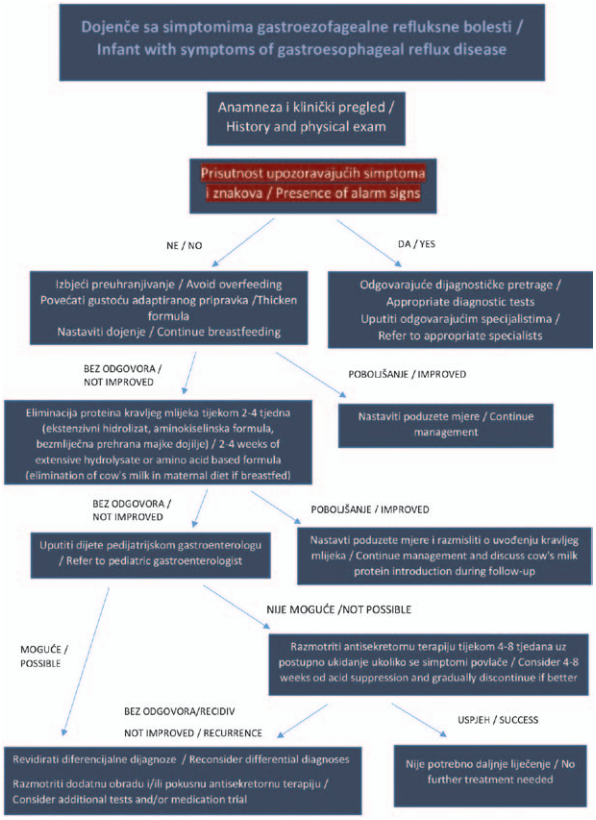
Eritromicin je makrolidni antibiotik koji u probavnom sustavu djeluje kao agonist motilina, lokalnog hormona koji se izlučuje tijekom gladovanja i potiče kontrakciju glatkih mišića. Primjena lijeka u prva dva tjedna života kao i u majke unutar deset dana pred porod čimbenici su rizika za kasniji razvoj hipertrofične stenoze pilorusa. Također, opisano je produljenje QTc intervala i fatalna ventrikulska aritmija nakon intravenske primjene lijeka u nedonoščadi. Iako eritromicin ubrzava pražnjenje želuca i poboljšava toleranciju hranjenja u dojenčadi, nema jasnih dokaza o učinkovitosti ovog lijeka u liječenju refluksne bolesti (u nedonoščadi ne dovodi do redukcije ukupnog broja refluksnih epizoda).[1,4,21]

Cisaprid je serotoninergički lijek koji dovodi do otpuštanja acetil-kolina na sinapsama mijenteričkog pleksusa, ubrzavanja pražnjenja želuca i ubrzanja peristaltike. Iako je brojnim randomiziranim ispitivanjima potvrđeno jasno terapijsko djelovanje lijeka na refluksnu bolest u djece, zbog produljenja QT intervala i fatalnih aritmija u odraslih bolesnika lijek je u većini razvijenih država povučen s tržišta.[4]

Serotoninergički ($5\text{-}HT_4$) agonist prukaloprid obećavajući je noviji prokinetik koji utječe i na motilitet gornjeg dijela probavnog sustava, smanjuje izloženost jednjaka kiselini i djeluje na refluksne simptome u djece.[5,50]

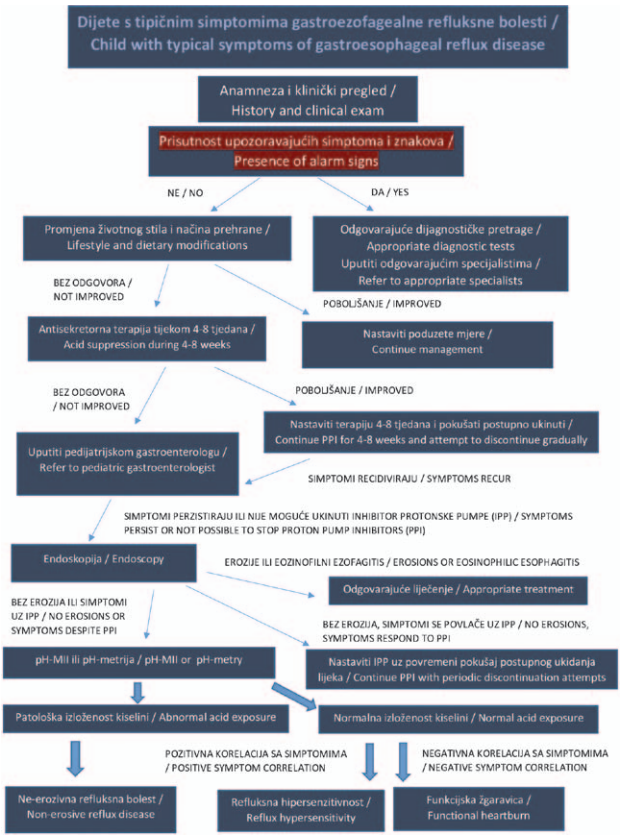
Kirurško liječenje

Ranije su se antirefluksne operacije (otvorena ili laparoskopska fundoplikacija) široko primjenjivale, no više je novijih studija osporilo njihovu dugoročnu učinkovitost. Do potpunog nestanka refluksnih simptoma nakon operacije dolazi u više od 85% djece, iako



Slika 3. Dojenče sa simptomima gastroezofagealne refluksne bolesti – algoritam kliničkog pristupa (prema ref. 4)

Figure 3. Infant with symptoms of gastroesophageal reflux disease – algorithm of clinical approach (according to ref. 4)



Slika 4. Dijete sa simptomima gastroezofagealne refluksne bolesti – algoritam kliničkog pristupa (prema ref. 4)

Figure 4. Child with symptoms of gastroesophageal reflux disease – algorithm of clinical approach (according to ref. 4)

je učinkovitost najmanja u djece s ekstraezofagealnim simptomima pa više od 75% djece uzima IPP godinu dana nakon operacije.[1,4,51–54] Najveća je stopa komplikacija u neurološki oštećene djece. Antirefluksnu operaciju trebalo bi razmotriti u djece s potvrđenom refluksnom bolešću koja nije reagirala na optimalnu farmakološku terapiju i u djece s komplikacijama refluksne bolesti koje ih životno ugrožavaju. Prije operacije treba isključiti druge moguće bolesti koje imitiraju GERB, odnosno potvrditi dijagnozu refluksne bolesti.[1,4,54]

S obzirom na niski rizik komplikacija transoralna fundoplikacija (engl. *transoral incisionless fundoplication*, TIF) u budućnosti će vjerojatno zamijeniti dio dosadašnjih antirefluksnih operacija, unatoč slabijoj učinkovitosti u neurološki teško oštećene djece.[6]

Totalna ezofagogastrična diskonekcija (TED, operacija po Bianchiju) alternativa je fundoplikaciji i može se razmotriti u rezistentnim oblicima refluksne bolesti sa životno ugrožavajućim komplikacijama, i to nakon neuspjeha farmakološkog liječenja i fundoplikacije u neurološki oštećene djece. Ovom tehnikom odvaja se jednjak od želuca, stvara ezofagojejunalna anastomoza, a biliopankreasna vijuga anastomozira se s jejunalnom vijugom oko 30 cm distalno. Gastrično hranjenje može se nastaviti na gastrostomu bez opasnosti od refluksa.[55]

U djece s visokim rizikom aspiracije bez odgovora na standardno liječenje prije antirefluksne operacije može se razmotriti transpiloričko (jejunalno) hranjenje, iako postoji relativno visok rizik komplikacija (okluzija, migracija sonde u želudac, invaginacija, perforacija).[4]

Postupak u slučaju refluksne bolesti refraktorne na nefarmakološke i farmakološke mjere

Učinkovitost liječenja u djeteta s refluksnom bolešću trebalo bi procijeniti nakon četiri do osam tjedana, a ako simptomi perzistiraju, potrebno je razmisliti o mogućoj nesuradnji i drugim uzrocima tegoba. Ako je doza lijeka adekvatna i suradnja dobra, posebnu pažnju treba obratiti na upozoravajuće znakove. Neovisno o terapijskom odgovoru, nakon četiri do osam tjedana liječenja preporučuje se pokušati ukinuti lijek. Ako se simptomi ponavljaju, potrebno je proširiti obradu i u nekim slučajevima može se ponovno uvesti

lijek. Potrebno je učiniti ezofagogastroduodenoskopiju s biopsijama sluznice (ako nije učinjena u posljednjih šest mjeseci) i pasažu gornjeg dijela probavnog sustava (ako nije učinjena unutar dvanaest mjeseci). Ovisno o simptomima i kliničkom nalazu, u nekim slučajevima potrebno je učiniti manometriju jednjaka i odrediti vrijeme pražnjenja želuca.[1,4]

Hodogrami kliničkog pristupa dojenčetu i većem djetetu u kojega postoji sumnja na refluksnu bolest navedeni su na slikama 3 i 4.

Pedijatrijskom gastroenterologu potrebno je uputiti dijete ako:

1. postoje upozoravajući znakovi i simptomi koji upućuju na bolest probavnog sustava;
2. simptomi ne reagiraju na optimalno liječenje;
3. nije moguće trajno ukinuti terapiju unutar šest do dvanaest mjeseci (dodatnu obradu potrebno je razmotriti nakon četiri do osam tjedana terapije ako je klinički indicirano).[4]

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: OJ, OŽ

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: OJ, OŽ

Pisanje prve verzije rada: OJ, OŽ

Kritička revizija: OJ, OŽ, RD, IH, SK, VK, ZM, AMP, GP, BP, ISČ, DTD, JV

LITERATURA

1. *Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F i sur.* Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;49(4):498–547.
2. *Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, Gold BD, Kato S, Koletzko S i sur.* A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. Arch Pediatr. 2010;17(11):1586–93.
3. *Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group.* The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol. 2006;101(8):1900–20; quiz 43.
4. *Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F i sur.* Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;66(3):516–54.
5. *Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P i sur.*; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Brit Med J. 2008;336:924–6.
6. *Sintusek P, Mutalib M, Thapar N.* Gastroesophageal reflux disease in children: What's new right now? World J Gastrointest Endosc. 2023;15(3):84–102.
7. *Singendonk M, Goudswaard E, Langendam M, van Wijk M, van Etten-Jamaludin F, Benninga M i sur.* Prevalence of gastroesophageal reflux disease symptoms in infants and children: A systematic review. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019; 68:811–7.
8. *Martigne L, Delaage PH, Thomas-Delecourt F, Bonnelye G, Barthélémy P, Gottrand F.* Prevalence and management of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: a nationwide cross-sectional observational study. Eur J Pediatr. 2012;171(12):1767–73.
9. *Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK.* Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med. 1997;151(6):569–72.
10. *Vandenplas Y, Orsi M, Benninga M, Gatcheco F, Rosen R, Thomson M.* Infant gastroesophageal reflux disease management consensus. Acta Paediatr. 2023;00:1–8.
11. *Gupta SK, Hassall E, Chiu YL, Amer F, Heyman MB.* Presenting symptoms of nonerosive and erosive esophagitis in pediatric patients. Dig Dis Sci. 2006;51(5):858–63.
12. *Gunasekaran TS, Dahlberg M, Ramesh P, Namachivayam G.* Prevalence and associated features of gastroesophageal reflux symptoms in a Caucasian-predominant adolescent school population. Dig Dis Sci. 2008;53(9):2373–9.
13. *Quitadamo P, Giorgio V, Zenzeri L, Baldassarre M, Cresi F, Borrelli O i sur.* Apnea in preterm neonates: what's the role of gastroesophageal reflux? A systematic review. Dig Liver Dis. 2020;52(7):723–9.
14. *Pavić I, Navratil M, Bosanac M, Fureš JS, Jureković II, Hojsak I.* The role of combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring in infants with brief, resolved, unexplained events. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2021;24 (3):256–64.
15. *Orenstein SR, McGowan JD.* Efficacy of conservative therapy as taught in the primary care setting for symptoms suggesting infant gastroesophageal reflux. J Pediatr. 2008;152(3):310–4.
16. *Hegar B, Dewanti NR, Kadim M, Alatas S, Firmansyah A, Vandenplas Y.* Natural evolution of regurgitation in healthy infants. Acta Paediatr. 2009;98(7):1189–93.
17. *Hojsak I, Ivković L, Trbojević T, Pavić I, Jadrešin O, Mišak Z i sur.* The role of combined 24-h multichannel intraluminal impedance-pH monitoring in the evaluation of children with gastrointestinal symptoms suggesting gastro-esophageal reflux disease. Neurogastroenterol Motil. 2016;28(10):1488–93.
18. *Mousa H, Machado R, Orsi M, Chao CS, Alhajj T, Alhajj M i sur.* Combined multichannel intraluminal impedance-pH (MII-pH): multicenter report of normal values from 117 children. Curr Gastroenterol Rep. 2014;16(8):400.
19. *Heard R, Castell J, Castell DO, Pohl D.* Characterization of patients with low baseline impedance on multichannel intraluminal impedance-pH reflux testing. J Clin Gastroenterol. 2012;46(7):e55–7.
20. *Viazis N, Keyoglou A, Kanellopoulos AK, Karamanolis G, Vlachogiannakos J, Triantafyllou K i sur.* Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Gastroenterol. 2012;107(11):1662–7.
21. *Rosen R.* Novel advances in the evaluation and treatment of children with symptoms of gastroesophageal reflux disease. Front Pediatr. 2022;10:849105.

22. *Ravelli AM, Villanacci V, Ruzzenenti N, Grigolato P, Tobanelli P, Klersy C i sur.* Dilated intercellular spaces: a major morphological feature of esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;42(5):510–5.
23. *Winter HS, Madara JL, Stafford RJ, Grand RJ, Quinlan JE, Goldman H.* Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic criterion for reflux esophagitis. Gastroenterology. 1982;83(4): 818–23.
24. *Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP i sur.* Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. Gut. 1999;45:172–80.
25. *Weir KA, McMahon S, Taylor S, Chang AB.* Oropharyngeal aspiration and silent aspiration in children. Chest. 2011;140 (3):589–97.
26. *Rosen R, Amirault J, Giligan E, Khatwa U, Nurko S.* Intraesophageal pressure recording improves the detection of cough during multichannel intraluminal impedance testing in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;58(1):22–6.
27. *Lechien JR.* Pediatric Laryngopharyngeal Reflux: An Evidence-Based Review. Children (Basel). 2023;10(3):583.
28. *Rosen R, Mitchell PD, Amirault J, Amin M, Watters K, Rahbar R.* The edematous and erythematous airway does not denote pathologic gastroesophageal reflux. J Pediatr. 2017;183:127–31.
29. *Pavić I, Babić I, Čepin Bogović J, Hojsak I.* The importance of combined 24-hour multichannel intraluminal impedance-pH monitoring in the evaluation of children with suspected laryngopharyngeal reflux. Clin Otolaryngol. 2017;42(3): 544–9.
30. *Galli J, Meucci D, Salonna G, Anzivino R, Giorgio V, Trozzi M i sur.* Use OF NBI for the assessment of clinical signs of rhinopharyngo-laryngeal reflux in pediatric age: Preliminary results. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2020;128:109733.
31. *Baudoin T, Kosec A, Cor IS, Zaja O.* Clinical features and diagnostic reliability in paediatric laryngopharyngeal reflux. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2014;78(7):1101–6.
32. *Beal J, Silverman B, Bellant J, Young TE, Klontz K.* Late onset necrotizing enterocolitis in infants following use of a xanthan gum-containing thickening agent. J Pediatr. 2012;161(2): 354–6.
33. *Woods CW, Oliver T, Lewis K, Yang Q.* Development of necrotizing enterocolitis in premature infants receiving thickened feeds using SimplyThick(R). J Perinatol. 2012;32(2):150–2.
34. *Eichenwald EC; Committee on Fetus and Newborn.* Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux in Preterm Infants. Pediatrics. 2018;142(1):e20181061.
35. *Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S i sur.* Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;55(2):221–9.
36. *Salvatore S, Agosti M, Baldassarre ME, D'Auria E, Pensabene L, Nosetti L i sur.* Cow's milk allergy or gastroesophageal reflux disease – can we solve the dilemma in infants? Nutrients. 2021;13(2):297.
37. *Del Buono R, Wenzl TG, Ball G, Keady S, Thomson M.* Effect of Gaviscon infant on gastro-oesophageal reflux in infants assessed by combined intraluminal impedance/pH. Arch Dis Child. 2005;90(5):460–3.
38. *Salvatore S, Ripepi A, Huysentruyt K, van de Maele K, Nosetti L, Agosti M i sur.* The effect of alginate in gastroesophageal reflux in infants. Paediatr Drugs. 2018;20(6):575–83.
39. *Perisetti A, Goyal H, Tharian B.* The 'burn' of ranitidine recall: current insights and mitigation strategies. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021;33:e1013–e1016.
40. *Orel R, Benninga MA, Broekaert IJ, Gottrand F, Papadopoulou A, Ribes-Koninckx C i sur.* Drugs in focus: Proton pump inhibitors. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021;72:645–53.
41. *Mišak Z, Hojsak I, Despot R, Jadrešin O, Kolaček S, Konjik V i sur.* Smjernice za dijagnozu i liječenje infekcije Helicobacterom pylori u djece i adolescenata. Liječ Vjesn. 2022;144:197–206.
42. *Rosen R, Amirault J, Liu H, Mitchell P, Hu L, Khatwa U i sur.* Changes in gastric and lung microflora with acid suppression: acid suppression and bacterial growth. JAMA Pediatr. 2014; 168(10):932–7.
43. *Lassalle M, Zureik M, Dray-Spira R.* Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Serious Infections in Young Children. JAMA Pediatr. 2023;177(10):1028–38.
44. *Trikha A, Baillargeon JG, Kuo YF, Tan A, Pierson K, Sharma G i sur.* Development of food allergies in patients with gastroesophageal reflux disease treated with gastric acid suppressive medications. Pediatr Allergy Immunol. 2013;24(6):582–8.
45. *Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M.* Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14(12):697–710.
46. *Martin FC, Chenevix-Trench G, Yeomans ND.* Systematic review with meta-analysis: fundic gland polyps and proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther. 2016;44(9):915–25.
47. *Tighe MP, Andrews E, Liddicoat I, Afzal NA, Hayen A, Beattie RM.* Pharmacological treatment of gastro-oesophageal reflux in children. Cochrane Database Syst Rev. 2023;8(8):CD008550.
48. *Omari TI, Benninga MA, Sansom L, Butler RN, Dent J, Davidson GP.* Effect of baclofen on esophagogastric motility and gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled trial. J Pediatr. 2006; 149(4):468–74.
49. *Puoti MG, Assa A, Benninga M, Broekaert IJ, Carpi FJM, Deganello Saccomani M i sur.* Drugs in Focus: Domperidone. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023;77(2):e13–e22.
50. *Hirsch S, Nurko S, Mitchell P, Rosen R.* Prucalopride for treatment of upper gastrointestinal symptoms in children. Paediatr Drugs. 2022;24:73–81.
51. *Rothenberg SS.* Two decades of experience with laparoscopic Nissen fundoplication in infants and children: a critical evaluation of indications, technique, and results. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2013;23(9):791–4.
52. *Lee SL, Sydorak RM, Chiu VY, Hsu JW, Applebaum H, Haigh PI.* Long-term antireflux medication use following pediatric Nissen fundoplication. Arch Surg. 2008;143(9):873–6.
53. *McKinley SK, Dirks RC, Walsh D, Hollands C, Arthur LE, Rodriguez N i sur.* Surgical treatment of GERD: systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. 2021;35(8):4095–123.
54. *Cullis PS, Siminas S, Losty PD.* Efficacy of antireflux surgery in children with or without neurological impairment: a systematic review. Br J Surg. 2020;107(6):636–46.
55. *Gatti C, di Abriola GF, Villa M, De Angelis P, Laviani R, La Sala E i sur.* Esophagogastric dissociation versus fundoplication: Which is best for severely neurologically impaired children? J Pediatr Surg. 2001;36(5):677–80.
56. *Cuzzolin L, Locci C, Chicconi E, Antonucci R.* Clinical use of gastric antisecretory drugs in pediatric patients with gastroesophageal reflux disease: a narrative review. Transl Pediatr. 2023;12(2):260–70.
57. *DeVault KR, Castell DO; American College of Gastroenterology.* Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2005;100: 190–200.
58. *Katz PO, Gerson LB, Vela MF.* Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2013;108:308–28.

Liječ Vjesn 2024;146:103–121
https://doi.org/10.26800/LV-146-3-4-3

Izvorni rad | Original article

Informiranost studenata Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku o *opt-out* zakonu o doniranju organa nakon moždane smrti

Awareness of students at the University of Josip Juraj Strossmayer in Osijek regarding the opt-out law on organ donation after brain death

Filip Šimić[1]✉, Adrian Borna Bašić[1], Marija Magdalena Purgar[1], Lucija Falamić[1], Marko Roso[1], Lucija Mandić[1], Zvonimir Kolarević[1], Mateja Debeljak[1], Lada Zibar[1,2]

[1] Medicinski fakultet Osijek Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
[2] Klinička bolnica Merkur, Zagreb

Deskriptori
ZNANJE, STAVOVI, PRAKSA;
DARIVANJE ORGANA – zakonodavstvo;
STUDENTI MEDICINE – statistički podatci;
MOŽDANA SMRT; DARIVATELJI ORGANA;
TRANSPLANTACIJA ORGANA;
ANKETE I UPITNICI; HRVATSKA

SAŽETAK. *Cilj istraživanja:* Ispitati informiranost studenata fakulteta sastavnica Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera (JJS) u Osijeku o *opt-out* zakonu o doniranju organa nakon moždane smrti koji je trenutačno važeći u Hrvatskoj. *Ispitanici i postupci:* U presječnom istraživanju provedenom od 2. do 19. veljače 2023. sudjelovalo je 1.105 studenata Sveučilišta JJS u Osijeku. Podatci su prikupljeni pomoću *online* upitnika koji su sastavili autori, *„snowball"* metodom. Statistički su obrađeni χ^2 testom, uz statističku značajnost $P < 0,05$. *Rezultati:* Medijan dobi bio je 22 (interkvartilni raspon 21 – 23) godine. 71,6% bilo je ženskog spola. 22,5% studenata mislilo je da zna važeći zakon u Hrvatskoj o doniranju organa nakon moždane smrti, dok je 21% znalo objašnjenje toga zakona. Objašnjenje moždane smrti znalo ih je 78,3%, stav Katoličke crkve o transplantaciji organa 31%, da je u Hrvatskoj zabranjeno doniranje organa radi stjecanja materijalne koristi 48,9%, a 30,5% da je Hrvatska u europskom i svjetskom vrhu prema broju doniranja i transplantacije organa (na milijun stanovnika). Studenti s medicinskog, drugoga zdravstvenog i pravnog fakulteta značajno su češće od ispitanika ostalih fakulteta mislili da znaju važeći zakon ($P < 0,001$), objašnjenje tog zakona ($P < 0,001$), objašnjenje moždane smrti ($P < 0,001$), stav Katoličke crkve o transplantaciji organa ($P = 0,005$), da je u Hrvatskoj zabranjeno doniranje organa radi stjecanja materijalne koristi ($P = 0,013$) i da je Hrvatska u europskom i svjetskom vrhu prema broju doniranja i transplantacije organa ($P < 0,001$). *Zaključak:* Studenti su pokazali slabo poznavanje *opt-out* zakona o doniranju organa nakon moždane smrti i nedovoljnu informiranost o toj temi te samim time često ni sami ne znaju da su donori nakon moždane smrti ako se za života ne izjasne drukčije. Ipak, studenti medicine, drugih zdravstvenih studija i prava bili su bolje upoznati od ostalih, no, potrebno ih je sve o tome educirati.

Descriptors
HEALTH KNOWLEDGE, ATTITUDES, PRACTICE;
TISSUE AND ORGAN PROCUREMENT – legislation and jurisprudence;
STUDENTS, MEDICAL – statistics and numerical data;
BRAIN DEATH; TISSUE DONORS;
ORGAN TRANSPLANTATION;
SURVEYS AND QUESTIONNAIRES; CROATIA

SUMMARY. *Research objective:* To investigate the awareness of students at the University of Josip Juraj Strossmayer (JJS) in Osijek regarding the current opt-out law on organ donation after brain death in Croatia. *Methods and participants:* One thousand one hundred and five students from the University of JJS in Osijek participated in this cross-sectional study conducted from February 2 to 19, 2023. Data were collected using an online questionnaire the authors created via the snowball method. Statistical analysis was conducted using the χ^2 test, with statistical significance at $P < 0.05$. *Results:* The students' median age was 22 years (interquartile range 21 – 23), with 71.6 % being females. Twenty-two point five percent of students believed that they knew the current law in Croatia regarding organ donation after brain death, while 21 % really knew the correct explanation of that law. Seventy-eight point three percent were familiar with the explanation of brain death, 31 % knew the stance of the Catholic Church on organ transplantation, 48.9 % were aware that organ donation for material gain is prohibited in Croatia, and 30.5 % knew of Croatia's high ranking in Europe and globally in terms of organ donation and transplantation (per million inhabitants). Students from the medical, other health-related, and law school significantly more often believed that they knew the current law ($P < 0.001$), understood the explanation of the law ($P < 0.001$), knew the definition of brain death ($P < 0.001$), knew the stance of the Catholic Church on organ transplantation ($P = 0.013$) and were aware that Croatia ranks high in Europe and globally in terms of organ donation and transplantation ($P < 0.001$) compared to respondents from other faculties. *Conclusion:* Students demonstrated a limited understanding of the opt-out law regarding organ donation after brain death. Consequently, they often remained unaware of being donors themselves after brain death, unless they expressively stated otherwise during their lifetime. Still, medical, other health-related and law students, demonstrated superior knowledge, but more education remains necessary.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Filip Šimić, https://orcid.org/0009-0001-9824-5203, Medicinski fakultet Osijek Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Huttlerova 4, 31000 Osijek, e-pošta: simicf23@gmail.com
Primljeno 14. ožujka 2024., prihvaćeno 26. ožujka 2024.

Transplantacija solidnih organa medicinski je postupak u kojem se organ iz organizma darovatelja (donora) presađuje u organizam primatelja s ciljem zamjene bolesnog i nefunkcionalnog organa zdravim presatkom.[1] Ova se spasonosna terapija u Hrvatskoj provodi od 1971. kada je medicinski tim u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Rijeka pod vodstvom prof. dr. Vinka Frančiškovića izveo prvu uspješnu presadbu (transplantaciju) bubrega.[2] Prema podatcima za 2022. godinu u Hrvatskoj je od živih i preminulih donora transplantirano 256 organa (66,1 na milijun stanovnika), što je više od europskog prosjeka (59,1), a znatno više od svjetskog prosjeka (23,7) te predstavlja iznimman uspjeh. Većina je transplantacija s preminulih donora (246) te je u 2022. od živih donora transplantirano svega 10 bubrega.[3] Činjenica da se hrvatski transplantacijski sustav temelji na preminulim donorima ne iznenađuje s obzirom na to da je u 2022. bilo 95 preminulih donora organa (24,5 na milijun stanovnika), što Hrvatsku stavlja u sam svjetski vrh, gdje je u 2022. svega sedam država imalo veću stopu preminulih donora organa, a u 2021. samo Španjolska i SAD.[4] Razlozi za ovako uspješan transplantacijski program su brojni i raznoliki, a temelj je transplantacijskog programa zakonski okvir koji od 1988. počiva na presumptivnom pristanku (tzv. *opt-out* zakon).[5] Tako članak 17.1 trenutačnog *Zakona o presađivanju ljudskih organa u svrhu liječenja* (21. 12. 2012.) nalaže kako se organi s umrle osobe smiju uzeti radi presađivanja samo ako se darovatelj za života nije tome protivio u pisanome obliku.[6] Međutim, osim zakona, liječnici su dužni pridržavati se i *Kodeksa medicinske etike i deontologije (Kodeks)*, koji nalaže kako uzimanje dijelova tijela umrle osobe radi presađivanja nije etično, ako se tome umrli protivio za života u pisanome obliku te, također, ako je protivno volji obitelji preminuloga.[7] Upravo ovaj dodatni uvjet koji postavlja *Kodeks* u Hrvatskoj pod velikim je upitnikom brojnim pravnicima među kojima i T. Nedića, koji napominje kako se zbog toga liječnici mogu naći u dvojbenim situacijama, kršenjem zakona snose kaznenopravnu i građanskopravnu odgovornost, a kršenjem *Kodeksa*, iako je podzakonski akt odnosno inferioran zakonskim propisima, disciplinsku odgovornost. Poštivajući zakon u *opt-out* sustavu pretpostavljeni pristanak mora se poštivati u svakoj situaciji, i upravo prema tome *Kodeks* postavljajući dodatni uvjet pristanka obitelji krši temeljno načelo medicinskog prava i etike kao subdiscipline u medicinskoj deontologiji, a to je pravo pacijenta na samoodređenje. Zbog toga je potrebno usklađivanje *Kodeksa* s aktualnim zakonodavstvom.[8,9] Nadalje, temeljni je zakonski uvjet za uzimanje organa preminuloga to da je sa sigurnošću utvrđena smrt, a odgovornost za donošenje te odluke počiva na medicinskim djelatnicima jer sam zakon ne propisuje uvjete za njeno utvrđivanje.[6,10] Nadalje, u Hrvatskoj su danas preminuli donori oni koji su doživjeli moždanu smrt (donori s kucajućim srcem), a doniranje nakon cirkulacijske smrti (donori s nekucajućim srcem) prestalo je u 2004. godini donošenjem zakona, a i povijesno gledano bilo je daleko manje zastupljeno od doniranja nakon moždane smrti.[5,10] Moždana se smrt definira kao konačna smrt koja podrazumijeva nepovratni prekid moždane aktivnosti, ali se rad srca i disanje još neko vrijeme mogu umjetno održavati uređajima.[11] Također, zakon je vrlo jasan po pitanju doniranja organa s ciljem stjecanja materijalne koristi te je ono strogo zabranjeno njegovim člankom 8.1.[6] Nadalje, osim zakona, ključan čimbenik za uspješnost hrvatskoga transplantacijskog programa bilo je imenovanje koordinatora u bolnicama 1999. te nacionalnog koordinatora za transplantacije 2000. godine. Bolnički koordinatori informacije o potencijalnim donorima organa mogu javiti 24-satnom dežurstvu u Ministarstvu zdravstva, gdje onda nacionalni koordinator dalje upravlja procesom darovanja te međunarodnom suradnjom.[5] Ovakav je sustav lokalne i nacionalne suradnje učinio proces darovanja znatno učinkovitijim te se broj preminulih donora gotovo udvostručio u ranim 2000-ima u odnosu na podatke iz kasnih 1990-ih godina.[4] Također, uz zakon i transplantacijske koordinatore, uspjehu Hrvatske u području transplantacija znatno je pridonijela i međunarodna suradnja. Naime, od 2007. godine Hrvatska je članica Eurotransplanta, neprofitne organizacije kojoj je cilj suradnjom više država stvoriti velik „bazen" potencijalnih donora organa kako bi se osigurala što bolja kompatibilnost donora i primatelja s obzirom na genske polimorfizme te u konačnici bolji ishodi liječenja. Eurotransplant okuplja osam država, a uz Hrvatsku one su još: Austrija, Belgija, Njemačka, Mađarska, Luksemburg, Nizozemska i Slovenija.[12] Svega tri godine nakon što je postala članica, od 2010. Hrvatska bilježi najveću stopu preminulih donora (na milijun stanovnika) u Eurotransplantu, gdje je jedino 2022. Belgija imala veću stopu.[13] Prema tome, Hrvatska je izvrsno iskoristila velik potencijalni „bazen" donora iz mreže Eurotransplanta, koji je u sinergiji s nacionalnom koordinacijom rezultirao zavidnim brojevima. Posljednji čimbenik koji treba uzeti u razmatranje, a potencijalno je pozitivno utjecao na hrvatski transplantacijski uspjeh, jest stav Katoličke crkve. Naime, ona ima pozitivan stav prema transplantaciji organa, gdje nalaže kako bi bio grijeh pokopati funkcionalne organe koji bi živome čovjeku mogli biti od pomoći, a prema posljednjem popisu stanovništva iz 2021. godine gotovo je 80% stanovništva u Hrvatskoj katoličke vjeroispovijesti.[14,10] Kako hrvatski transplantacijski program većinom ovisi o preminulim donorima, što se pak temelji na *opt-out* zakonu, kao etički se problem javlja nepoznavanje samog zakona. Naime, u istraživanju na građanstvu Hrvatske na uzorku od 600 ispitanika pokazalo se kako većina njih nije upoznata

sa sadržajem *opt-out* zakona. Prema tome, nameće se etičko pitanje: može li netko opravdano dati presumptivan pristanak da bude donor organa, ako sa zakonom nije upoznat. Dakle, s obzirom na nesklad između velikog uspjeha u transplantacijama te neinformiranosti građanstva o *opt-out* zakonu, Hrvatska se našla u paradoksalnom položaju.[10] Istraživanje na građanstvu samo je po sebi rijetkost, dok istraživanje na razini studentske populacije uopće još nije poduzeto. Prema tome, cilj je ovoga istraživanja ispitati razinu informiranosti studenata Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku o *opt-out* zakonu o doniranju organa. Nadalje, od posebnog je interesa utvrditi znanje studenata zdravstvenih fakulteta te pravnog fakulteta (i usporediti ga s ostalim fakultetima i međusobno), jer će se ove populacije u svome budućem profesionalnom radu izravno susretati s etičkim i pravnim problemima transplantacije organa. Također, od interesa je ispitati i poznavanje definicije moždane smrti, koja je temeljni uvjet za doniranje organa preminuloga, informiranost o stajalištu Katoličke crkve o doniranju organa, s obzirom na to da je Hrvatska većinskim dijelom stanovništva katolička zemlja[14], znanje o stajalištu zakona prema doniranju organa radi stjecanja materijalne koristi te svjesnost ispitanika o svjetskom uspjehu Hrvatske u doniranju i transplantaciji organa.

Ispitanici i postupci

Ustroj istraživanja

Istraživanje je ustrojeno kao presječno istraživanje.[15]

Ispitanici

Ispitanici su bili studenti fakulteta sastavnica Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, svih dobnih skupina, obaju spolova. U istraživanju provedenome u razdoblju od 2. do 19. veljače 2023. sudjelovalo je ukupno 1.105 ispitanika. Uključni čimbenici za sudjelovanje ispitanika u istraživanju bili su da je ispitanik student, redovit ili izvanredan, fakulteta sastavnica Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, a isključnih čimbenika nije bilo. Sudjelovanjem u istraživanju, ispunjavanjem upitnika, ispitanici su dali potvrdu da pristaju na istraživanje te je o tome bilo tako naznačeno na početku upitnika.

Postupci

Kao instrument istraživanja koristio se anoniman upitnik koji su za ovo istraživanje sastavili istraživači autori članka. Upitnik se sastojao od deset pitanja, od kojih su četiri demografska pitanja i šest pitanja zatvorenog tipa o informiranosti ispitanika o važećem zakonu u Hrvatskoj o doniranju i transplantaciji organa (privitak 1). Upitnik je korišten u digitalnom obliku kojemu su ispitanici pristupali putem poveznice (linka) (*Google forms*), te su ga kao takvoga istraživači

Tablica 1. Demografski podatci ispitanika
Table 1. Demographic data of the respondents

		Broj (%) ispitanika / Number (%) of respondents	Medijan / Median (IQR)
		1.105 (100)	
Spol / Gender	Muški / Male	314 (28,4)	
	Ženski / Female	791 (71,6)	
Dob (godine) / Age (years)	<=20	261 (23,7)	22 (21 – 23)
	21 – 24	695 (63)	
	>=25	147 (13,3)	
Godina studija / Year of study	a) Prva / First	296 (26,8)	
	b) Druga / Second	305 (27,6)	
	c) Treća / Third	215 (19,5)	
	d) Četvrta / Fourth	155 (14)	
	e) Peta / Fifth	100 (9)	
	f) Šesta / Sixth	8 (0,7)	
	g) Apsolvent / Graduate student	26 (2,4)	
Fakultet / Faculty	a) Medicinski / Medical	177 (16)	
	b) Drugi zdravstveni koji nije kao pod a) / Other health-related, unlike subcategory a)	179 (16,2)	
	c) Pravni / Law	131 (11,9)	
	d) Ostalo / Other	618 (55,9)	

(studenti Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku) slali „*snowball*" metodom. Najprije svojim kolegama, koji dalje proširuju uzorak šaljući svojim kolegama, zatim studentskim predstavnicima godina i fakulteta te studentskim zborovima i referadama. Istraživanje je odobreno od Etičkog povjerenstva Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku Medicinskog fakulteta Osijek (URBROJ: 2158-61-46-23-9).

Statistički postupci

Brojčani podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom za numeričke varijable normalne raspodjele, a medijanima i interkvartilnim rasponima (IQR, od engl. *interquartile range*) u slučaju asimetrične raspodjele. Normalnost raspodjele promatranih numeričkih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Kategorijske varijable opisane su apsolutnim i relativnim učestalostima. Za



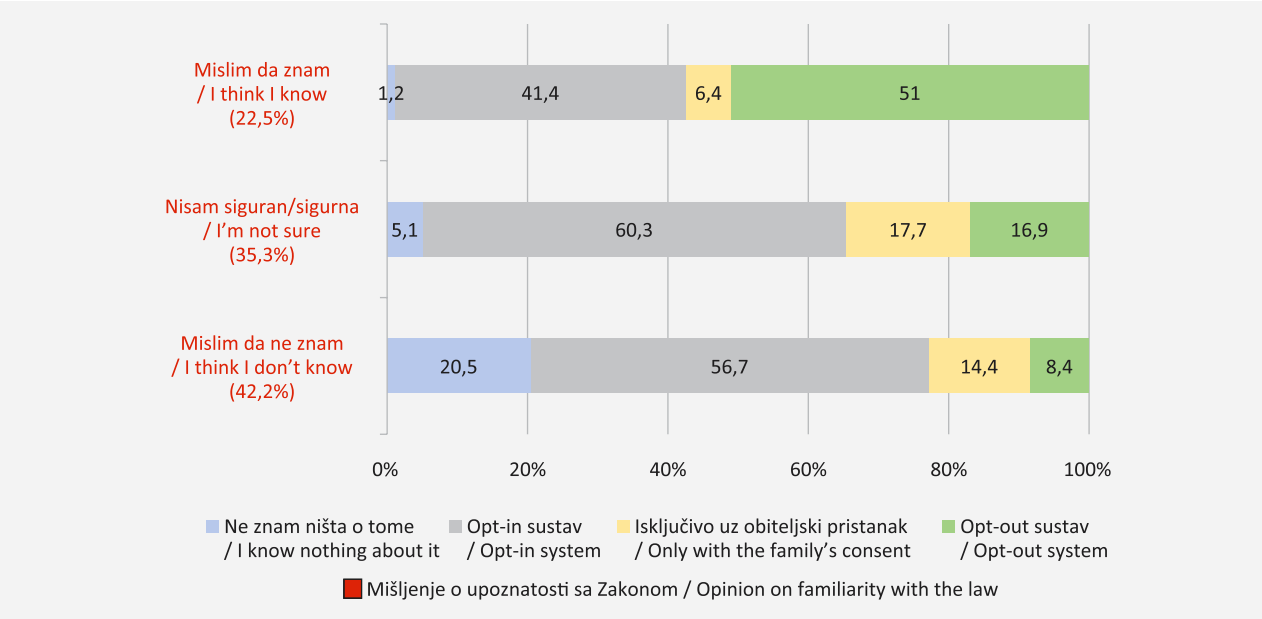
Slika 1. Odgovori ispitanika (N = 1105). Brojevi u stupcima predstavljaju postotke.
Figure 1. Participants' responses (N = 1105). The numbers in the columns represent percentages.

utvrđivanje razlika u kategorijskim varijablama upotrijebljen je χ^2-test ili Fisherov egzaktni test. Za ocjenu značajnosti dobivenih rezultata odabrana je razina značajnosti uz $P < 0,05$. Statistička obrada podataka napravljena je koristeći program *IBM SPSS Statistics* (ver. 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Rezultati

U istraživanju je ukupno sudjelovalo 1.105 ispitanika od ukupno 16.202 studenta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku (6,8%). Malo više od dvije trećine ispitanika bilo je ženskog spola (71,6%). Najviše ispitanika bilo je na drugoj godini studija, njih 305 (27,6%), dok je najmanje na šestoj godini, 8 (0,7%) ispitanika. Skupine fakulteta podijelili smo na medicinski, drugi zdravstveni koji nije medicinski, pravni fakultet te ostale fakultete kojima pripadaju svi ostali fakulteti Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku koji nisu jedan od prva tri navedena, i najveći broj ispitanika studirao je na tim ostalim fakultetima – 618 (55,9%) ispitanika, a najmanje – 131 (11,9%) na Pravnom fakultetu. Prema dobi ispitanike smo podijelili u tri skupine: 20 i manje godina, 21 – 24 godine i 25 i više godina; najviše ispitanika imalo je 21 – 24 godine, njih 695 (62,9%), a najmanje, 147 (13,3%) ispitanika 25 i više godina. Medijan dobi ispitanika bio je 22 godine (IQR 21 – 23 godina) (tablica 1).

Na pitanje znaju li kakav je važeći zakon u Hrvatskoj o doniranju organa za transplantaciju nakon smrti najviše ispitanika (42,2%) mislilo je da ne znaju, dok najmanje (22,5%) da znaju. O poznavanju trenutačno važećeg zakona u Hrvatskoj najviše ispitanika, njih 602



Slika 2. Usporedba stvarnog poznavanja Zakona u usporedbi s mišljenjem o upoznatosti sa Zakonom (N = 1105). Tri horizontalna retka predstavljaju skupine s obzirom na odgovor na pitanje o mišljenju o tome jesu li upoznati sa Zakonom, a brojevi u horizontalnim stupcima predstavljaju postotke onih među njima s obzirom na odgovor na pitanje koji predstavlja stvarno (ne)poznavanje Zakona.

Figure 2. Comparison of the actual knowledge of the law in contrast to perceived familiarity with the law (N = 1105). The three horizontal rows represent the groups in relation to the answer to the question of whether they were familiar with the law, and the numbers in the horizontal columns represent the percentages of those among them in relation to the answer to the question of actual (un)knowledge of the law.

(54,5%) izjasnilo se za tvrdnju koja nije točna, a 232 (21%) ispitanika je odabralo tvrdnju koja točno objašnjava važeći zakon u Hrvatskoj. Objašnjenje moždane smrti znalo je 865 (78,3%) ispitanika. Na pitanje protivi li se Katolička crkva transplantaciji organa, 343 (31%) ispitanika odgovorilo je točno. Da je zabranjeno u Hrvatskoj doniranje organa radi stjecanja materijalne koristi znalo je 540 (48,9%) ispitanika (slika 1).

U usporedbi mišljenja o upoznatosti sa Zakonom sa stvarnim poznavanjem Zakona, među ispitanicima koji su mislili da znaju Zakon najviše ih je i stvarno poznavalo Zakon (51%), dok najmanje da o tome ne znaju ništa (1,2%). Ispitanici čije je mišljenje bilo da nisu sigurni ili ne znaju Zakon, najviše je odabralo kao odgovor definiciju koja odgovara *opt-in* sustavu (60,3%), a najmanje da ne znaju ništa o tome (5,1%). Oni koji su mislili da ne znaju važeći Zakon, najviše su odabrali kao odgovor definiciju koja opisuje *opt-in* sustav (56,7%), a najmanje definiciju koja opisuje *opt-out* sustav (8,4%) (slika 2).

Ispitanice ženskog spola značajnije su češće od ispitanika muškog spola mislile da znaju odgovor na pitanje kakav je zakon o doniranju organa za transplantaciju nakon smrti u Hrvatskoj ($P = 0,001$, χ^2-test). Značajna je razlika bila između muških i ženskih ispitanika i u poznavanju trenutačno važećeg zakona, gdje se više muških ispitanika izjasnilo da ne zna ništa o tome ($P = 0,01$, χ^2-test). Objašnjenje moždane smrti značajnije češće su znale ispitanice ($P = 0,005$, χ^2-test). Da je Hrvatska u europskom i svjetskom vrhu prema doniranju i transplantaciji organa (na milijun stanovnika) značajnije češće su znali ispitanici muškog spola ($P = 0,022$, χ^2-test) (tablica 2).

Ispitanici s medicinskog, drugog zdravstvenog ili pravnog fakulteta značajnije češće su odgovorili da misle da znaju kakav je zakon u Hrvatskoj o doniranju organa u usporedbi s ispitanicima s ostalih fakulteta ($P < 0,001$, χ^2-test). Značajnije češće su poznavali i važeći zakon prema odabiru ponuđene tvrdnje ($P < 0,001$, χ^2-test). Ispitanici s medicinskog, drugog zdravstvenog ili pravnog fakulteta značajnije češće su znali objašnjenje moždane smrti (χ^2-test, $P < 0,001$), stav Katoličke crkve o transplantaciji organa ($P = 0,005$, χ^2-test), da je u Hrvatskoj zabranjeno doniranje organa radi stjecanja materijalne koristi (χ^2-test, $P = 0,013$), te da je Hrvatska u europskom i svjetskom vrhu prema broju doniranja i transplantacije u usporedbi s ispitanicima s ostalih fakulteta ($P < 0,001$, χ^2-test) (tablica 3).

Ispitanici s Medicinskog fakulteta u usporedbi s ispitanicima s Pravnog fakulteta značajno su češće poznavali važeći zakon o doniranju organa u Hrvatskoj ($P = 0,007$, χ^2-test), objašnjenje što je moždana smrt ($P = 0,024$, χ^2-test), stav Katoličke crkve o transplantaciji

Tablica 2. Informiranost studenata Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku o *opt-out* zakonu o doniranju organa nakon moždane smrti ovisno o spolu (N = 1105)

Table 2. Awareness of students at the University of Josip Juraj Strossmayer in Osijek regarding the opt-out law on organ donation after brain death, based on gender (N = 1105)

Pitanja / Questions	Odgovori / Answers	Broj (%) ispitanika / Number (%) of respondents		*P* *
		M 314 (%)	Ž / F 791 (%)	
Znate li kakav je zakon u Hrvatskoj o doniranju organa za transplantaciju nakon smrti? / Do you know what the law in Croatia is regarding organ donation for transplantation after death?	a) Mislim da znam / I think I know	59 (18,8)	190 (24)	**0,001**
	b) Nisam siguran/sigurna / I am not sure	94 (29,9)	296 (37,4)	
	c) Mislim da ne znam / I think I do not know	161 (51,3)	305 (38,6)	
Odaberi što misliš da je točno za važeći zakon u Hrvatskoj: / Choose what you think is correct for the current law in Croatia:	a) Nakon moždane smrti po zakonu se organi radi transplantacije smiju uzeti samo onim građanima RH koji imaju potpisanu donorsku karticu i nalaze se u Registru darivatelja. Nadalje, uobičajeno je da liječnici o tome obavijeste obitelj te poštuju njezinu odluku ukoliko se ona tom zahvatu izričito protivi. / After brain death, according to the law, organs for transplantation may only be taken from those citizens of the Republic of Croatia who have signed a donor card and are listed in the Donor Registry. Furthermore, it is common for doctors to inform the family about this and to respect their decision if they explicitly oppose the procedure.	164 (52,2)	438 (55,4)	**0,01**
	b) Nakon moždane smrti svaki je građanin RH donor (darovatelj) osim ako se za života tome protivio i registrirao u Registru nedarivatelja. Ako nije u tom registru, svejedno se od obitelji traži dozvola i njezina se volja poštuje. Traženje dozvole od obitelji nije zakonom određeno, ali je za liječnika uobičajeno i profesionalno etično. / After brain death, every citizen of the Republic of Croatia is a donor unless they have opposed it during their lifetime and registered in the Non-Donor Registry. If they are not in that registry, permission is still sought from the family, and their will is respected. Seeking permission from the family is not legally required, but it is customary and professionally ethical for the doctor.	64 (20,4)	168 (21,2)	
	c) Po zakonu se organi umrloga smiju transplantirati samo ukoliko obitelj da pristanak. U zakonu o doniranju organa za transplantaciju nakon smrti ne spominje se ni Registar darivatelja niti nedarivatelja. / According to the law, organs of the deceased may only be transplanted if the family gives consent. The law on organ donation for transplantation after death does not mention either the Donor Registry or the Non-Donor Registry.	37 (11,8)	115 (14,5)	
	d) Ne znam ništa o tome. / I do not know anything about it.	49 (15,6)	70 (8,9)	
Odaberi što misliš da je točno o moždanoj smrti: / Choose what you think is correct about brain death:	a) Moždana smrt je konačna smrt iako se rad srca i disanje mogu još neko vrijeme održavati pomoću aparata. / Brain death is the final death, even though heart function and breathing can be maintained with the help of machines for some time.	235 (74,8)	630 (79,6)	**0,005**
	b) Moždana smrt je isto što i klinička smrt i eventualno se može reanimacijom (postupkom oživljavanja) vratiti u život. / Brain death is the same as clinical death and can potentially be brought back to life through resuscitation (revival procedure).	37 (11,8)	104 (13,2)	
	c) Ne znam ništa o tome. / I do not know anything about it.	42 (13,4)	57 (7,2)	
Katolička crkva se protivi transplantaciji organa / The Catholic Church opposes organ transplantation.	a) Da / Yes	81 (25,8)	221 (27,9)	0,6
	b) Ne / No	104 (33,1)	239 (30,2)	
	c) Ne znam / I do not know	129 (41,1)	331 (41,9)	

▶

Tablica 2. Nastavak
Table 2. Continued

Pitanja / Questions	Odgovori / Answers	Broj (%) ispitanika / Number (%) of respondents		*P* *
		M 314 (%)	Ž / F 791 (%)	
U Hrvatskoj je zakonom zabranjeno doniranje organa radi stjecanja materijalne koristi. / In Croatia, it is prohibited by law to donate organs for the purpose of material gain.	a) Da / Yes	157 (50,0)	383 (48,4)	0,827
	b) Ne / No	61 (19,4)	166 (21,0)	
	c) Ne znam / I do not know	96 (30,6)	242 (30,6)	
Hrvatska je u europskom i svjetskom vrhu prema broju doniranja i transplantacije organa (na milijun stanovnika) / Croatia is among the European and global leaders in terms of the number of organ donations and transplantations (per million inhabitants).	a) Da / Yes	114 (36,3)	223 (28,2)	**0,022**
	b) Ne / No	61 (19,4)	192 (24,3)	
	c) Ne znam / I do not know	139 (44,3)	376 (47,5)	

*χ^2-test

organa (P=0,001, χ^2-test), te da je Hrvatska u europskom i svjetskom vrhu prema broju doniranja i transplantacije organa ($P < 0,001$, χ^2-test) (tablica 4).

Prema usporedbi između skupina koje smo napravili s obzirom na godinu studija, skupina u kojoj su ispitanici s prve, druge i treće godine studija i skupina u kojoj su ispitanici s četvrte, pete, šeste godine studija i apsolventi, značajnije su češće znali studenti s četvrte, pete, šeste godine i apsolventi da je u Hrvatskoj zakonom zabranjeno doniranje organa radi stjecanja materijalne koristi ($P = 0,005$, χ^2-test) i da je Hrvatska u europskom i svjetskom vrhu prema broju doniranja i transplantacije organa ($P = 0,044$, χ^2-test) (tablica 5).

Što je viša bila njihova životna dob (podijeljeno u skupine), ispitanici su značajno češće znali objašnjenje moždane smrti ($P = 0,036$, χ^2-test), da je u Hrvatskoj zakonom zabranjeno doniranje organa radi stjecanja materijalne koristi ($P = 0,011$, χ^2-test), te da je Hrvatska u europskom i svjetskom vrhu prema broju doniranja i transplantacije organa ($P < 0,001$, χ^2-test) (tablica 6).

Rasprava

Hrvatska je u samom europskom i svjetskom vrhu prema broju doniranja i transplantacije organa na milijun stanovnika i u prilog tomu i u skladu s tim bilo bi očekivano da su građani upoznati i da znaju trenutačno važeće zakone vezano za transplantaciju, kako postati donor i svjesnost da žive u državi koja je među najboljima u ovom području u svijetu. Međutim, ova populacija ispitanika, u ovom slučaju studenti Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, oni koji su na velikom izvoru znanja iz gotovo svih područja života, bilo na samom fakultetu ili preko raznih medija, većinom (79%) nisu znali koji je trenutačno važeći zakon o doniranju organa nakon moždane smrti u Hrvatskoj.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da skoro svaki peti ispitanik misli da zna trenutačno važeći zakon, dok malo više od samo jedne petine zna da je nakon moždane smrti svaki građanin donor osim ako se za života tome protivio i registrirao se u Registru nedarivatelja. Oni koju su mislili da poznaju Zakon, taj isti je zapravo znalo njih malo više od polovice. Ostali koji nisu sigurni ili su mislili da ne znaju Zakon, u velikom postotku su u odgovoru odabrali definiciju koja je dio *opt-in* sustava, vjerojatno razmišljajući kako je potrebno potpisati donorsku karticu i upisati se u Registar darovatelja kako bi netko postao donor organa. Usporedimo li s istraživanjem Stadlbaur i suradnika, 88% studenata u Austriji na zdravstvenim studijima i 69% na drugim studijima mislilo je da poznaje zakon, međutim, u istraživanju su samo pitali poznaju li zakon, ali nisu provjerili poznavanje zakona.[16] U istraživanju koje su proveli Michalska i suradnici u Poljskoj, 28%

Tablica 3. Informiranost studenata Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku o *opt-out* zakonu o doniranju organa nakon moždane smrti ovisno o fakultetu (N = 1105)

Table 3. Awareness of students at the University of Josip Juraj Strossmayer in Osijek regarding the *opt-out* law on organ donation after brain death, based on faculty (N = 1105)

Pitanja / Questions	Odgovori / Answers	Broj (%) ispitanika / Number (%) of respondents		*P**
		Medicinski, drugi zdravstveni, pravni 487 (44) / Medical, other health-related,law 487 (44)	Ostali fakulteti / Other faculties 618 (56)	
Znate li kakav je zakon u Hrvatskoj o doniranju organa za transplantaciju nakon smrti? / Do you know what the law in Croatia is regarding organ donation for transplantation after death?	a) Mislim da znam / I think I know	156 (32,0)	93 (15,0)	< 0,001
	b) Nisam siguran/sigurna / I am not sure	195 (40,1)	195 (31,6)	
	c) Mislim da ne znam / I think I do not know	136 (27,9)	330 (53,4)	
Odaberi što misliš da je točno za važeći zakon u Hrvatskoj: / Choose what you think is correct for the current law in Croatia:	a) Nakon moždane smrti po zakonu se organi radi transplantacije smiju uzeti samo onim građanima RH koji imaju potpisanu donorsku karticu i nalaze se u Registru darivatelja. Nadalje, uobičajeno je da liječnici o tome obavijeste obitelj te poštuju njezinu odluku ukoliko se ona tom zahvatu izričito protivi. / After brain death, according to the law, organs for transplantation may only be taken from those citizens of the Republic of Croatia who have signed a donor card and are listed in the Donor Registry. Furthermore, it is common for doctors to inform the family about this and to respect their decision if they explicitly oppose the procedure.	245 (50,3)	357 (57,8)	< 0,001
	b) Nakon moždane smrti svaki je građanin RH donor (darovatelj) osim ako se za života tome protivio i registrirao u Registru nedarivatelja. Ako nije u tom registru, svejedno se od obitelji traži dozvola i njezina se volja poštuje. Traženje dozvole od obitelji nije zakonom određeno, ali je za liječnika uobičajeno i profesionalno etično. / After brain death, every citizen of the Republic of Croatia is a donor unless they have opposed it during their lifetime and registered in the Non-Donor Registry. If they are not in that registry, permission is still sought from the family, and their will is respected. Seeking permission from the family is not legally required, but it is customary and professionally ethical for the doctor.	139 (28,5)	93 (15,0)	
	c) Po zakonu se organi umrloga smiju transplantirati samo ukoliko obitelj da pristanak. U zakonu o doniranju organa za transplantaciju nakon smrti ne spominje se ni Registar darivatelja niti nedarivatelja. / According to the law, organs of the deceased may only be transplanted if the family gives consent. The law on organ donation for transplantation after death does not mention either the Donor Registry or the Non-Donor Registry.	65 (13,4)	87 (14,1)	
	d) Ne znam ništa o tome. / I do not know anything about it.	38 (7,8)	81 (13,1)	
Odaberi što misliš da je točno o moždanoj smrti: / Choose what you think is correct about brain death:	a) Moždana smrt je konačna smrt iako se rad srca i disanje mogu još neko vrijeme održavati pomoću aparata. / Brain death is the final death, even though heart function and breathing can be maintained with the help of machines for some time.	410 (84,2)	455 (73,6)	< 0,001
	b) Moždana smrt je isto što i klinička smrt i eventualno se može reanimacijom (postupkom oživljavanja) vratiti u život. / Brain death is the same as clinical death and can potentially be brought back to life through resuscitation (revival procedure).	48 (9,9)	93 (15,1)	
	c) Ne znam ništa o tome. / I do not know anything about it.	29 (5,9)	70 (11,3)	

Tablica 3. Nastavak
Table 3. Continued

Pitanja / Questions	Odgovori / Answers	Broj (%) ispitanika / Number (%) of respondents		*P*
		Medicinski, drugi zdravstveni, pravni 487 (44) / Medical, other health-related,law 487 (44)	Ostali fakulteti / Other faculties 618 (56)	
Katolička crkva se protivi transplantaciji organa / The Catholic Church opposes organ transplantation.	a) Da / Yes	121 (24,9)	181 (29,3)	**0,005**
	b) Ne / No	176 (36,1)	167 (27)	
	c) Ne znam / I do not know	190 (39,0)	270 (43,7)	
U Hrvatskoj je zakonom zabranjeno doniranje organa radi stjecanja materijalne koristi. / In Croatia, it is prohibited by law to donate organs for the purpose of material gain.	a) Da / Yes	262 (53,8)	278 (45)	**0,013**
	b) Ne / No	93 (19,1)	134 (21,7)	
	c) Ne znam / I do not know	132 (27,1)	206 (33,3)	
Hrvatska je u europskom i svjetskom vrhu prema broju doniranja i transplantacije organa (na milijun stanovnika) / Croatia is among the European and global leaders in terms of the number of organ donations and transplantations (per million inhabitants).	a) Da / Yes	187 (38,4)	150 (24,3)	**< 0,001**
	b) Ne / No	101 (20,7)	152 (24,6)	
	c) Ne znam / I do not know	199 (40,9)	316 (51,1)	

*χ^2-test

studenata teologije poznavalo je zakon[17], dok malo više od trećine studenta u Singapuru nije znalo za Zakon o presađivanju ljudskih organa.[18] 60% studenata u Portu nije upoznato sa zakonom, odnosno nisu prepoznali da su svi potencijalni donori ako se za života drugačije ne izjasne[19], dok prema istraživanju Molina-Pérez i suradnika, 28% pojedinaca koji žive u Europi nije bilo upoznato sa zakonom o doniranju i transplantaciji organa koji vrijedi u njihovoj državi.[20] Dobar temelj za daljnju edukaciju i podizanje svijesti o doniranju organa čini znanje ispitanika o moždanoj smrti. Skoro 80% ispitanika je znalo što je moždana smrt, što je poprilično više usporedivši s istraživanjem Sebastián-Ruiz i suradnika u kojemu je 68% studenata medicine prepoznalo koncept moždane smrti[21], istraživanje Kocaay i suradnika u kojem je petina studenata znala odgovore na pitanja o moždanoj smrti[22], te istraživanje provedeno među omanskim studentima, od kojih je samo 12,6% znalo da je moždana smrt nepovratna[23]. Da se Katolička crkva ne protivi doniranju i transplantaciji organa znalo je manje od trećine svih ispitanika, što nije baš očekivano u državi u kojoj je velika većina katolika, te je izrazito manje u usporedbi s istraživanjem Kocaay i suradnika u kojem približno 70% ispitanika smatra da vjera dopušta doniranje organa[22]. Smatramo da je važan subjektivni dojam o stavovima Katoličke crkve u Hrvatskoj o transplantaciji, budući da je Hrvatska većinski katolička zemlja[14], a u dosadašnjim istraživanjima često se religijski razlozi navode kao uzrok negativnih stavova o doniranju i transplantaciji organa[24]. Izrazito je neočekivano da malo manje od polovice ispitanika u ovom istraživanju zna da je zakonom zabranjeno doniranje organa radi stjecanja materijalne koristi, što bi značilo da više od polovice smatra da to nije zakonom uređeno i da bi prema tome bilo legalno trgovanje organima. Slično su

Tablica 4. Informiranost studenata Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku o *opt-out* zakonu o doniranju organa nakon moždane smrti ovisno o fakultetu (Medicinski i Pravni fakultet) (n = 308)

Table 4. Awareness of students at the University of Josip Juraj Strossmayer in Osijek regarding the *opt-out* law on organ donation after brain death, based on faculty (Faculty of medicine, Faculty of law) (n = 308).

Pitanja / Questions	Odgovori / Answers	Broj (%) ispitanika / Number (%) of respondents		*P**
		Medicinski / Medical 177 (16,0)	Pravni / Law 131 (11,9)	
Znate li kakav je zakon u Hrvatskoj o doniranju organa za transplantaciju nakon smrti? / Do you know what the law in Croatia is regarding organ donation for transplantation after death?	a) Mislim da znam / I think I know	73 (41,2)	42 (32)	0.129
	b) Nisam siguran/sigurna / I am not sure	67 (37,9)	50 (38,2)	
	c) Mislim da ne znam / I think I do not know	37 (20,9)	39 (29,8)	
Odaberi što misliš da je točno za važeći zakon u Hrvatskoj: / Choose what you think is correct for the current law in Croatia:	a) Nakon moždane smrti po zakonu se organi radi transplantacije smiju uzeti samo onim građanima RH koji imaju potpisanu donorsku karticu i nalaze se u Registru darivatelja. Nadalje, uobičajeno je da liječnici o tome obavijeste obitelj te poštuju njezinu odluku ukoliko se ona tom zahvatu izričito protivi. / After brain death, according to the law, organs for transplantation may only be taken from those citizens of the Republic of Croatia who have signed a donor card and are listed in the Donor Registry. Furthermore, it is common for doctors to inform the family about this and to respect their decision if they explicitly oppose the procedure.	80 (45,2)	60 (45,8)	**0,007**
	b) Nakon moždane smrti svaki je građanin RH donor (darovatelj) osim ako se za života tome protivio i registrirao u Registru nedarivatelja. Ako nije u tom registru, svejedno se od obitelji traži dozvola i njezina se volja poštuje. Traženje dozvole od obitelji nije zakonom određeno, ali je za liječnika običajeno i profesionalno etično. / After brain death, every citizen of the Republic of Croatia is a donor unless they have opposed it during their lifetime and registered in the Non-Donor Registry. If they are not in that registry, permission is still sought from the family, and their will is respected. Seeking permission from the family is not legally required, but it is customary and professionally ethical for the doctor.	73 (41,3)	37 (28,2)	
	c) Po zakonu se organi umrloga smiju transplantirati samo ukoliko obitelj da pristanak. U zakonu o doniranju organa za transplantaciju nakon smrti ne spominje se ni Registar darivatelja niti nedarivatelja. / According to the law, organs of the deceased may only be transplanted if the family gives consent. The law on organ donation for transplantation after death does not mention either the Donor Registry or the Non-Donor Registry.	13 (7,3)	25 (19,1)	
	d) Ne znam ništa o tome. / I do not know anything about it.	11 (6,2)	9 (6,9)	
Odaberi što misliš da je točno o moždanoj smrti: / Choose what you think is correct about brain death:	a) Moždana smrt je konačna smrt iako se rad srca i disanje mogu još neko vrijeme održavati pomoću aparata. / Brain death is the final death, even though heart function and breathing can be maintained with the help of machines for some time.	158 (89,3)	102 (77,9)	**0,024**
	b) Moždana smrt je isto što i klinička smrt i eventualno se može reanimacijom (postupkom oživljavanja) vratiti u život. / Brain death is the same as clinical death and can potentially be brought back to life through resuscitation (revival procedure).	12 (6,8)	19 (14,5)	
	c) Ne znam ništa o tome. / I do not know anything about it.	7 (3,9)	10 (7,6)	
Katolička crkva se protivi transplantaciji organa / The Catholic Church opposes organ transplantation.	a) Da / Yes	34 (19,2)	39 (29,8)	**0,001**
	b) Ne / No	81 (45,8)	34 (25,9)	
	c) Ne znam / I do not know	62 (35,0)	58 (44,3)	

▶

Tablica 4. Nastavak
Table 4. Continued

Pitanja / Questions	Odgovori / Answers	Broj (%) ispitanika / Number (%) of respondents		*P**
		Medicinski / Medical 177 (16,0)	Pravni / Law 131 (11,9)	
U Hrvatskoj je zakonom zabranjeno doniranje organa radi stjecanja materijalne koristi. / In Croatia, it is prohibited by law to donate organs for the purpose of material gain.	a) Da / Yes	103 (58,2)	73 (55,7)	0,198
	b) Ne / No	34 (19,2)	18 (13,8)	
	c) Ne znam / I do not know	40 (22,6)	40 (30,5)	
Hrvatska je u europskom i svjetskom vrhu prema broju doniranja i transplantacije organa (na milijun stanovnika) / Croatia is among the European and global leaders in terms of the number of organ donations and transplantations (per million inhabitants).	a) Da / Yes	99 (55,9)	35 (26,7)	**< 0,001**
	b) Ne / No	28 (15,8)	34 (26)	
	c) Ne znam / I do not know	50 (28,3)	62 (47,3)	

*χ^2-test

dobili i Swamy i suradnici u Indiji, gdje je malo više od polovice studenata odgovorilo da je prekršaj primiti novac ili druge pogodnosti za doniranje organa[25], dok je u istraživanju na studentima u Portu većina studenata (79%) znala da je prodaja organa zabranjena[19]. O svjetskom uspjehu Hrvatske u transplantaciji organa upoznato je malo manje od trećine ispitanika, što je iznenađujuće da građani ne znaju o ovom uspjehu države u kojoj žive, pogotovo mladi uzrasti koji su povezani s raznim vrstama medija, no očito je da se premalo „hvalimo" s ovim uspjehom kroz medije. Ovaj izrazito velik uspjeh za ovako malu državu trebao bi češće biti reklamiran, pogotovo putem medija jer oni su glavni izvor raznih informacija, posebice televizija i internet, čime bi se podigla svijest o tome, ali i o samom doniranju i transplantaciji organa. Istraživanja govore kako je potrebno koristiti medije, ponajviše televiziju, koju se u današnje vrijeme široko koristi, te internet i novine kao glavne medije preko kojih će se informirati građani o doniranju i transplantaciji organa.[26,27,28]

U ovom istraživanju sudjelovalo je više nego dvostruko žena u odnosu na muškarce i iako je mala razlika po broju odgovora, postoji statistički značajna razlika koja pokazuje veće mišljenje o poznavanju Zakona, stvarno poznavanje Zakona i moždane smrti kod žena, dok muškarci značajnije više znaju da je Hrvatska u europskom i svjetskom vrhu prema broju doniranja i transplantacije organa. U poznavanju stava Katoličke crkve prema transplantaciji organa i da je u Hrvatskoj zakonom zabranjeno doniranje organa radi stjecanja materijalne koristi nema značajne razlike u odgovorima između muškaraca i žena.

Usporedili smo rezultate o informiranosti studenata ovisno o fakultetu, želeći utvrditi poznavanje *opt-out* zakona među budućim liječnicima, zdravstvenim radnicima i pravnicima u odnosu na ostale studente, jer će oni biti najviše u izravnom i posrednom kontaktu s ovim zakonom, odnosno raznim pitanjima i problemima vezanim za doniranje organa i transplantaciju. Na sva pitanja studenti s medicinskog, drugog zdravstvenog i pravnog fakulteta značajnije više su točno odgovorili od studenata s drugih fakulteta. Izdvojiti treba svakako odgovor odnosno prepoznavanje Zakona gdje su prema postotku skoro dvostruko više točno odgovorili studenti koji studiraju na Medicinskom, Pravnom i drugom zdravstvenom fakultetu od studenata s drugih fakulteta. Ovaj rezultat bio je i očekivan s obzirom na to da na većini ostalih fakulteta nema kolegija na kojemu bi se ovaj zakon mogao spomenuti ili detaljnije proučiti, no kad se pogledaju brojevi, samo manje od trećine ispitanika prepoznalo je važeći Zakon, što je izrazito malo s obzirom na to da će se neki od njih u svome budućem radu susretati s time.

Tablica 5. Informiranost studenata Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku o *opt-out* zakonu o doniranju organa nakon moždane smrti ovisno o godinama studija (N = 1105)

Table 5. Awareness of students at the University of Josip Juraj Strossmayer in Osijek regarding the *opt-out* law on organ donation after brain death, based on years of study (N = 1105)

Pitanja / Questions	Odgovori / Answers	Broj (%) ispitanika / Number (%) of respondents		*P* *
		Prva, druga treća / First, second, third 816 (73,8)	Četvrta, peta, šesta, apsol / Fourth, fifth, sixth, graduate 289 (26,2)	
Znate li kakav je zakon u Hrvatskoj o doniranju organa za transplantaciju nakon smrti? / Do you know what the law in Croatia is regarding organ donation for transplantation after death?	a) Mislim da znam / I think I know	185 (22,7)	64 (22,2)	0,146
	b) Nisam siguran/sigurna / I am not sure	300 (36,7)	90 (31,1)	
	c) Mislim da ne znam / I think I do not know	331 (40,6)	135 (46,7)	
Odaberi što misliš da je točno za važeći zakon u Hrvatskoj: / Choose what you think is correct for the current law in Croatia:	a) Nakon moždane smrti po zakonu se organi radi transplantacije smiju uzeti samo onim građanima RH koji imaju potpisanu donorsku karticu i nalaze se u Registru darivatelja. Nadalje, uobičajeno je da liječnici o tome obavijeste obitelj te poštuju njezinu odluku ukoliko se ona tom zahvatu izričito protivi. / After brain death, according to the law, organs for transplantation may only be taken from those citizens of the Republic of Croatia who have signed a donor card and are listed in the Donor Registry. Furthermore, it is common for doctors to inform the family about this and to respect their decision if they explicitly oppose the procedure.	459 (56,2)	143 (49,4)	0,064
	b) Nakon moždane smrti svaki je građanin RH donor (darovatelj) osim ako se za života tome protivio i registrirao u Registru nedarivatelja. Ako nije u tom registru, svejedno se od obitelji traži dozvola i njezina se volja poštuje. Traženje dozvole od obitelji nije zakonom određeno, ali je za liječnika običajeno i profesionalno etično. / After brain death, every citizen of the Republic of Croatia is a donor unless they have opposed it during their lifetime and registered in the Non-Donor Registry. If they are not in that registry, permission is still sought from the family, and their will is respected. Seeking permission from the family is not legally required, but it is customary and professionally ethical for the doctor.	158 (19,4)	74 (25,6)	
	c) Po zakonu se organi umrloga smiju transplantirati samo ukoliko obitelj da pristanak. U zakonu o doniranju organa za transplantaciju nakon smrti ne spominje se ni Registar darivatelja niti nedarivatelja. / According to the law, organs of the deceased may only be transplanted if the family gives consent. The law on organ donation for transplantation after death does not mention either the Donor Registry or the Non-Donor Registry.	116 (14,2)	36 (12,5)	
	d) Ne znam ništa o tome. / I do not know anything about it.	83 (10,2)	36 (12,5)	
Odaberi što misliš da je točno o moždanoj smrti: / Choose what you think is correct about brain death:	a) Moždana smrt je konačna smrt iako se rad srca i disanje mogu još neko vrijeme održavati pomoću aparata. / Brain death is the final death, even though heart function and breathing can be maintained with the help of machines for some time.	633 (77,6)	232 (80,3)	0,571
	b) Moždana smrt je isto što i klinička smrt i eventualno se može reanimacijom (postupkom oživljavanja) vratiti u život. / Brain death is the same as clinical death and can potentially be brought back to life through resuscitation (revival procedure).	106 (13)	35 (12,1)	
	c) Ne znam ništa o tome. / I do not know anything about it.	77 (9,4)	22 (7,6)	

Tablica 5. Nastavak
Table 5. Continued

Pitanja / Questions	Odgovori / Answers	Broj (%) ispitanika / Number (%) of respondents		*P* *
		Prva, druga treća / First, second, third 816 (73,8)	Četvrta, peta, šesta, apsol / Fourth, fifth, sixth, graduate 289 (26,2)	
Katolička crkva se protivi transplantaciji organa / The Catholic Church opposes organ transplantation.	a) Da / Yes	228 (27,9)	74 (25,6)	0,714
	b) Ne / No	253 (31,0)	90 (31,1)	
	c) Ne znam / I do not know	335 (41,1)	125 (43,3)	
U Hrvatskoj je zakonom zabranjeno doniranje organa radi stjecanja materijalne koristi. / In Croatia, it is prohibited by law to donate organs for the purpose of material gain.	a) Da / Yes	375 (46,0)	165 (57,1)	**0,005**
	b) Ne / No	177 (21,7)	50 (17,3)	
	c) Ne znam / I do not know	264 (32,4)	74 (25,6)	
Hrvatska je u europskom i svjetskom vrhu prema broju doniranja i transplantacije organa (na milijun stanovnika) / Croatia is among the European and global leaders in terms of the number of organ donations and transplantations (per million inhabitants).	a) Da / Yes	234 (28,7)	103 (35,7)	**0,044**
	b) Ne / No	185 (22,7)	68 (23,5)	
	c) Ne znam / I do not know	397 (48,6)	118 (40,8)	

*χ^2-test

Nadalje, usporedili smo odgovore studenata s Medicinskog fakulteta i Pravnog fakulteta, odnosno buduće liječnike to jest nositelje zdravstvene zaštite koji će biti u izravnom kontaktu s pacijentima i pitanjima vezanima za transplantaciju i doniranje organa i koji bi trebali biti relevantan i velik izvor informacija vezanih za iste, te budućim pravnicima koji će se susretati s pravnim problemima i pitanjima u ovome području. Na sva pitanja studenti s Medicinskog fakulteta više su znali točan odgovor od studenata s Pravnog fakulteta, značajno češće su znali prepoznati trenutačno važeći Zakon, objašnjenje moždane smrti, stav Katoličke crkve o transplantaciji i svjetski uspjeh Hrvatske u doniranju i transplantaciji organa. Svakako treba izdvojiti i naglasiti da je malo više od 40% studenata Medicinskog fakulteta mislilo da poznaje Zakon, te provjerom poznavanja istoga isto toliko ih je taj Zakon i prepoznalo, dok je iznenađujuće i poražavajuće da je manje od trećine studenata s Pravnog fakulteta mislilo da poznaje Zakon, ali ono važnije jest da je samo njih toliko taj Zakon i prepoznalo. Pretpostavka je da je navedeni rezultat posljedica višestrukog susretanja studenata Medicinskog fakulteta s temom transplantacije organa u Hrvatskoj te posljedično zakonom vezanim za donaciju istih, u sklopu nekoliko kolegija i tijekom više godina studija. Iz navedenoga, ukazuje se potreba za redefiniranjem nastavnog kurikula i jedne i druge skupine, kako bi se ova tema obradila temeljitije i posljedično produbilo znanje studenata. Slično podupire i istraživanje provedeno u Turskoj 2011., na studentima medicine i prava Erciyes sveučilišta u Kayseriju.[29] Rezultati istraživanja provedenoga 2021. u Mađarskoj pokazali su nešto bolje poznavanje pravne regulative po pitanju donacije organa preminulog donora, gdje je 94% dalo točan odgovor.[30] U istraživanju Mekahli i suradnika na francuskim studentima prve godine medicine, njih 51% poznavalo je zakon o doniranju organa[31], u istraživanju na studentima medicine u Indiji

Tablica 6. Informiranost studenata Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera Osijek o *opt-out* zakonu o doniranju organa nakon moždane smrti ovisno o dobnim skupinama (N = 1105)

Table 6. Awareness of students at the University of Josip Juraj Strossmayer in Osijek regarding the *opt-out* law on organ donation after brain death, based on age groups (N = 1105)

Pitanja / Questions	Odgovori / Answers	Broj (%) ispitanika / Number (%) of respondents			*P* *
		<= 20 261 (23,6)	21 – 24 695 (62,9)	>= 25 147 (13,3)	
Znate li kakav je zakon u Hrvatskoj o doniranju organa za transplantaciju nakon smrti? / Do you know what the law in Croatia is regarding organ donation for transplantation after death?	a) Mislim da znam / I think I know	63 (24,1)	249 (21,4)	37 (25,2)	0,718
	b) Nisam siguran/sigurna / I am not sure	95 (36,4)	244 (35,1)	51 (34,7)	
	c) Mislim da ne znam / I think I do not know	103 (39,5)	302 (43,5)	59 (40,1)	
Odaberi što misliš da je točno za važeći zakon u Hrvatskoj: / Choose what you think is correct for the current law in Croatia:	a) Nakon moždane smrti po zakonu se organi radi transplantacije smiju uzeti samo onim građanima RH koji imaju potpisanu donorsku karticu i nalaze se u Registru darivatelja. Nadalje, uobičajeno je da liječnici o tome obavijeste obitelj te poštuju njezinu odluku ukoliko se ona tom zahvatu izričito protivi. / After brain death, according to the law, organs for transplantation may only be taken from those citizens of the Republic of Croatia who have signed a donor card and are listed in the Donor Registry. Furthermore, it is common for doctors to inform the family about this and to respect their decision if they explicitly oppose the procedure.	161 (61,7)	370 (53,2)	71 (48,3)	0,074
	b) Nakon moždane smrti svaki je građanin RH donor (darovatelj) osim ako se za života tome protivio i registrirao u Registru nedarivatelja. Ako nije u tom registru, svejedno se od obitelji traži dozvola i njezina se volja poštuje. Traženje dozvole od obitelji nije zakonom određeno, ali je za liječnika uobičajeno i profesionalno etično. / After brain death, every citizen of the Republic of Croatia is a donor unless they have opposed it during their lifetime and registered in the Non-Donor Registry. If they are not in that registry, permission is still sought from the family, and their will is respected. Seeking permission from the family is not legally required, but it is customary and professionally ethical for the doctor.	40 (15,3)	155 (22,3)	36 (24,5)	
	c) Po zakonu se organi umrloga smiju transplantirati samo ukoliko obitelj da pristanak. U zakonu o doniranju organa za transplantaciju nakon smrti ne spominje se ni Registar darivatelja niti nedarivatelja. / According to the law, organs of the deceased may only be transplanted if the family gives consent. The law on organ donation for transplantation after death does not mention either the Donor Registry or the Non-Donor Registry.	38 (14,6)	91 (13,1)	23 (15,6)	
	d) Ne znam ništa o tome. / I do not know anything about it.	22 (8,4)	79 (11,4)	17 (11,6)	

Tablica 6. Nastavak
Table 6. Continued

Pitanja / Questions	Odgovori / Answers	Broj (%) ispitanika / Number (%) of respondents			*P* *
		<= 20 261 (23,6)	21 – 24 695 (62,9)	>= 25 147 (13,3)	
Odaberi što misliš da je točno o moždanoj smrti: / Choose what you think is correct about brain death:	a) Moždana smrt je konačna smrt iako se rad srca i disanje mogu još neko vrijeme održavati pomoću aparata. / Brain death is the final death, even though heart function and breathing can be maintained with the help of machines for some time.	197 (75,5)	538 (77,4)	129 (87,8)	**0,036**
	b) Moždana smrt je isto što i klinička smrt i eventualno se može reanimacijom (postupkom oživljavanja) vratiti u život. / Brain death is the same as clinical death and can potentially be brought back to life through resuscitation (revival procedure).	41 (15,7)	90 (13)	10 (6,8)	
	c) Ne znam ništa o tome. / I do not know anything about it.	23 (8,8)	67 (9,6)	8 (5,4)	
Katolička crkva se protivi transplantaciji organa / The Catholic Church opposes organ transplantation.	a) Da / Yes	73 (27,9)	192 (27,6)	36 (24,5)	0,131
	b) Ne / No	91 (34,9)	198 (28,5)	54 (36,7)	
	c) Ne znam / I do not know	97 (37,2)	305 (43,9)	57 (38,8)	
U Hrvatskoj je zakonom zabranjeno doniranje organa radi stjecanja materijalne koristi. / In Croatia, it is prohibited by law to donate organs for the purpose of material gain.	a) Da / Yes	112 (42,9)	337 (48,5)	90 (61,2)	**0,011**
	b) Ne / No	63 (24,1)	142 (20,4)	22 (15,0)	
	c) Ne znam / I do not know	86 (33,0)	216 (31,1)	35 (23,8)	
Hrvatska je u europskom i svjetskom vrhu prema broju doniranja i transplantacije organa (na milijun stanovnika) / Croatia is among the European and global leaders in terms of the number of organ donations and transplantations (per million inhabitants).	a) Da / Yes	62 (23,7)	209 (30,1)	66 (44,9)	**< 0,001**
	b) Ne / No	68 (26,1)	158 (22,7)	27 (18,4)	
	c) Ne znam / I do not know	131 (50,2)	328 (47,2)	54 (36,7)	

*χ^2-test

29,4%[32] te u istraživanju na studentima medicine u Grčkoj 21,1%.[33] Također vidimo iz primjera drugih provedenih istraživanja da su uglavnom studentima glavni izvori znanja o transplantaciji i donaciji organa TV programi, internet, društveni mediji i prijatelji, a ne kolegiji na studiju. Poredak izvora je različit u istraživanjima, ali u sve većoj zastupljenosti internet postaje glavni izvor informacija.[19,21,23,34] Ipak, provedena istraživanja pokazuju kako se stavovi i znanja vezana za doniranje i transplantaciju organa i moždanu smrt mogu poboljšati kroz razne obrazovne materijale na studijima.[35,36] Propitane o točnim tvrdnjama za mož-

danu smrt, obje skupine su u izrazito velikom broju većinski prepoznale da se radi o konačnoj smrti iako se rad srca i disanje mogu još neko vrijeme održavati pomoću uređaja, što je jako zadovoljavajuće i dobar temelj za daljnju edukaciju – 89,3% ispitanika s Medicinskog u odnosu na 77,9% ispitanika s Pravnog fakulteta. Bolje poznavanje definicije moždane smrti od strane studenata Medicinskog fakulteta značajno je veće i u skladu je s očekivanim. Slično istraživanje provedeno je 2020. godine među studentima i internistima medicinskog fakulteta na sveučilištu u Jeddahu, gdje je 59,5% ispitanika točno odgovorilo na pitanje o moždanoj smrti[37] i istraživanje među studentima u Indiji gdje ih je 46,9% znalo što je moždana smrt[32]. Ispravno prepoznavanje moždane smrti važno je za prepoznavanje potencijalnih donora i donošenje odluke o doniranju organa. Potreba za poboljšanjem znanja o definiciji moždane smrti, doniranju organa i transplantaciji prepoznata je u Mađarskoj. Prema rezultatima ankete koju su proveli na specijalistima i medicinskim sestrama jedinice intenzivne njege, liječnicima opće prakse i studentima šeste godine zaključili su da bi ti programi trebali pokrivati sve medicinske specijalnosti uključene u ove postupke.[30] Da je u Hrvatskoj zakonom zabranjeno doniranje organa radi stjecanja materijalne koristi bilo koje vrste svjesna je većina ispitanika u obje skupine (studenti Medicinskog fakulteta – 58,2%, studenti Pravnog fakulteta – 55,7%). Da je navedeno zakonski dopustivo smatra 19,2% studenata Medicinskog i 13,8% studenata Pravnog fakulteta. Suprotno tomu, ispitanici zdravstvenih fakulteta u Indiji u sklopu sličnog istraživanja iz 2022. po upitu o tome jesu li svjesni da je prodaja i kupovina organa kažnjiva zakonom odgovorili su većinski potvrdno. Od ukupnog broja ispitanika – 1.303, 86,9% ispitanika je odgovorilo da je u potpunosti svjesno, 7,2% da nije, a 5,9% da je djelomično upoznato s tim zakonom.[38] Ovi podatci nam ukazuju na višu razinu svijesti u studenata izvan Hrvatske povezanu s donacijom organa i zakonom koji se odnosi na istu te koje su legalne posljedice u slučaju pokušaja stjecanja materijalne koristi. Značajno više saznanja o poziciji Hrvatske prema broju doniranih organa i transplantacija u odnosu na ostale europske i svjetske države, koja je u samom vrhu, imali su studenti Medicinskog fakulteta (55,9%, u odnosu na 26,7% studenata Pravnog fakulteta). Pretpostavljamo da je ovakav rezultat u skladu s većom prisutnošću teme transplantacije u nastavnom kurikulu tijekom cjelokupnog studija medicine.

Iduća usporedba odnosila se na informiranost studenata o Zakonu o doniranju organa na temelju njihove godine studija. Prva skupina satojala se od studenata prve, druge i treće godine, a druga skupina od studenata četvrte, pete i šeste godine te apsolvenata. Druga skupina je prema broju odgovora na sva pitanja malo više točno odgovorila, međutim, značajnije više pokazalo se samo u pitanjima o tome je li zakonom zabranjeno doniranje organa radi stjecanja materijalne koristi i svjetski uspjeh Hrvatske u doniranju i transplantaciji organa. To je iznenađujući podatak s obzirom na to da bi se od studenata viših godina ipak očekivalo da su bolje upoznati s ovom temom i da sukladno tomu mogu biti sigurniji u svojim odgovorima.

Pojedinačno po godinama studija, prema dobivenim rezultatima studenti šeste godine najviše su točno odgovorili na sva pitanja u usporedbi s ostalim godinama studija, od kojih treba izdvojiti da ih je 75% mislilo da poznaje Zakon, polovica je taj Zakon i prepoznala, svi su znali definiciju moždane smrti, te 87,5% da je u Hrvatskoj zakonom zabranjeno doniranje organa radi stjecanja materijalne koristi. S obzirom na to da znamo da je u Hrvatskoj jedini studij koji traje šest godina medicina, a ovo su odgovori studenata medicine, nije zadovoljavajuće da samo polovica studenata zna trenutačno važeći Zakon u Hrvatskoj o doniranju i transplantaciji organa, odnosno da ih samo polovica zna da su i sami potencijalni donori.

Studente smo podijelili u tri skupine prema godinama starosti, oni s 20 godina i manje, s 21 do 24 godine, te oni s 25 i više godina. Očekivano su dobiveni rezultati prema kojima su stariji studenti na sva pitanja u većem broju odgovorili točno nego mlađi studenti, međutim, značajnije više znaju samo definiciju moždane smrti, da je u Hrvatskoj zakonom zabranjeno doniranje organa radi stjecanja materijalne koristi, te svjetski uspjeh Hrvatske u doniranju i transplantaciji organa.

Treba istaknuti da ovo istraživanje ima ograničenja. Naime, korišten je nevalidirani upitnik, što može uputiti na pogrešnu interpretaciju, te je provedeno na jednom sveučilištu u državi pa se zbog toga ne mogu rezultati generalizirati na sve studente u Hrvatskoj.

Zaključak

Ovo istraživanje je tematski među rijetkima u Hrvatskoj. Za uspješan proces doniranja organa važno je da javnost poznaje zakone, te s obzirom na to i da svaki pojedinac dobije značajne informacije koje će omogućiti i olakšati samostalno donošenje odluka. Studenti bi trebali biti nositelji novih i „vlasnici“ spoznaja o aktualnostima važnima za građanski život, poput ovoga Zakona, baš kao i za opću kulturu. Stoga bi trebalo provesti ovakva istraživanja i na drugim hrvatskim sveučilištima da se dobije potpuna slika poznavanja Zakona od strane studenata u Hrvatskoj. No, već i prema ovim rezultatima može se zaključiti da je potrebno educirati studente i ostale mlade o ovom Zakonu, a pogotovo one sa zdravstvenih i pravnih fakulteta koji će se u svome budućem radu s tim problemima izravno susretati, te podići razinu svijesti o uspjehu doniranja i transplantacije organa Hrvatske u svijetu.

Privitak 1.

Upitnik

1. **Spol** (zaokružiti)
   M Ž
2. **Godina rođenja (upiši četiri znamenke bez točke, npr. 2001)** _____
3. **Godina studija:** (zaokružiti)
   prva druga treća četvrta peta šesta
4. **Molimo zaokružite kojoj skupini pripada fakultet na kojemu studiraš.**
   a) Medicinski b) Drugi zdravstveni, koji nije kao pod a) c) Pravni d) Ostalo
5. **Znate li kakav je zakon u Hrvatskoj o doniranju organa za transplantaciju nakon smrti?**
   a) Mislim da znam b) Nisam siguran/sigurna c) Mislim da ne znam
6. **Zaokruži što misliš da je točno za važeći zakon u Hrvatskoj:**
   a) Nakon moždane smrti po zakonu se organi radi transplantacije smiju uzeti samo onim građanima RH koji imaju potpisanu donorsku karticu i nalaze se u Registru darivatelja. Nadalje, uobičajeno je da liječnici o tome obavijeste obitelj te poštuju njezinu odluku ukoliko se ona tom zahvatu izričito protivi.
   b) Nakon moždane smrti svaki je građanin RH donor (darovatelj) osim ako se za života tome protivio i registrirao u Registru nedarivatelja. Ako nije u tom registru, svejedno se od obitelji traži dozvola i njezina se volja poštuje. Traženje dozvole od obitelji nije zakonom određeno, ali je za liječnika uobičajeno i profesionalno etično.
   c) Po zakonu se organi umrloga smiju transplantirati samo ukoliko obitelj da pristanak. U zakonu o doniranju organa za transplantaciju nakon smrti ne spominje se ni Registar darivatelja niti nedarivatelja.
   d) Ne znam ništa o tome.
7. **Zaokruži što misliš da je točno o moždanoj smrti:**
   a) Moždana smrt je konačna smrt iako se rad srca i disanje mogu još neko vrijeme održavati pomoću aparata.
   b) Moždana smrt je isto što i klinička smrt i eventualno se može reanimacijom (postupkom oživljavanja) vratiti u život.
   c) Ne znam ništa o tome.
8. **Katolička crkva se protivi transplantaciji organa:**
   Da Ne Ne znam
9. **U Hrvatskoj je zakonom zabranjeno doniranje organa radi stjecanja materijalne koristi.**
   Da Ne Ne znam
10. **Hrvatska je u europskom i svjetskom vrhu prema broju doniranja i transplantacije organa (na milijun stanovnika).**
    Da Ne Ne znam

ZAHVALE

Zahvaljujemo referadama fakulteta uključenih u ovo istraživanje na pomoći u provedbi ovog istraživanja, kao i svim studentima koji su odvojili dio svoga vremena i sudjelovali u ovom istraživanju. Posebno zahvaljujemo kolegicama i kolegama Aishe Vejseli, Attili Jukić-Burai, Dori Seletković, Martini Jerković, Anamariji Gerenčir, Vanessi Lukas, Dori Gašparović, Waldemaru Bromanu, Heleni Kuprešak, Ines Kopunić, Tamari Stanojlović, Ivani Šarac, Josipi Vasilj, Magdaleni Lukaček, Andreju Borzanu, Ivanu Sladoji, Marku Sesaru, Grigoru Turniškom, Dinku Koprivnjaku, Danijelu Barišiću, Petri Ugljarević, Zvonimiru Ćiriću, Dori Jelinić, Lani Lukadinović i Tinu Tunjiću na pomoći u provedbi ovoga istraživanja.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: FŠ, ABB, MMP, LF, LZ

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: FŠ, ABB, MMP, LF, MR, LM, ZK, MD, LZ

Pisanje prve verzije rada: FŠ, ABB, MMP, LF, MR, LM, ZK, MD, LZ

Kritička revizija: FŠ, LZ

LITERATURA

1. enciklopedija.hr [Internet]. Zagreb: Hrvatska enciklopedija, Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2013 – 2024., c2023; presađivanje. Dostupno na: https://www.enciklopedija.hr/clanak/presadjivanje [Pristupljeno 21. svibnja 2023.].
2. hdm.hr [Internet]. Pula: Hrvatska donorska mreža; c2016. Dostupno na: http://www.hdm.hr/2003/06/17/povijest-transplantacije-u-hrvatskoj/ [Pristupljeno 21. svibnja 2023.].
3. transplant-observatory.org [Internet]. Španjolska: Global Observatory on Donation and Transplantation; c2016. Dostupno na: https://www.transplant-observatory.org/summary/ [Pristupljeno 21. svibnja 2023.].
4. irodat.org [Internet]. Barcelona: International Registry on Organ Donation and Transplantation; c2023. Dostupno na: https://www.irodat.org/ [Pristupljeno 22. svibnja 2023.].
5. *Živčić-Ćosić S, Bušić M, Župan Ž, Pelčić G, Anušić Juričić M, Jurčić Ž i sur.* Development of the Croatian model of organ donation and transplantation. Croat Med J [serial on the Internet]. 2013;54(1):65–70. Dostupno na: https://hrcak.srce.hr/102798 [Pristupljeno 22. svibnja 2023.].
6. narodne-novine.nn.hr [Internet]. Zagreb: Zakon o presađivanju ljudskih organa u svrhu liječenja, Narodne novine (144/2012). Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2012_12_144_3071.html [Pristupljeno 18. lipnja 2023.].
7. narodne-novine.nn.hr [Internet]. Zagreb: Kodeks liječničke etike i deontologije, Izmjene i dopune, Narodne novine (br. 139/15). Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2015_12_139_2605.html [Pristupljeno 18. lipnja 2023.].
8. *Nedić T.* Kaznenopravni i medicinskopravni aspekti (ne)dozvoljenog uzimanja i presađivanja dijelova ljudskog tijela u Republici Hrvatskoj. Pravni vjesnik. 2016;32(1):55–77. Dostupno na: https://hrcak.srce.hr/161814 [Pristupljeno 8. prosinca 2023.].
9. *Nedić T.* Pristanak obitelji za uzimanjem organa ili tkiva od preminule osobe radi presađivanja u Republici Hrvatskoj. Pravni vjesnik [serial on the Internet]. 2017;33(1):31–50. Dostupno na: https://hrcak.srce.hr/180406 [Pristupljeno 8. prosinca 2023.].
10. *Zibar L, Ižaković I, Kuharić M.* Etika u transplantaciji solidnih organa. Liječ Vjesn. 2018;140(5–6). Dostupno na: https://doi.org/10.26800/LV-140-5-6-22 [Pristupljeno 8. prosinca 2023.].
11. enciklopedija.hr [Internet]. Zagreb: Hrvatska enciklopedija, Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2013 – 2024., c2023; moždana smrt. Dostupno na: https://enciklopedija.hr/clanak/mozdana-smrt [Pristupljeno 8. prosinca 2023.].
12. eurotransplant.org [Internet]. Leiden: Eurotransplant homepage – Eurotransplant. Dostupno na: https://www.eurotransplant.org/ [Pristupljeno 23. svibnja 2023.].
13. eurotransplant.org [Internet]. Leiden: Eurotransplant, Annual Report – Eurotransplant. Dostupno na: https://www.eurotransplant.org/statistics/annual-report/ [Pristupljeno 23. svibnja 2023.].
14. dzs.gov.hr [Internet]. Zagreb: Državni zavod za statistiku, c2023; Objavljeni konačni rezultati Popisa 2021. Dostupno na: https://dzs.gov.hr/vijesti/objavljeni-konacni-rezultati-popisa-2021/1270 [Pristupljeno 29. lipnja 2023.].
15. *Marušić M, ur.* Uvod u znanstveni rad u medicini. 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
16. *Stadlbauer V, Steiner P, Schweiger M, Sereinigg M, Tscheliessnigg KH, Freidl W.* Knowledge and attitude of ICU nurses, students and patients towards the Austrian organ donation law. BMC Med Ethics [serial on the Internet]. 2013;14:32. Dostupno na: https://bmcmedethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6939-14-32 [Pristupljeno 8. prosinca 2023.].
17. *Michalska E, Kołodziej K, Szymański D, Strzelczyk J.* Students of the Polish catholic theological seminars and the issue of organ transplantation. Ann Transplant [serial on the Internet]. 2010;15(4):56–60. Dostupno na: https://annalsoftransplantation.com/abstract/index/idArt/881352 [Pristupljeno 8. prosinca 2023.].
18. *Leung RWS, Ho BSZ, Fong GXY, Boh JJM, Chow YL, Thong DA i sur.* Improving the Communication and Understanding of the Opt-Out Organ Donation Law Among Young Adults. Transplant Proc [serial on the Internet]. 2021;53(7):2095–104. Dostupno na: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004113452100525X?via%3Dihub [Pristupljeno 8. prosinca 2023.].
19. *da Silva Clemente Pinho R, Nogueira da Costa Santos CM, Resende Figueiredo Duarte IM.* Presumed post-mortem donors: the degree of information among university students. BMC Med Ethics [serial on the Internet]. 2021;22(1):139. Dostupno na: https://bmcmedethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-021-00707-2 [Pristupljeno 8. prosinca 2023.].
20. *Molina-Pérez A, Rodríguez-Arias D, Delgado-Rodríguez J, Morgan M, Frunza M, Randhawa G i sur.* Public knowledge and attitudes towards consent policies for organ donation in Europe. A systematic review. Transplant Rev (Orlando) [serial on the Internet]. 2019;33(1):1–8. Dostupno na: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0955470X18300533?via%3Dihub [Pristupljeno 8. prosinca 2023.].
21. *Sebastián-Ruiz MJ, Guerra-Sáenz EK, Vargas-Yamanaka AK, Barboza-Quintana O, Ríos-Zambudio A, García-Cabello R i sur.* Knowledge and attitude towards organ donation of medicine students of a Northwestern Mexico public university. Gac Med Mex [serial on the Internet]. 2017;153(4):430–40. Dostupno na: https://www.anmm.org.mx/GMM/2017/n4_english/02_GMM_17_28E_Actitud_GC_Palacios.pdf [Pristupljeno 8. prosinca 2023.].
22. *Kocaay AF, Celik SU, Eker T, Oksuz NE, Akyol C, Tuzuner A.* Brain Death and Organ Donation: Knowledge, Awareness, and Attitudes of Medical, Law, Divinity, Nursing, and Communication Students. Transplant Proc [serial on the Internet]. 2015;47(5):1244–8. Dostupno na: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041134515003966?via%3Dihub [Pristupljeno 8. prosinca 2023.].
23. *Alwahaibi N, Al Wahaibi A, Al Abri M.* Knowledge and attitude about organ donation and transplantation among Omani university students. Front Public Health [serial on the Internet]. 2023;11:1115531. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10248022/ [Pristupljeno 8. prosinca 2023.].
24. *Tagizadieh A, Shahsavari Nia K, Moharamzadeh P, Pouraghaei M, Ghavidel A, Parsian Z i sur.* Attitude and Knowledge of Medical Students of Tabriz University of Medical Sciences Regarding Organ Donation. Transplant Proc [serial on the Internet]. 2018;50(10):2966–70. Dostupno na: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004113451830229X?via%3Dihub [Pristupljeno 8. prosinca 2023.].
25. *Swamy RM, Kalaburgi RA, Manjunath GN, Lavanya R, Kousalya R.* Knowledge and Attitude towards Organ donation

among the Medical and Engineering students in Tumakuru, Karnataka. IOSR JDMS [serial on the Internet]. 2022;19(5): 31–6. Dostupno na: https://www.iosrjournals.org/iosr-jdms/papers/Vol19-issue5/Series-2/G1905023136.pdf [Pristupljeno 8. prosinca 2023.].

26. *Kose OO, Onsuz MF, Topuzoglu A.* Knowledge levels of and attitudes to organ donation and transplantation among university students. North Clin Istanb [serial on the Internet]. 2015;2(1):19–25. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5175046/ [Pristupljeno 8. prosinca 2023.].
27. *Sato H, Akabayashi A, Kai I.* Public appraisal of government efforts and participation intent in medico-ethical policymaking in Japan: a large scale national survey concerning brain death and organ transplant. BMC Med Ethics [serial on the Internet]. 2005;6:E1. Dostupno na: https://bmcmedethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6939-6-1 [Pristupljeno 8. prosinca 2023.].
28. *Alam AA.* Public opinion on organ donation in Saudi Arabia. Saudi J Kidney Dis Transpl [serial on the Internet]. 2007; 18(1):54–9. Dostupno na: https://journals.lww.com/sjkd/fulltext/2007/18010/public_opinion_on_organ_donation_in_saudi_arabia.7.aspx [Pristupljeno 8. prosinca 2023.].
29. *Sağiroğlu M, Günay O, Balci E.* Attitudes of Turkish Medical and Law Students towards the Organ Donation. Int J Organ Transplant Med [serial on the Internet]. 2015;6(1):1–7. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4346458/ [Pristupljeno 8. prosinca 2023.].
30. *Kanyári Z, Cservenyák D, Tankó B, Nemes B, Fülesdi B, Molnár C.* Knowledge and Attitudes of Health Care Professionals and Laypeople in Relation to Brain Death Diagnosis and Organ Donation in Hungary: A Questionnaire Study. Transplant Proc [serial on the Internet]. 2021;53(5):1402–8. Dostupno na: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041134521000798?via%3Dihub [Pristupljeno 8. prosinca 2023.].
31. *Mekahli D, Liutkus A, Fargue S, Ranchin B, Cochat P.* Survey of first-year medical students to assess their knowledge and attitudes toward organ transplantation and donation. Transplant Proc [serial on the Internet]. 2009;41(2):634–8. Dostupno na: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041134508016539?via%3Dihub [Pristupljeno 8. prosinca 2023.].
32. *Vincent BP, Kumar G, Parameswaran S, Kar SS.* Knowledge, attitude, and perception on organ donation among undergraduate medical and nursing students at a tertiary care teaching hospital in the southern part of India: A cross-sectional study. J Educ Health Promot [serial on the Internet]. 2019;8:161. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6745877/ [Pristupljeno 8. prosinca 2023.].
33. *Dardavessis T, Xenophontos P, Haidich AB, Kiritsi M, Vayionas MA.* Knowledge, attitudes and proposals of medical students concerning transplantations in Greece. Int J Prev Med [serial on the Internet]. 2011;2(3):164–9. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3143530/ [Pristupljeno 8. prosinca 2023.].
34. *Woodman A, Al-Jamea LH, Zahrani EMA, Elsafi SH, Waheed KB, Al-Yami FS i sur.* Knowledge, Attitude, and Behavior Toward Organ Donation and Transplantation Among Medical Students in the Eastern Province of Saudi Arabia. Transplant Proc [serial on the Internet]. 2022;54(7):1690–6. Dostupno na: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041134522004286?via%3Dihub [Pristupljeno 8. prosinca 2023.].
35. *McGlade D, Pierscionek B.* Can education alter attitudes, behaviour and knowledge about organ donation? A pretest-post-test study. BMJ Open [serial on the Internet]. 2013;3 (12):e003961. Dostupno na: https://bmjopen.bmj.com/content/3/12/e003961.long [Pristupljeno 8. prosinca 2023.].
36. *López-Montesinos MJ, Manzanera Saura JT, Mikla M, Ríos A, López-Navas A, Martínez-Alarcón L i sur.* Organ donation and transplantation training for future professional nurses as a health and social awareness policy. Transplant Proc [serial on the Internet]. 2010;42(1):239–42. Dostupno na: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041134509017254?via%3Dihub [Pristupljeno 8. prosinca 2023.].
37. *Alnajjar HA, Alzahrani M, Alzahrani M, Banweer M, Alsolami E, Alsulami A.* Awareness of brain death, organ donation, and transplantation among medical students at single academic institute. Saudi J Anaesth [serial on the Internet]. 2020;14(3):329–34. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7458020/ [Pristupljeno 8. prosinca 2023.].
38. *Chandrasekaran S, Chandrasekaran VP, Nandi D, Setty RS, Srinivasan O, Kaur KN.* Assessment of Awareness Level Regarding Organ Donation among Healthcare Professionals and Students in India. Indian J Crit Care Med [serial on the Internet]. 2023;27(1):57–63. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9886047/ [Pristupljeno 8. prosinca 2023.].

Liječ Vjesn 2024;146:122–129
https://doi.org/10.26800/LV-146-3-4-4

Izvorni rad | Original article

Periferna arterijska bolest u bolesnika liječenih hemodijalizom

Peripheral arterial disease in hemodialysis patients

Ivica Horvatić[1,2,3]✉, Alen Andrović[4], Ivana Bedalov Crnković[1], Ivana Delonga[5], Sonja Dits[6], Slava Doko[5], Ivan Durlen[1], Željka Grđan[4], Ivančica Hršak[6], Dijana Knežević Strinavić[7], Iva Papac Bebek[1], Ana Šavuk[1], Boris Kudumija[6], Draško Pavlović[6]

[1] Klinička bolnica Dubrava, Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[3] Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[4] Opća bolnica Varaždin
[5] Dom zdravlja Zagreb Istok-Sesvete, Zagreb
[6] B. Braun Avitum Zagreb
[7] Opća bolnica Nova Gradiška

Deskriptori
PERIFERNA ARTERIJSKA BOLEST – epidemiologija, etiologija, komplikacije;
ULKUS STOPALA – epidemiologija, etiologija;
AMPUTACIJA – statistički podatci;
HEMODIJALIZA – neželjeni učinci;
KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST – komplikacije, liječenje;
ŠEĆERNA BOLEST – epidemiologija;
ČIMBENICI RIZIKA

SAŽETAK. *Cilj:* Ispitati pojavnost znakova ishemijske periferne arterijske bolesti (PAB), ulkusa nogu (UN) i amputacija nogu (AN) u bolesnika liječenih kroničnom intermitentnom hemodijalizom (HD) te njihovu povezanost s drugim kliničkim i laboratorijskim parametrima. *Metode:* U presječno istraživanje, provedeno od siječnja do svibnja 2023. godine, uključeno je 329 bolesnika iz 5 HD centara. Osim anamneze, pregleda dokumentacije te kliničkog pregleda (posebice pulzacija), praćeni su i zadnji laboratorijski nalazi bolesnika određivani u rutinskoj kliničkoj praksi. Za ispitivanje neovisnih rizičnih čimbenika za UN te AN korištena je multivarijatna logistička regresija. *Rezultati:* Uključeno je 202 muškarca (61,4%), 119 bolesnika s dijabetesom (36,2%), medijana HD liječenja 40 mjeseci. PAB nogu imalo je 98 (27,8%) bolesnika, UN 42 (12,8%), a AN 40 (12,2%) bolesnika. UN bolesnici imali su češće PAB, dijabetes, ishemijsku srčanu bolest, češće su bili pušači, češće su imali odsutne ili oslabljene pulzacije na svim lokalizacijama nogu te češće amputacije i hipoalbuminemiju. AN bolesnici češće su imali PAB, dijabetes, ulkuse nogu, češće su bili pušači i imali odsutne ili oslabljene pulzacije na svim lokalizacijama nogu i hipoalbuminemiju te su bili značajno mlađi i viši. U multivarijatnoj logističkoj regresiji kao nezavisni čimbenici rizika za UN nađeni su: PAB, dijabetes, duži HD staž i hipoalbuminemija. Nezavisni rizični čimbenici za AN bili su: PAB, UN, dijabetes, pušenje, mlađa dob i hipoalbuminemija. *Zaključak:* učestalost znakova PAB-a veća je u HD bolesnika u usporedbi s općom populacijom, a dijabetes, pušenje i dužina liječenja HD-om dodatni su rizični čimbenici. Potrebna su prospektivna istraživanja te kliničko praćenje statusa nogu u ovih bolesnika radi sprječavanja komplikacija.

Descriptors
PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE – complications, epidemiologija, etiologija;
FOOT ULCER – epidemiology, etiology;
AMPUTATION, SURGICAL – statistics and numerical data; RENAL DIALYSIS – adverse effects;
KIDNEY FAILURE, CHRONIC – complications, therapy;
DIABETES MELLITUS – epidemiology;
RISK FACTORS

SUMMARY. *Objective:* To explore the prevalence of leg ulcers (LU) and non-traumatic lower extremity amputations (LEA) as signs of ischemic peripheral arterial disease (PAD) in patients treated by chronic intermittent hemodialysis (HD) and to examine their correlation with other clinical and laboratory parameters. *Patients and methods:* Three hundred thirty-nine patients from five HD centers were included in this cross-sectional study conducted between January and May of 2023. Patient clinical history, past documentation and thorough clinical examination (especially peripheral pulsations), as well as last routine laboratory findings were considered. Multivariate logistic regression analysis was used to determine the risk factors for LU and LEA. *Results:* Two hundred two men (61.4%), 119 diabetic patients (36.2%), with median HD treatment duration of 40 months were included. PAD was found in 98 (27.8%), LU in 42 (12.8%) and LEA in 40 (12.2%) patients. LU patients had more often PAD, diabetes, coronary artery disease, absent or diminished pulsations on all lower extremity locations and hypoalbuminemia and were more often smokers. LEA patients had more often PAD, diabetes, LU, absent or diminished pulsations on all lower extremity locations and hypoalbuminemia and were younger, taller and more often smokers. In multivariate logistic regression risk factors associated with LU, PAD, diabetes, longer HD duration and hypoalbuminemia were found. As risk factors for LEA, PAD, LU, diabetes, smoking, younger age and hypoalbuminemia were found. *Conclusion:* The prevalence of PAD in HD patients is higher compared to the general population, and diabetes, smoking and HD vintage are additional risk factors. Larger, prospective studies, as well as frequent clinical examinations are needed to prevent further morbidity and mortality.

Periferna aterosklerotska arterijska bolest (PAB) relativno je česta u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću (KBB), posebice u završnom stadiju u bolesnika koji se liječe hemodijalizom (HD).[1,2] Prevalencija varira od 16 do čak 48%.[3–5] Posljedica PAB-a su ulceracije

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Ivica Horvatić, https://orcid.org/0000-0001-9050-5747
Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinička bolnica Dubrava,
Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb, e-pošta: ivica.horvatic@yahoo.com

Primljeno 13. ožujka 2024., prihvaćeno 2. travnja 2024.

nogu (UN) i amputacije nogu (AN), što je onda povezano s povećanom stopom hospitalizacija te povećanim pobolom i smrtnošću u tih bolesnika kao i povećanim ekonomskim opterećenjem zdravstvenog sustava.[6,7] U usporedbi s ostalim aterosklerotskim kardiovaskularnim bolestima, kao što su ishemijska srčana ili cerebrovaskularna bolest, relativno se manje pažnje pridaje PAB-u i još uvijek nemamo dovoljno epidemioloških i prospektivnih istraživanja, koja nam pomažu u optimizaciji liječenja i zbrinjavanju ovih bolesnika. Iako se čini da postoji jasna veza između završnog stadija KBB-a i PAB-a, nije do kraja razjašnjena etiopatogeneza PAB-a u bolesnika na bubrežnom nadomjesnom liječenju. Cilj ovog rada bio je ispitati pojavnost znakova PAB-a, ulkusa nogu i amputacija nogu u bolesnika liječenih kroničnom intermitentnom HD te njihovu povezanost s drugim kliničkim i laboratorijskim parametrima, s obzirom na to da ona predstavlja sve veći klinički problem u HD bolesnika.

Ispitanici i metode

Ovo istraživanje bilo je presječno i opservacijsko i u njega su uključeni svi bolesnici koji se liječe nadomještanjem bubrežne funkcije kroničnom intermitentnom HD u pet hemodijaliznih centara. Provedeno je od siječnja do svibnja 2023. godine. Na osnovi anamneze, heteroanamneze, podataka iz medicinske dokumentacije te detaljnoga kliničkog pregleda praćeni su dob, spol, suha tjelesna masa, tjelesna visina, postojanje, vrsta i trajanje dijabetesa melitusa, pušenje, postojanje arterijske hipertenzije, ishemijske srčane bolesti, cerebrovaskularne bolesti, atrijske fibrilacije, periferne arterijske bolesti (PAB, pomoću kliničkih te slikovnih metoda), mobilnost bolesnika, hemodijalizni staž, obostrane pulzacije *a. dorsalis pedis*, pulzacije *a. tibialis posterior*, *a. poplitealis* i *a. femoralis*. Također, utvrđeno je postojanje UN-a, netraumatskih AN-a te vrijeme njihova nastanka. Kao referentno uzeto je vrijeme nastanka prvog UN-a odnosno AN-a. UN je definiran kao prekid kože u punoj debljini kože, distalno od gležnja, koji se može širiti i u dublje strukture (kosti, tetive, zglobnu čahuru i ligament).[8] AN je definirana kao potpuni gubitak bilo kojeg dijela noge, uključivo i prste ili djelomičnu amputaciju stopala ili višu.[8] Amputacije zbog traume ili tumora nisu uzimane u obzir. Kao velika AN definirana je amputacija iznad gležnja, a kao mala AN amputacija ispod gležnja.

Od laboratorijskih parametara praćeni su: Kt/V, serumski albumin, ukupni kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliceridi, kalcij, fosfati, PTH i HbA1c, koji su određeni metodama uobičajenim u kliničko-laboratorijskoj praksi.

Normalno distribuirane kontinuirane varijable prikazane su kao srednja vrijednost ± standardna devijacija (SV ± SD) i uspoređene Studentovim t-testom i jednosmjernim testom ANOVA. Kontinuirane varijable koje nisu normalno distribuirane prikazane su kao medijan (interkvartilni raspon) i uspoređene Mann-Whitneyevim U-testom. Kategorijske varijable prikazane su frekvencijom i postotnim udjelom i uspoređene χ^2-testom i Fischerovim egzaktnim testom. Povezanost UN-a i AN-a s kliničkim i laboratorijskim varijablama ispitana je multivarijatnom logističkom regresijom. U nju su uključene sve varijable koje su bile značajne u univarijatnoj analizi kao i dob i spol. Korištena je metoda *stepwise enter*. Analiza je provedena pomoću računalnog programa *SPSS 19.0 for Windows* (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Za sve analize p vrijednost < 0,05 korištena je kao pokazatelj statističke značajnosti.

Istraživanje je provedeno sukladno etičkim standardima odbora institucija te u skladu s Helsinškom deklaracijom iz 1975. godine, revidiranom 1983. godine.

Rezultati

U istraživanje je uključeno 329 bolesnika, od toga 202 muškarca (61,4%) i 119 bolesnika s dijabetesom (36,2%), a medijan HD liječenja bio je 40 mjeseci (interkvartilni raspon, IQR bio je 22 – 80). PAB nogu imalo je 98 (27,8%) bolesnika, od toga ulkus nogu 42 (12,8%), a amputaciju 40 (12,2%) bolesnika.

U tablici 1 prikazana su osnovna klinička i laboratorijska obilježja bolesnika ovisno o postojanju UN-a, a u tablici 2 ovisno o postojanju AN-a. Bolesnici s UN-om imali su češće dijabetes melitus, bili su češće pušači, imali su češće ishemijsku srčanu bolest, PAB, velike i male amputacije, smanjenu pokretljivost i nižu koncentraciju serumskog albumina. Bolesnici s AN-om bili su značajno mlađi, viši, imali su češće dijabetes melitus, bili su češće pušači, imali su češće PAB, UN, smanjenu pokretljivost i nižu koncentraciju serumskog albumina. U bolesnika i s UN-om i s AN-om značajno su češće bile odsutne ili oslabljene pulzacije praćenih arterija nogu (p<0,001 za sve lokalizacije; nije prikazano u tablicama).

U tablici 3 prikazani su rezultati multivarijatne logističke regresije za ishode UN-a i AN-a. Kao nezavisni rizični čimbenici za UN nađeni su: PAB (OR, prema engl. *odds ratio* – omjer šansi; CI, prema engl. *confidence interval* – interval pouzdanosti; OR 16,46, 95% CI 6,15 – 44,07), dijabetes (OR 6,02, 95% CI 2,31 – 15,63), dulje vrijeme liječenja HD (OR 1,01, 95% CI 1,001 – 1,011) i niži albumini (OR 0,89, 95% CI 0,80 – 0,93). Nezavisni rizični čimbenici za AN nađeni su: PAB (OR 12,68, 95% CI 3,88 – 42,23), ulkus nogu (OR 9,38, 95% CI 3,22 – 26,47), dijabetes (OR 4,37, 95% CI 1,53 – 12,53), pušenje (OR 2,98, 95% CI 1,09 – 8,15), niža dob (OR 0,95, 95% CI 0,91 – 0,99) i niži albumini (OR 0,84, 95% CI 0,74 – 0,96).

Tablica 1. Klinička i laboratorijska obilježja bolesnika prema postojanju ulkusa nogu
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients regarding foot ulcers (FU)

	Ulkus nogu (UN) / Foot ulcer (FU)			p p
	Svi (N=329) All (N=329)	Ne (N=287, 77,2%) No (N=287, 77.2%)	Da (N=42, 12,8%) Yes (N=42, 12.8%)	
Dob (godina) / Age (years)	69 (58 – 78)	69 (58 – 78)	70 (60 – 75)	n. s.
Spol (Ž/M, %) / Gender (F/M, %)	127/202 38,6/61,4%	113/174 39,4/60,6%	14/28 33,3/66,7%	n. s.
Suha tj. masa (kg) / Dry body weight (kg)	70,00 (61,00 – 82,50)	70,00 (61,50 – 82,50)	70,25 (58,00 – 82,00)	n. s.
Tj. visina (cm) / Height (cm)	169,0 (161,0 – 176,0)	169,0 (161,0 – 175,0)	169,0 (162,0 – 178,0)	n. s.
BMI (kg/m^2)	25,03 (22,03 – 28,68)	25,12 (22,23 – 28,68)	23,88 (20,56 – 29,29)	n. s.
DM (nema / tip 1 / tip 2 / ostali oblici) / DM (without / type 1 / type 2 / other types)	210/10/107/2 63,8/3,0/32,5/0,6%	198/9/79/1 69,0/3,1/27,5/0,3%	12/1/28/1 28,6/2,4/66,7/2,4%	<0,001
DM – trajanje (godina) / DM – duration (years)	19,0 (14,0 – 27,0)	20,0 (13,0 – 26,0)	18,0 (16,0 – 30,0)	n. s.
Pušenje (ne / da / bivši) / Smoking (no / yes / former)	197/69/63 59,9/21,0/19,1%	176/62/49 61,3/21,6/17,1%	21/7/14 50,0/16,7/33,3%	0,044
Hipertenzija (da/ne) / Hypertension (yes/no)	301/28 91,5/8,5%	265/22 92,3/7,7%	36/6 85,7/14,3%	n. s.
Ishemijska srčana bolest (ne / da / nepoznato) / Ischemic heart disease (no / yes / unknown)	229/96/4 69,6/29,2/1,2%	207/77/3 72,1/26,8/1,0%	22/19/1 52,4/45,2/2,4%	0,033
Cerebrovaskularna bolest (ne/da) / Cerebrovascular disease (no/yes)	273/56 83,0/17,0%	239/48 83,3/16,7%	34/8 81,0/19,0%	n. s. n. s.
Atrijska fibrilacija (ne/da) / Atrial fibrillation (no/yes)	268/61 81,5/18,5%	237/50 82,6/17,4%	31/11 73,8/26,2%	n. s. n. s.
PAB (ne/da) / PAD (no/yes)	232/97 70,5/29,5%	225/62 78,4/21,6%	7/35 16,7/83,3%	<0,001
Amputacija – velika (ne / da – jednostrana / da – obostrana) / Amputation – major (no / yes-unilateral / yes-bilateral)	306/15/8 93,0/4,6/2,4%	276/8/3 96,2/2,8/1,0%	30/7/5 71,4/16,7/11,9%	<0,001
Amputacija – mala (ne / da – jednostrana / da – obostrana) / Amputation – minor (no / yes-unilateral / yes-bilateral)	305/19/1 92,7/5,8/1,5%	282/3/1 98,7/1,0/0,3%	22/16/4 52,4/38,1/9,5%	<0,001
Poremećaj noktiju (ne / da – jednostran / da – obostran) / Nail pathology (no / yes-unilateral / yes-bilateral)	254/49/26 77,2/14,9/7,9%	232/35/20 80,8/12,2/7,0%	22/14/6 52,4/33,3/14,3%	<0,001
Pokretljivost (samostalno / samostalno uz pomagalo / uz pomoć druge osobe / nepokretno) / Mobility (self-propelled / with walking aid / with aid from other person / immobile)	247/44/25/13 75,1/13,4/7,6/4,0%	231/36/14/6 80,5/12,5/4,9/2,1%	16/8/11/7 38,1/19,0/26,2/16,7%	<0,001
Hemodijalizni staž (mjeseci) / Hemodialysis duration (months)	40,0 (22,0 – 80,0)	39,0 (21,0 – 72,0)	46,0 (27,0 – 113,0)	n. s.
Kt/V	1,39 (1,25 – 1,56)	1,40 (1,26 – 1,56)	1,37 (1,22 – 1,53)	n. s.
S-albumin (g/l)	38,00 (35,60 –40,10)	38,00 (35,90 – 40,30)	37,00 (34,00 –39,20)	0,030
Ukupni kolesterol (mmol/l) / Total cholesterol (mmol/l)	3,8 (3,2 – 4,6)	3,9 (3,2 – 4,7)	3,6 (3,0 – 4,1)	n. s.
LDL-kolesterol (mmol/l) / LDL-cholesterol (mmol/l)	2,0 (1,5 – 2,7)	2,0 (1,6 – 2,7)	2,1 (1,4 – 2,5)	n. s.
HDL-kolesterol (mmol/l) / HDL-cholesterol (mmol/l)	1,1 (0,9 – 1,3)	1,1 (0,9 – 1,3)	1,0 (0,8 – 1,3)	n. s.
Trigliceridi (mmol/l) / Triglycerides (mmol/l)	1,3 (0,9 – 1,9)	1,3 (0,9 – 1,9)	1,2 (0,8 – 2,1)	n. s.
S-kalcij (mmol/l) / S-calcium (mmol(l)	2,28 (2,18 – 2,40)	2,28 (2,18 – 2,40)	2,26 (2,11 – 2,42)	n. s.
S-fosfati (mmol/l) / S-phosphates (mmol/l)	1,54 (1,31 – 1,84)	1,54 (1,30 – 1,84)	1,54 (1,31 – 1,81)	n. s.
PTH (pmol/l)	26,78 (17,05 –43,61)	26,78 (17,52 – 43,52)	27,03 (14,10 –44,00)	n. s.
HgbA1c (%)	6,20 (5,50 – 7,20)	6,10 (5,50 – 7,10)	6,65 (5,80 – 7,35)	n. s.
Vrsta HD (high-flux / low-flux / HDF) / Type of HD (high-flux / low-flux / HDF)	194/27/108 59,0/8,2/32,8%	165/25/97 57,5/8,7/33,8%	29/2/11 69,0/4,8/26,2%	n. s.
Dob 1. velike amputacije (godina) / Age at 1st major amputation (years)	58,00 (52,00 –66,00)	56,00 (42,00 – 66,00)	58,00 (53,50 –66,50)	n. s.
Dob 1. male amputacije (godina) / Age at 1st minor amputation (years)	58,00 (51,00 –67,00)	58,50 (57,00 – 60,00)	58,00 (50,50 –67,00)	n. s.

Kontinuirane varijable prikazane su kao medijan (interkvartilni raspon), a kategorijske kao frekvencija (%) / Continuous variables are shown as median (interquartile range), and categorical as frequency (%); BMI – indeks tjelesne mase / body mass index); DM – dijabetes melitus / diabetes mellitus; HD – hemodijaliza / hemodialysis; HDF – hemodijafiltracija / hemodiafiltration; M – muškarci / male; n. s. – nesignifikantno / non significant; PAB/PAD – periferna arterijska bolest / peripheral arterial disease; PTH – paratiroidni hormon / parathyroid hormone; S – serumski / serum; tj. – tjelesna; UN/FU – ulkus nogu / foot ulcer; Ž/F – žene/female.

Tablica 2. Klinička i laboratorijska obilježja prema postojanju amputacije nogu

Table 2. Clinical and laboratory characteristics of the patients according to lower extremity amputation

	Amputacija nogu (AN) / Lower extremity amputation (LEA)			P p
	Svi (N=329) All (N=329)	Ne (N=289, 87,8%) No (N=289, 87.8%)	Da (N=40, 12,2%) Yes (N=40, 12.2%)	
Dob (godina) / Age (years)	69 (58 – 78)	70 (60 – 79)	66 (57 – 72)	0,039
Spol (Ž/M, %) / Gender (F/M, %)	127/202 38,6/61,4%	115/174 39,8/60,2%	12/28 30,0/70,0%	n. s.
Suha tj. masa (kg) / Dry body weight (kg)	70,00 (61,00 –82,50)	70,00 (61,00 – 82,50)	71,50 (60,25 –84,00)	n. s.
Tj. visina (cm) / Height (cm)	169,0 (161,0 –176,0)	168,0 (160,0 – 175,0)	172,5 (164,0 – 179,0)	0,015
BMI (kg/m^2) / BMI (kg/m^2)	25,03 (22,03 – 28,68)	25,16 (22,35 – 28,71)	22,88 (19,68 – 28,08)	n. s.
DM (nema / tip 1 / tip 2 / ostali oblici) / DM (no / type 1 / type 2 / other types)	210/10/107/2 63,8/3,0/32,5/0,6%	199/7/82/1 68,9/2,4/28,4/0,3%	11/3/25/1 27,5/7,5/62,5/2,5%	<0,001
DM – trajanje (godina) / DM – duration (years)	19,0 (14,0–27,0)	20,0 (13,0–26,0)	18,0 (15,0–31,0)	n. s.
Pušenje (ne / da / bivši) / Smoking (no / yes / former)	197/69/63 59,9/21,0/19,1%	182/60/47 63,0/20,8/16,3%	15/9/16 37,5/22,5/40,0%	0,002
Hipertenzija (da/ne) / Hypertension (yes/no)	28/301 8,5/91,5%	23/266 8,0/92,0%	5/35 12,5/87,5%	n. s.
Ishemijska srčana bolest (ne / da / nepoznato) / Ischemic heart disease (no / yes / unknown)	233/96 70,8/29,2%	209/80 72,3/27,7%	24/16 60,0/40,0%	n. s.
Cerebrovaskularna bolest (ne/da) / Cerebrovascular disease (no/yes)	273/56 83,0/17,0%	239/50 82,7/17,3%	34/6 85,0/15,0%	n. s.
Atrijska fibrilacija (ne/da) / Atrial fibrillation (no/yes)	268/61 81,5/18,5%	239/50 82,7/17,3%	29/11 72,5/27,5%	n. s.
PAB (ne/da) / PAD (no/yes)	232/97 70,5/29,5%	226/63 78,2/21,8%	6/34 15,0/85,0%	<0,001
Amputacija – velika (ne / da – jednostrana / da – obostrana) / Amputation – major (no / yes-unilateral / yes-bilateral)	287/37/5 87,3/11,2/1,5	273/16/0 94,5/5,5%	14/21/5 35,0/52,5/12,5%	<0,001
Poremećaj noktiju (ne / da – jednostran / da – obostran) / Nail pathology (no / yes-unilateral / yes-bilateral)	254/49/26 72,2/14,9/7,9%	228/39/22 78,9/13,5/7,6%	26/10/4 65,0/25,0/10,0%	n. s.
Pokretljivost (samostalno / samostalno uz pomagalo / uz pomoć druge osobe / nepokretno) / Mobility (self-propelled / with walking aid / with aid from other person / immobile)	247/44/25/13 75,1/13,4/7,6/4,0%	237/29/17/6 82,0/10,0/5,9/2,1%	10/15/8/7 25,0/37,5/20,0/17,5%	<0,001
Hemodijalizni staž (mjeseci) / Hemodialysis duration (months)	40,0 (22,0 – 80,0)	41,0 (21,0 – 79,0)	36,5 (25,5 – 86,5)	n. s.
Kt/V	1,39 (1,25 – 1,56)	1,40 (1,26 – 1,55)	1,34 (1,14 – 1,57)	n. s.
Vrsta HD (high-flux / low-flux / HDF) / Type of HD (high-flux / low-flux / HDF)	194/27/108 59,0/8,2/32,8%	167/25/97 57,8/8,7/33,6%	27/2/11 67,5/5,0/27,5%	n. s.
S-albumin (g/l) / S-albumin (g/l)	38,00 (35,60 – 40,10)	38,00 (36,00 – 40,30)	37,00 (34,00 – 39,30)	0,041
Ukupni kolesterol (mmol/l) / Total cholesterol (mmol/l)	3,8 (3,2 – 4,6)	3,8 (3,2 – 4,6)	3,6 (3,0 – 4,4)	n. s.
LDL-kolesterol (mmol/l) / LDL-cholesterol (mmol/l)	2,0 (1,5 – 2,7)	2,0 (1,6 – 2,7)	2,1 (1,4 – 2,6)	n. s.
HDL-kolesterol (mmol/l) / HDL-cholesterol (mmol/l)	1,1 (0,9 – 1,3)	1,1 (0,9 – 1,3)	1,0 (0,8 – 1,4)	n. s.
Trigliceridi (mmol/l) / Triglycerides (mmol/l)	1,3 (0,9 – 1,9)	1,3 (0,9 – 1,9)	1,2 (0,9 – 1,8)	n. s.
S-kalcij (mmol/l) / S-calcium (mmol/l)	2,28 (2,18 – 2,40)	2,28 (2,18 – 2,40)	2,25 (2,16 – 2,41)	n. s.
S-fosfati (mmol/l) / S-phosphates (mmol/l)	1,54 (1,31 – 1,84)	1,51 (1,28 – 1,84)	1,60 (1,40 –1,83)	n. s.
PTH (pmol/l)	26,78 (17,05 – 43,61)	27,00 (17,41 – 43,61)	24,47 (14,01 – 43,66)	n. s.
HgbA1c (%)	6,20 (5,50 – 7,20)	6,10 (5,50 – 7,10)	7,00 (6,20 – 7,40)	n. s.
Dob 1. ulkus (godina) / Age of the 1. ulcer (years)	62,50 (55,00 – 70,50)	68,00 (59,00 – 78,00)	59,00 (54,00 – 68,00)	0,014
Vrijeme 1. ulkusa prema početku HD (mjeseci) / Age of the 1. ulcer regarding the start of HD (months)	7,50 (–4,00 do 62,00)	32,00 (4,00 – 110,00)	3,00 (–12,00 do 22,00)	0,046

Kontinuirane varijable prikazane su kao medijan (interkvartilni raspon), a kategorijske kao frekvencija (%) / Continuous variables are shown as median (interquartile range), and categorical as frequency (%); AN/LEA – amputacija nogu / lower extremity amputation; BMI – indeks tjelesne mase / body mass index); DM – dijabetes melitus / diabetes mellitus; HD – hemodijaliza / hemodialysis; HDF – hemodijafiltracija / hemodiafiltration; M – muškarci / male; n. s. – nesignifikantno / non significant; PAB/PAD – periferna arterijska bolest / peripheral arterial disease; PTH – paratireoidni hormon / parathyroid hormone; S – serumski / serum; tj. – tjelesna; Ž/F – žene / female.

Tablica 3. Multivarijantna logistička regresija za amputaciju nogu i ulkus nogu

Table 3. Multivariate logistic regression for lower extremity amputation and foot ulcer

	OR	95% CI		p
Amputacija nogu / Lower extremity amputation				
Ulkus nogu (da prema ne) / Foot ulcer (yes vs. no)	9,378	3,323	26,469	0,000
Dob (godine) / Age (years)	0,949	0,910	0,990	0,016
Spol (M prema Ž) / Gender (M vs. F)	0,543	0,162	1,813	0,321
Tjelesna visina (cm) / Height (cm)	1,057	0,994	1,125	0,079
Kt/V	1,288	0,139	11,896	0,823
S-albumin (g/l)	0,840	0,735	0,961	0,011
Ukupni kolesterol (mmol/l) / Total cholesterol (mmol/l)	1,082	0,666	1,758	0,751
Dijabetes melitus (da prema ne) / Diabetes mellitus (yes vs. no)	4,372	1,526	12,525	0,006
Pušenje (da prema ne) / Smoking (yes vs. no)	2,981	1,090	8,151	0,033
Periferna arterijska bolest (da prema ne) / Peripheral arterial disease (yes vs. no)	12,683	3,809	42,231	0,000
Ulkus nogu / Foot ulcer				
Dob (godine) / Age (years)	0,976	0,942	1,011	0,175
Spol (M prema Ž) / Gender (M vs. F)	0,561	0,217	1,446	0,231
Kt/V	0,615	0,094	4,035	0,613
Hemodijalizni staž (mjeseci) / Hemodialysis duration (months)	1,006	1,001	1,011	0,028
S-albumin (g/l)	0,893	0,804	0,993	0,036
Ukupni kolesterol (mmol/l) / Total cholesterol (mmol/l)	0,856	0,560	1,309	0,473
Dijabetes melitus (da prema ne) / Diabetes mellitus (yes vs. no)	6,015	2,314	15,632	0,000
BMI (kg/m^2)	1,014	0,937	1,098	0,727
Pušenje (da prema ne) / Smoking (yes vs. no)	1,444	0,611	3,413	0,403
Ishemijska srčana bolest (da prema ne) / Ischemic heart disease (yes vs. no)	0,848	0,354	2,030	0,711
Periferna arterijska bolest (da prema ne) / Peripheral arterial disease (yes vs. no)	16,460	6,148	44,066	0,000

BMI – indeks tjelesne mase / body mass index; CI – interval pouzdanosti / confidence interval; M – muškarci / male; OR – omjer šansi / odds ratio; S – serumski / serum; Ž/F – žene / female; vs. – versus.

Rasprava

U našoj kohorti bolesnika liječenih kroničnim intermitentnim HD-om pratili smo pojavnost UN-a i AN-a, kao očitovanja PAB-a. Prevalencija UN-a u istraživanjima varira od 12% do 32% u ovih bolesnika[6,8–16], dok je u našem istraživanju iznosila 12,8%. Prevalencija ovisi o drugim obilježjima uključenih bolesnika, udjelu dijabetesa u istraživanoj populaciji, drugim komorbiditetima, kao i metodama uključenim u dijagnostiku periferne arterijske bolesti. Postoje naznake da možda dolazi do smanjenja prevalencije UN-a, kao što je bilo u istraživanju Kofod i suradnika.[9] U manjem broju istraživanja koja su pratila incidenciju UN-a ona je iznosila od 60 do 210 na 1.000 osoba-godina.[6,17] Prevalencija AN-a u istraživanjima također je varijabilna od 2,3% do 15%[8,10–12,14–16,18], dok je u našem istraživanju iznosila 12,2%. Incidencija AN-a u istraživanjima iznosi od 58 do 104 na 1.000 osoba-godina.[6,15] Kada govorimo o prevalenciji PAB-a u hemodijaliznih bolesnika, ona je veća, s obzirom na to da se u istraživanjima za potvrdu dijagnoze PAB-a, osim kliničkih znakova te postojanja UN-a i AN-a, koriste i ultrazvučne i druge slikovne dijagnostičke metode (najčešće gležanjski indeks, ABI, prema engl. *ankle-brachial index*). Prevalencija PAB-a u tom slučaju je iznosila od 14 do 48% u SAD-u[4,19,20], 16,5% u Japanu[5], 33% u Francuskoj[21] i 25% u velikoj multinacionalnoj studiji DOPPS[1]. To je značajno više u odnosu na prevalenciju PAB-a u općoj populaciji, koja se procjenjuje na 4,3% u starijih od 40 godina te 10% u starijih od 60 godina.[22,23] Već iz ovih podataka jasno je da je KBB, pa onda i posebice njezin završni 5. stadij, koji uključuje bolesnike liječene hemodijalizom, nezavisni rizični čimbenik za PAB te njezine posljedice UN i AN. To su nedvojbeno potvrdila i prospektivna istraživanja, a rizik za UN i AN raste kako progredira KBB i najveći je upravo u 5. stadiju.[10,15,24–26] To je zatim povezano s povećanim rizikom hospitalizacija, smrtnošću i drugim komplikacijama u ovih bolesnika.[6,27] Tradicionalni rizični čimbenici za razvoj PAB-a u općoj populaciji dobro su poznati: starija dob, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, pušenje, dijabetes melitus, ishemijska srčana bolest.[28] U hemodijaliznih bolesnika u istraživanjima su dobiveni sukladno tomu rezultati za stariju dob[1,20,29–31], pušenje[1,29,31], dijabetes melitus[1,20,30,31], dok hiperlipidemija nije bila rizični čimbenik za PAB u hemodijaliznih bolesnika[20,29,30] kao ni u većini slučajeva arterijska hipertenzija[8,20,30]. U nekim istraživanjima muški spol bio je povezan s pojavnošću PAB-a[1,29], dok u drugima nije[20,30]. Također, vezano uz rasu nisu dobiveni jednoznačni rezultati[20,29,30]. Od rizičnih čimbenika vezanih uz samo liječenje hemodijalizom, treba spomenuti da je dulji hemodijalizni staž u nekim istraživanjima bio povezan s PAB-om[1,29], dok u drugima nije[31]. Različiti rezultati povezanosti s PAB-om dobive-

ni su i za hiperparatireoidizam[29,31] i za hipoalbuminemiju[1,29,31]. Od upalnih pokazatelja CRP nije bio povezan s PAB-om, dok su lp (a) i homocistein bili povezani s PAB-om.[20,32] Kao i za PAB ukupno, tako je i za UN i AN jasna povezanost njihove pojavnosti i završnog stadija KBB-a.[3,15,24–27,33,34] Sustavni pregledni rad i metaanaliza Kaminski i suradnika, koja je uključila 30 istraživanja, od čega 21 s hemodijaliznim bolesnicima, našla je da su značajni neovisni rizični čimbenici za UN bili prethodni ulkusi nogu, PAB, dijabetes melitus, ishemijska srčana bolest te hipoalbuminemija[3], slično kao i u našem istraživanju. Također, starija životna dob i muški spol nisu bili neovisni rizični čimbenici za UN, kao i u našem istraživanju. S druge strane, za razliku od našeg istraživanja, u metaanalizi Kaminski i suradnika pušenje nije bilo nezavisni rizični čimbenik za UN, dok su dulje trajanje dijabetesa i hiperfosfatemija bili.[3] Što se tiče rizičnih čimbenika za AN, u našem istraživanju, slično kao u navedenoj metaanalizi, kao nezavisni nađeni su dijabetes melitus, prethodni UN te PAB, dok su u metaanalizi Kaminski i suradnika kao nezavisni čimbenici za AN nađeni muški spol, pušenje, trajanje dijabetesa melitusa i ishemijska srčana bolest, koji nisu nađeni u našem istraživanju.[3] U našem istraživanju kao nezavisni rizični čimbenik za AN nađena je hipoalbuminemija, što je suprotno rezultatu metaanalize.[3] Sukladni su bili rezultati za dob, Kt/V i hemodijalizni staž, koji nisu nađeni kao nezavisni rizični čimbenici za AN. Inače u istraživanjima, od ispitivanih rizičnih čimbenika za UN i AN, najviše je dvojbi oko povezanosti spola i dobi s UN-om i AN-om. Muški spol nađen je u nekim istraživanjima kao nezavisni rizični čimbenik za UN i AN[8,17], samo za AN, ali ne i za UN[3,18,24]. U preostalim istraživanjima nije nađena značajna povezanost muškog spola s UN-om i/ili AN-om[12,15,16,25,26,29,31,35,36], slično kao i u našem istraživanju. Različiti rezultati dobiveni su i za dob kao rizični čimbenik za UN i/ili AN. Tako je u nekim istraživanjima nađeno da je starija dob značajan nezavisni rizični čimbenik za UN i/ili AN[17,18,24,31,35,36], dok u drugima nije[3,8,12,15,16,25,26]. U našem istraživanju nađena je povezanost mlađe dobi i AN-a, dok nije bilo povezanosti dobi s UN-om. Moguće je da će se kirurzi s većom vjerojatnošću odlučiti na AN u slučaju potrebe u mlađih osoba zbog relativno bolje kondicije mlađih osoba te duljeg očekivanog trajanja života. Po pitanju dijabetesa melitusa kao nezavisnoga rizičnog čimbenika za UN i/ili AN u hemodijaliznih bolesnika također postoje različiti rezultati. Većina je istraživanja, kao i naše, potvrdila da je dijabetes melitus nezavisni rizični čimbenik[3,17,18,34–36], iako u nekima to nije nađeno[8,9]. Neka od tumačenja o ovim razlikama jesu uporaba različitih modela određivanja rizika, s različitim uključenim varijablama. Prvenstveno se to odnosi na varijable koje su i inače povezane s dijabetesom, kao što su prethodni UN i AN. Različiti su i rezultati povezanosti o hemodijalizi zavisnih čimbenika s UN-om i AN-om. Dulji hemodijalizni staž bio je povezan s UN-om[13,15] i AN-om[18,35], ali ne i u metaanalizi Kaminski i suradnika[3]. U našem istraživanju bio je povezan s UN-om, ali ne i s AN-om. Nije bilo razlike između peritonejske dijalize i hemodijalize u povezanosti s UN-om i/ili AN-om[14], interdijalitički donos također nije bio značajan rizični čimbenik[17], a nismo našli istraživanja povezanosti vrste HD s UN-om i/ili AN-om, koje u našem istraživanju nije bilo značajno.

Naše istraživanje je opažajno i presječno i kao takvo ima značajne nedostatke. Prvenstveno to znači da ne možemo zaključivati o mogućoj uzročno-posljedičnoj vezi rizičnih čimbenika s UN-om i AN-om. Utjecaj izloženosti nekom čimbeniku ovisi o brojnim varijablama koje nisu sve mjerene i praćene. Podatci o PAB-u i drugim komorbiditetima uzimani su na temelju anamneze i pregleda medicinske dokumentacije, tako da postoji mogućnost skretanja rezultata zbog temeljenosti na sjećanju bolesnika i krive klasifikacije. Prava prevalencija PAB-a vjerojatno je podcijenjena s obzirom na to da nije u svih pacijenata učinjena sveobuhvatna obrada, posebno ABI, kao jedan od ključnih elemenata dijagnoze PAB-a, i uz čiju se uporabu povećava prevalencija PAB-a.[37,38] Relativno je mala veličina uzorka te se rezultati trebaju interpretirati u skladu s time.

Prednost je našeg istraživanja da je jedno od rijetkih u Republici Hrvatskoj u kojem je na relativno homogenoj populaciji hemodijaliznih bolesnika praćena pojavnost UN-a i AN-a kao znakova PAB-a te rizičnih čimbenika vezanih uz njih. Zbog toga može služiti kao ishodište budućem prospektivnom istraživanju i praćenju incidencije PAB-a. Također smo pokušali dati širi pregled dosadašnjih rezultata u tom području.

S obzirom na sve do sada navedeno, povećani rizik UN-a i AN-a te time povećanu stopu hospitalizacija, pobola i smrtnosti u hemodijaliznih bolesnika, potrebno je uložiti dodatni trud u pomno i redovito praćenje bolesnika. To ističu i globalne smjernice za liječenje bolesnika s KBB-om.[2] Također je potrebno ujednačiti sustav stupnjevanja težine PAB-a i UN-a, kako bi se ubrzala komunikacija između različitih specijalista uključenih u liječenje ovog stanja (vaskularnog kirurga, infektologa, dermatologa, ortopeda, dijabetologa i nefrologa).[39–41] Potrebno je podići i svijest ostalog zdravstvenog osoblja uključenog u liječenje bolesnika na HD-u (medicinskih sestara/tehničara, dijetetičara i socijalnih radnika) o ovome problemu.

Zaključci

Učestalost znakova PAB-a, UN-a i AN-a veća je u HD bolesnika u usporedbi s općom populacijom, a dijabetes melitus, pušenje i duljina liječenja HD-om

dodatni su rizični čimbenici. Potrebna su veća prospektivna istraživanja radi utvrđivanja mogućih specifičnih etioloških čimbenika i optimalnog liječenja ovih bolesnika, a također i redovito kliničko praćenje statusa nogu radi sprječavanja komplikacija.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: IH, AA, IBC, ID, SD, SD, ID, ŽG, IH, DKS, IPB, AŠ, BK, DP

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: IH, AA, IBC, ID, SD, SD, ID, ŽG, IH, DKS, IPB, AŠ, BK, DP

Pisanje prve verzije rada: IH, BK, DP

Kritička revizija: IH, AA, IBC, ID, SD, SD, ID, ŽG, IH, DKS, IPB, AŠ, BK, DP

LITERATURA

1. *Rajagopalan S, Dellegrottaglie S, Furniss AL, Gillespie BW, Satayathum S, Lameire N i sur.* Peripheral Arterial Disease in Patients With End-Stage Renal Disease: Observations From the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Circulation. 2006;114(18):1914–22.
2. *Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco ALM, De Jong PE i sur.* Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3(1):1–150.
3. *Kaminski MR, Raspovic A, McMahon LP, Strippoli GFM, Palmer SC, Ruospo M i sur.* Risk factors for foot ulceration and lower extremity amputation in adults with end-stage renal disease on dialysis: a systematic review and meta-analysis. Nephrol Dial Transplant. 2015;30(10):1747–66.
4. *O'Hare A, Johansen K.* Lower-Extremity Peripheral Arterial Disease among Patients with End-Stage Renal Disease. J Am Soc Nephrol. 2001;12(12):2838–47.
5. *Ono K, Tsuchida A, Kawai H, Matsuo H, Wakamatsu R, Maezawa A i sur.* Ankle-Brachial Blood Pressure Index Predicts All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hemodialysis Patients. J Am Soc Nephrol. 2003;14(6):1591–8.
6. *Lavery LA, Lavery DC, Hunt NA, La Fontaine J, Ndip A, Boulton AJ.* Amputations and foot-related hospitalisations disproportionately affect dialysis patients: Amputations and foot-related hospitalisations. Int Wound J. 2015;12(5):523–6.
7. *Ragnarson Tennvall G, Apelqvist J.* Health-Economic Consequences of Diabetic Foot Lesions. Clin Infect Dis. 2004;39 (Suppl 2):S132–9.
8. *Kaminski MR, Raspovic A, McMahon LP, Lambert KA, Erbas B, Mount PF i sur.* Factors associated with foot ulceration and amputation in adults on dialysis: a cross-sectional observational study. BMC Nephrol. 2017;18(1):293.
9. *Kofod DH, Almdal TP, Sørensen VR, Feldt-Rasmussen B, Hornum M.* Micro- and macrovascular complications and risk factors for foot ulceration and amputation in individuals receiving dialysis with and without diabetes. Endocrinol Diabetes Metab [Internet]. 2022;5(1). Dostupno na: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/edm2.305 [Pristupljeno 27. srpnja 2023.].
10. *Ndip A, Rutter MK, Vileikyte L, Vardhan A, Asari A, Jameel M i sur.* Dialysis Treatment Is an Independent Risk Factor for Foot Ulceration in Patients With Diabetes and Stage 4 or 5 Chronic Kidney Disease. Diabetes Care. 2010;33(8):1811–6.
11. *Kaminski M, Frescos N, Tucker S.* Prevalence of risk factors for foot ulceration in patients with end-stage renal disease on haemodialysis: Risk factors for foot ulceration in ESRD. Intern Med J. 2012;42(6):e120–8.
12. *Al-Thani H, El-Menyar A, Koshy V, Hussein A, Sharaf A, Asim M i sur.* Implications of Foot Ulceration in Hemodialysis Patients: A 5-Year Observational Study. J Diabetes Res. 2014; 2014:1–6.
13. *Game FL, Chipchase SY, Hubbard R, Burden RP, Jeffcoate WJ.* Temporal association between the incidence of foot ulceration and the start of dialysis in diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant. 2006;21(11):3207–10.
14. *Kaminski MR, Lambert KA, Raspovic A, McMahon LP, Erbas B, Mount PF i sur.* Risk factors for foot ulceration in adults with end-stage renal disease on dialysis: a prospective observational cohort study. BMC Nephrol. 2019;20(1):423.
15. *Otte J, Van Netten JJ, Woittiez AJJ.* The association of chronic kidney disease and dialysis treatment with foot ulceration and major amputation. J Vasc Surg. 2015;62(2):406–11.
16. *Gilhotra RA, Rodrigues BT, Vangaveti VN, Kan G, Porter D, Sangla KS i sur.* Non-traumatic lower limb amputation in patients with end-stage renal failure on dialysis: an Australian perspective. Ren Fail. 2016;38(7):1036–43.
17. *Andrulli S, Chiavenna C, Bigi MC, Crepaldi M, Dell'Oro C, Tentori F i sur.* Predictors of first ischemic lower limb ulcer in dialysis patients: an observational cohort study. J Nephrol. 2018;31(3):435–43.
18. *Combe C, Albert JM, Bragg-Gresham JL, Andreucci VE, Disney A, Fukuhara S i sur.* The Burden of Amputation Among Hemodialysis Patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis. 2009;54(4): 680–92.
19. *Stack AG, Bloembergen WE.* Prevalence and Clinical Correlates of Coronary Artery Disease among New Dialysis Patients in the United States: A Cross-Sectional Study. J Am Soc Nephrol. 2001;12(7):1516–23.
20. *Jaar BG, Plantinga LC, Astor BC, Fink NE, Longenecker C, Tracy RP i sur.* Novel and Traditional Cardiovascular Risk Factors for Peripheral Arterial Disease in Incident-Dialysis Patients. Adv Chronic Kidney Dis. 2007;14(3):304–13.
21. *A T, Jn O.* [Ankle-arm blood pressure index (AABPI) in hemodialysis patients]. Arch Mal Coeur Vaiss [Internet]. 1998;91(8). Dostupno na: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9749145/ [Pristupljeno 1. kolovoza 2023.].
22. *Criqui MH.* Peripheral arterial disease – epidemiological aspects. Vasc Med. 2001;6(Suppl 1):3–7.
23. *Selvin E, Erlinger TP.* Prevalence of and Risk Factors for Peripheral Arterial Disease in the United States: Results From the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. Circulation. 2004;110(6):738–43.
24. *Margolis DJ, Hofstad O, Feldman HI.* Association Between Renal Failure and Foot Ulcer or Lower-Extremity Amputation in Patients With Diabetes. Diabetes Care. 2008;31(7): 1331–6.

25. *Meloni M, Giurato L, Izzo V, Stefanini M, Pampana E, Gandini R i sur.* Long term outcomes of diabetic haemodialysis patients with critical limb ischemia and foot ulcer. Diabetes Res Clin Pract. 2016;116:117–22.
26. *Speckman RA, Frankenfield DL, Roman SH, Eggers PW, Bedinger MR, Rocco MV i sur.* Diabetes is the strongest risk factor for lower-extremity amputation in new hemodialysis patients. Diabetes Care. 2004;27(9):2198–203.
27. *Salim M.* Clinical outcomes among patients with chronic kidney disease hospitalized with diabetic foot disorders: A nationwide retrospective study. Endocrinol Diabetes Metab [Internet]. 2021;4(3). Dostupno na: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/edm2.277 [Pristupljeno 27. srpnja 2023.].
28. *Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronek A.* The Epidemiology of Peripheral Arterial Disease: Importance of Identifying the Population at Risk. Vasc Med. 1997;2(3):221–6.
29. *O'Hare AM, Hsu C yuan, Bacchetti P, Johansen KL.* Peripheral Vascular Disease Risk Factors among Patients Undergoing Hemodialysis. J Am Soc Nephrol. 2002;13(2):497–503.
30. *Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV i sur.* Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. Kidney Int. 2000;58(1):353–62.
31. *Hsieh MY, Chuang SY, Lee CK, Luo CM, Cheng CH, Liao MT i sur.* Risks and outcomes of critical limb ischemia in hemodialysis patients: a prospective cohort study. Clin Kidney J. 2023;16(3):585–95.
32. *Kronenberg F, Mündle M, Längle M, Neyer U.* Prevalence and progression of peripheral arterial calcifications in patients with ESRD. Am J Kidney Dis. 2003;41(1):140–8.
33. *Ndip A, Lavery LA, LaFontaine J, Rutter MK, Vardhan A, Vileikyte L i sur.* High Levels of Foot Ulceration and Amputation Risk in a Multiracial Cohort of Diabetic Patients on Dialysis Therapy. Diabetes Care. 2010;33(4):878–80.
34. *Freeman A, May K, Frescos N, Wraight PR.* Frequency of risk factors for foot ulceration in individuals with chronic kidney disease. Intern Med J. 2008;38(5):314–20.
35. *O'Hare AM, Bacchetti P, Segal M, Hsu CY, Johansen KL; Dialysis Morbidity and Mortality Study Waves.* Factors associated with future amputation among patients undergoing hemodialysis: Results from the dialysis morbidity and mortality study waves 3 and 4. Am J Kidney Dis. 2003;41(1):162–70.
36. *Ishii H, Kumada Y, Takahashi H, Toriyama T, Aoyama T, Tanaka M i sur.* Impact of diabetes and glycaemic control on peripheral artery disease in Japanese patients with end-stage renal disease: long-term follow-up study from the beginning of haemodialysis. Diabetologia. 2012;55(5):1304–9.
37. *De Vinuesa SG, Ortega M, Martinez P, Goicoechea M, Campdera FG, Luño J.* Subclinical peripheral arterial disease in patients with chronic kidney disease: Prevalence and related risk factors. Kidney Int. 2005;67:S44–7.
38. *Leskinen Y, Salenius JP, Lehtimäki T, Huhtala H, Saha H.* The prevalence of peripheral arterial disease and medial arterial calcification in patients with chronic renal failure: Requirements for diagnostics. Am J Kidney Dis. 2002;40(3):472–9.
39. *Allison GM, Flanagin E.* How ESKD complicates the management of diabetic foot ulcers: The vital role of the dialysis team in prevention, early detection, and support of multidisciplinary treatment to reduce lower extremity amputations. Semin Dial. 2020;33(3):245–53.
40. *Bonnet JB, Sultan A.* Narrative Review of the Relationship Between CKD and Diabetic Foot Ulcer. Kidney Int Rep. 2022;7(3):381–8.
41. *Garimella PS, Hirsch AT.* Peripheral Artery Disease and Chronic Kidney Disease: Clinical Synergy to Improve Outcomes. Adv Chronic Kidney Dis. 2014;21(6):460–71.

Liječ Vjesn 2024;146:130–133
https://doi.org/10.26800/LV-146-3-4-5

Izvorni rad | Original article

Deset godina programa postavljanja dijaliznih katetera u Zavodu za nefrologiju Kliničke bolnice Merkur – izvješće jednog središta

Ten-year experience in dialysis catheter placement in the Division of Nephrology of the Clinical Hospital Merkur – single center report

Branislav Čingel[1], Bojana Maksimović[1,2], Lada Zibar[1,3], Ivan Margeta[1], Snježana Šulc[1], Željka Jureković[1], Bojana Šimunov[1], Ksenija Vučur Šimić[1], Iva Canjuga Sever[1], Karla Boras[4], Mladen Knotek[5], Mario Laganović[1,2]✉

[1] Klinička bolnica Merkur, Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek
[4] Ordinacija obiteljske medicine dr. Tamara Perleta Stambolija, Zagreb
[5] Tree Top Hospital, Dhumburi Magu Hulhumale', Republic of Maldives

Deskriptori
KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST – liječenje; HEMODIJALIZA – metode; SREDIŠNJI VENSKI KATETERI – statistički podatci; JUGULARNE VENE; ISHOD LIJEČENJA; RETROSPEKTIVNA ISTRAŽIVANJA

SAŽETAK. Hemodijaliza (HD) je najčešća metoda nadomještanja bubrežne funkcije u svijetu. Tunelirani dijalizni kateteri (TDK) predstavljaju jednu od najčešće korištenih mogućnosti u osiguravanju žilnog pristupa za HD. Cilj retrospektivnog istraživanja bio je prikazati desetogodišnje iskustvo u postavljanju dijaliznih katetera u našem središtu. U razdoblju od 2012. do 2021. godine postavljeno je 1.660 dijaliznih katetera, od kojih su 80% bili TDK. Najčešće mjesto pristupa bila je desna unutarnja jugularna vena, potom lijeva unutarnja jugularna vena, femoralne vene te subklavijske vene. Svim bolesnicima dijalizni kateter je uspješno postavljen, a u postupcima je sudjelovalo dvanaest liječnika Zavoda za nefrologiju, od čega je sedam liječnika postavilo 89% svih katetera, a četvero liječnika ima više od 300 postavljenih dijaliznih katetera po osobi. Zaključno možemo reći da organizirani programi postavljanja katetera osiguravaju velik broj bolesnika i iskustvo operaterima za učinkovito postizanje žilnog pristupa i najsloženijim bolesnicima.

Descriptors
KIDNEY FAILURE, CHRONIC – therapy; RENAL DIALYSIS – methods; CENTRAL VENOUS CATHETERS – statistics and numerical data; JUGULAR VEINS; TREATMENT OUTCOME; RETROSPECTIVE STUDIES

SUMMARY. Heamodialysis (HD) is the most common modality of renal replacement therapy in the world. Tunneled dialysis catheters (TDC) are one of the most utilized vascular access options for HD. The aim of this study was to present a ten-year experience in HD catheter placement in our centre. During the period from 2012 to 2021 a total of 1 660 HD catheters were placed, of which 80 % were TDCs. The most common place of insertion was the right internal jugular vein (JV), followed by the left internal JV, femoral veins, and subclavian veins. In all patients HD catheter was successfully placed. Twelve doctors in the Division of Nephrology were engaged in HD catheter placement, seven of them were responsible for 89 % of HD catheters placed, and four of them had experience of more than 300 HD catheter placements. We can conclude that organized HD catheter programs provide a large pool of patients and experience for doctors in vascular access managing for even the most difficult patients.

Kronična bubrežna bolest (KBB) je napredujuća bolest od koje boluje više od 800 milijuna osoba u svijetu te predstavlja jedan od vodećih uzroka smrti.[1] Prevalencija KBB-a je u porastu, posebice među oboljelima od hipertenzije i šećerne bolesti.[1,2] Procjenjuje se da više od dva milijuna bolesnika sa završnim stupnjem KBB-a treba nadomještanje bubrežne funkcije (NBF).[3] Prema podatcima iz registra Europskog udruženja za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju (ERA-EDTA) prevalencija NBF-a iznosila je 1.040 na milijun stanovnika, a 56% bolesnika istu je nadomještalo hemodijalizom (HD).[2] Iako je poznato da je presadba bubrega najbolja metoda NBF-a, 2010. godine više od 80% bolesnika u svijetu bubrežnu je funkciju nadomještalo HD-om.[4] Mogućnosti žilnog pristupa za HD su arterijskovenska fistula (AVF), arterijskovenski graft (AVG) i središnji venski kateter (SVK) koji može biti netunelirani (privremeni) ili tunelirani (trajni, s tzv. *cuffom*).[5] Otprilike 65% bolesnika započinje kronični HD putem SVK-a.[6] Unatoč činjenici da AVF ima prednost pred AVG-om i SVK-om, postavljanje tuneliranih dijaliznih katetera (TDK) predstavlja važan postupak u zbrinjavanju ove skupine bolesnika.[4,5,7] TDK se najčešće postavlja u osoba s višestrukim pridruženim bolestima, kraćim očekivanim trajanjem života, nemogućnošću kreiranja AVF-a ili AVG-a te iscrpljenim dru-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof. dr. sc. Mario Laganović, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-0240-4178
Zavod za nefrologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur, Zajčeva 19, 10000 Zagreb, e-pošta: mlaganovic@gmail.com

Primljeno 14. ožujka 2024., prihvaćeno 4. travnja 2024.

gim mogućnostima žilnog pristupa.[5] Prednosti SVK-a u odnosu na AVF i AVG uključuju tehnički manje zahtjevan i jeftiniji postupak, mogućnost započinjanja HD-a bez odgode i bez potrebe za perkutanim kanuliranjem prilikom dijaliznog postupka.[5,7] Smjernice preporučuju desnu unutarnju jugularnu venu (JV) kao prvi izbor za pristup postavljanju TDK-a, a potom slijede lijevi unutarnji JV, vanjski JV, femoralna vena, te subklavijska vena.[5] Kada su ovi žilni pristupi iscrpljeni u obzir dolazi postavljanje TDK-a translumbalnim pristupom u donju šuplju venu, transhepatičnim pristupom u hepatičnu venu u slučaju okluzije infrarenalne donje šuplje vene ili postavljanje TDK-a u venu azygos.[5,7] Ponekad, s ciljem očuvanja infrarenalne donje šuplje vene i ilijačnih vena u osoba koje su kandidati za presadbu bubrega, transrenalni pristup za postavljanje TDK-a predstavlja jednu od mogućnosti.[7] Prema studiji uspješnost postavljanja TDK-a pod kontrolom ultrazvuka iznosila je 97%.[8] S obzirom na osobine bolesnika, dob, pridružene bolesti i stanje žilja potrebna je vještina u postavljanju katetera kako bi se bolesniku osigurao dijalizni put i pravovremeno počelo s postupkom HD-a. U ovom pregledu donosimo rezultate desetogodišnjeg iskustva u postavljanju dijaliznih katetera u Zavodu za nefrologiju Kliničke bolnice Merkur.

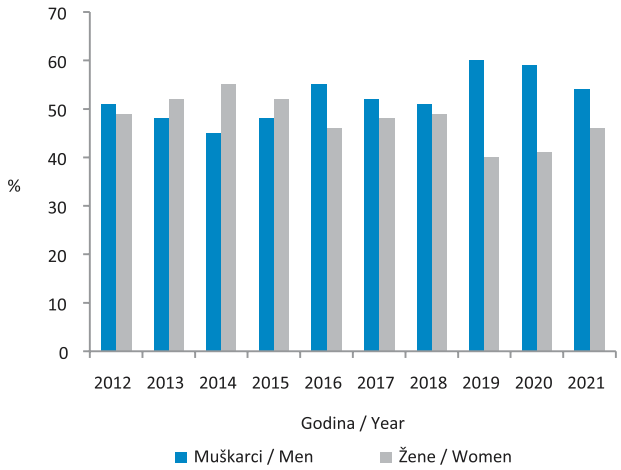
Postupci

U retrospektivno kohortno istraživanje uključeni su svi bolesnici sa završnim stupnjem KBB-a kojima je postavljen dijalizni kateter u Zavodu za nefrologiju, u Kliničkoj bolnici Merkur, u razdoblju od 2012. do 2021. godine. Obuhvaćeni su bolesnici kojima je dijalizni kateter postavljen prvi put, kao i oni s višestrukim žilnim komplikacijama koji nisu mogli biti zbrinuti u drugim ustanovama. Analizirani podatci uključivali su demografske podatke o bolesnicima, vrstu postavljenoga dijaliznog katetera (netunelirani ili tunelirani), vrstu TDK (Hickman® ili Tesio®), mjesto postavljanja dijaliznog katetera, te dijalizno središte iz kojega je bolesnik upućen na postavljanje dijaliznog katetera. Istraživanje je provedeno u skladu s etičkim načelima Deklaracije iz Helsinkija.

U statističkoj analizi kontinuirane varijable izražene su kao medijan (minimum – maksimum), a kategorijske varijable kao apsolutni brojevi (postotci).

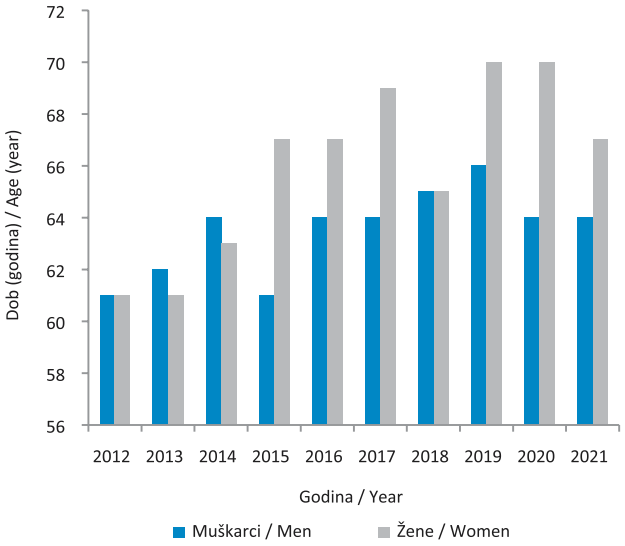
Rezultati

Tijekom desetogodišnjeg razdoblja postavljeno je 1.660 dijaliznih katetera. Najviše dijaliznih katetera postavljeno je 2016. godine (N = 195), a najmanje 2014. godine (N = 134). Dijalizni kateteri češće su postavljeni u muškaraca nego u žena (52% naspram 48%). Raspodjela dijaliznih katetera po godinama prema spolu i dobi prikazana je na slici 1 (A i B). Medijan dobi bolesnika pri postavljanju katetera bio je 67 godina (minimum – maksimum: 16 – 97 godina). Od ukupnog broja postavljenih dijaliznih katetera 80% su bili TDK, a 20% netunelirani dijalizni kateteri. Hickmanov kateter postavljen je u 96% bolesnika, a Tesio kateter u 4% bolesnika. U 86% bolesnika kateter je postavljen pristupom u jednu od vena sliva gornje šuplje vene, koristeći najčešće desni unutarnji JV (54%). U 14,9% bolesnika korišten je femoralni pristup za postavljanje dijaliznog katetera, a 0,9% bolesnika nije imalo mogućnost postavljanja dijaliznog katetera niti jednim od gore navedenih pristupa te je kateter postavljen alternativnim pristupom (donja šuplja vena, vena brahijalis ili vena basilika). Raspodjela dijaliznih katetera prema mjestu pristupa pri-



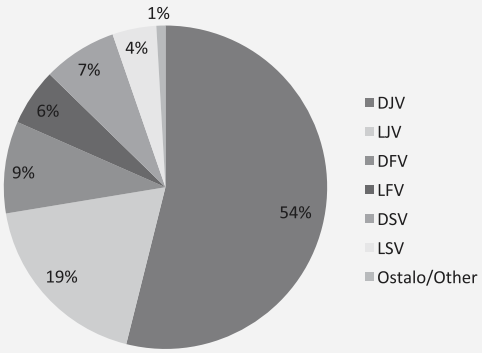
Slika 1A. Raspodjela postavljenih dijaliznih katetera po godinama prema spolu

Figure 1A. Distribution of catheter placement by year and gender



Slika 1B. Raspodjela postavljenih dijaliznih katetera po godinama prema dobi (prosječna dob)

Figure 1B. Distribution of catheter placement by year and age



Legenda/Legend: DJV/RJV – desna jugularna vena / right jugular vien, LJV – lijeva jugularna vena / left jugular vein, DFV/RFV – desna femoralna vena / right femoral vein, LFV – lijeva femoralna vena / left femoral vein, DSV/RSV – desna subklavijalna vena / right subclavian vein, LSV – lijeva subklavijalna vena / left subclavian vein

Slika 2. Raspodjela dijaliznih katetera prema mjestu pristupa

Figure 2. Distribution of catheter placement according to insertion site

kazana je na slici 2. U navedenom razdoblju bolesnici su upućeni iz 35 dijaliznih središta Republike Hrvatske te iz tri središta iz Bosne i Hercegovine. Svim bolesnicima koji su do sada hospitalizirani u KB-u Merkur uspješno je postavljen prikladan dijalizni put. Tijekom godina ukupno dvanaest liječnika Zavoda sudjelovalo je u postavljanju dijaliznih katetera, od čega je sedam liječnika postavilo 89% svih katetera, a četvero liječnika je postavilo više od 300 dijaliznih katetera po osobi.

Rasprava

Ovo retrospektivno istraživanje prikazuje analizu višegodišnjeg iskustva jednoga nefrološkog središta u postavljanju dijaliznih katetera. U posljednjem desetljeću prevalencija završnog stupnja KBB-a je u porastu, pri čemu je HD najčešća metoda NBF-a, a osiguravanje žilnog pristupa za HD jedan je od najvećih izazova.[1,9,10] Iako je AVF preferirani izbor za žilni pristup, TDK ima važnu ulogu u osiguravanju pristupa za HD u određenih bolesnika.[5] Tijekom desetogodišnjeg razdoblja u našem središtu postavljeno je više od 1.500 dijaliznih katetera, od kojih su većina bili TDK. Medijan dobi bolesnika bio je 67 godina, a udio muškaraca je bio nešto veći u odnosu na udio žena, što je slično izvješćima drugih autora.[11,12] Kada smo analizirali mjesto pristupa, dijalizni kateter najčešće je postavljen pristupom kroz desni unutarnji JV (54%), potom lijevi unutarnji JV (19%), femoralnu venu (15%) te najrjeđe putem vene subklavije (11%). Prema važećim smjernicama *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) vanjska JV također je jedna od mogućnosti za žilni pristup, ali to u našem središtu nije bila praksa.[5] Pristup putem desnoga unutarnjeg JV-a je prerabilan zbog anatomskih osobitosti i manjeg rizika komplikacija, što je i korišteno u više od polovice naših bolesnika.[5,7] Slično našim rezultatima, u istraživanju koje je uključilo 812 bolesnika kojima je postavljen TDK, desni JV korišten je u 64% bolesnika, lijevi JV u 20% bolesnika, femoralna vena u 15% bolesnika, dok je subklavijska vena korištena u manjeg broja bolesnika (1%).[11] U navedenom istraživanju, kao i u našemu, bili su uključeni bolesnici kojima je dijalizni kateter postavljen prvi put, kao i oni s višestrukim postupcima postavljanja katetera, pri čemu su u našem istraživanju bili uključeni i bolesnici s netuneliranim dijaliznim kateterom.[11] Među tri anatomske lokacije (jugularna, femoralna, subklavijska), u istraživanju Bella i suradnika provedenome na 1.176 SVK-a, u 64% slučajeva kateter je postavljen u jedan od unutarnjih JV-a, u 20% slučajeva u subklavijsku venu, a u 18% slučajeva u femoralnu venu.[12] U našem istraživanju u 1% bolesnika u kojih su bili iscrpljeni standardni žilni pristupi korišten je alternativni pristup, uključujući donju šuplju venu, venu basiliku ili venu brahijalis. Izbor žilnog pristupa (vrsta i mjesto) treba biti individualno razmatran te osigurati dobar dijalizni put koji će omogućiti bolesniku kvalitetan HD. Ovim istraživanjem pokazali smo dobro iskustvo našeg središta u postavljanju dijaliznih katetera, što pokazuje ne samo velik broj postavljenih dijaliznih katetera, nego i podatak da je svim bolesnicima kateter uspješno postavljen, što je usporedivo s prethodno objavljenim izvješćem Kächele i suradnika.[8] Istraživanje ima određene nedostatke, uključujući retrospektivan ustroj te izostanak praćenja bolesnika nakon postavljanja katetera.

Zaključak

Postavljanje TDK-a je invazivni postupak koji zahtijeva iskusnog liječnika i pažljivu tehniku kako bi se izbjegle komplikacije koje mogu biti životno ugrožavajuće. U KB Merkur je dugogodišnje postavljanje TDK-a uključivalo velik broj bolesnika, uporabu različitih žila za pristup i u potpunosti uspješan neposredan ishod. Organizirani programi postavljanja katetera osiguravaju velik broj bolesnika i iskustvo operaterima za učinkovito omogućavanje žilnog pristupa i najsloženijim bolesnicima.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: BČ, BM, LZ, IM, SŠ, ŽJ, BŠ, KVŠ, ICS, KB, MK, ML

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: BČ, BM, LZ, IM, SŠ, ŽJ, BŠ, KVŠ, ICS, KB, MK, ML

Pisanje prve verzije rada: BČ, BM, LZ, IM, SŠ, ŽJ, BŠ, KVŠ, ICS, KB, MK, ML

Kritička revizija: BČ, LZ, IM, KVŠ, ML

LITERATURA

1. *Kovesdy CP.* Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. Kidney Int Suppl (2011). 2022;12:7–11.
2. *Boerstra BA, Boenink R, Astley ME, Bonthuis M, El Hafeez SA, Monzón FA i sur.* The ERA Registry Annual Report 2021: a summary. Clin Kidney J. 2023;17(2):sfad28.
3. *Philipponnet C, Aniort J, Pereira B, Azarnouch K, Hadj-Abdelkader M, Chabrot P, i sur.* Systematic Review of Atrial Vascular Access for Dialysis Catheter. Kidney Int Rep. 2020;5: 1000–6.
4. *Thurlow JS, Joshi M, Yan G, Norris KC, Agodoa LY, Yuan CM i sur.* Global Epidemiology of End-Stage Kidney Disease and Disparities in Kidney Replacement Therapy. Am J Nephrol. 2021;52:98–107.
5. *Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K i sur.* KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. Am J Kidney Dis. 2020;75:S1–S164.
6. *Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, Greenwood RN, Hecking E, Gillespie B i sur.* Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. Kidney Int. 2002;61:305–16.
7. *Sharma M, Tong WL, Thompson D, Vachharajani TJ.* Placing an appropriate tunneled dialysis catheter in an appropriate patient including the nonconventional sites. Cardiovasc Diagn Ther. 2023;13:281–90.
8. *Kächele M, Bettac L, Hofmann C, Herrmann H, Brandt A, Schröppel B i sur.* Feasibility Analysis of Ultrasound-Guided Placement of Tunneled Hemodialysis Catheters. Kidney Int Rep. 2023;8:2001–7.
9. *Pereira K, Osiason A, Salsamendi J.* Vascular Access for Placement of Tunneled Dialysis Catheters for Hemodialysis: A Systematic Approach and Clinical Practice Algorithm. J Clin Imaging Sci. 201529;5:31.
10. *Agarwal AK, Haddad N, Boubes K.* Avoiding problems in tunneled dialysis catheter placement. Semin Dial. 2019;32: 535–40.
11. *Fry AC, Stratton J, Farrington K, Mahna K, Selvakumar S, Thompson H i sur.* Factors affecting long-term survival of tunnelled haemodialysis catheters – a prospective audit of 812 tunnelled catheters. Nephrol Dial Transplant. 2008;23: 275–81.
12. *Bell J, Goyal M, Long S, Kumar A, Friedrich J, Garfinkel J, Chung S i sur.* Anatomic Site-Specific Complication Rates for Central Venous Catheter Insertions. J Intens Care Med. 2020; 35:869–74.

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

Liječ Vjesn 2024;146:134–137
https://doi.org/10.26800/LV-146-3-4-6

Izvorni rad | Original article

Odstranjivanje tuneliranoga središnjeg venskog katetera nakon bubrežne presadbe

Removal of tunneled central venous catheter after kidney transplantation

Karlo Kurtov[1], Branislav Čingel[1], Željka Jureković[1], Bojana Maksimović[1,2], Ivan Margeta[1], Snježana Šulc[1], Bojana Šimunov[1], Ksenija Vučur Šimić[1], Lada Zibar[1,3]

[1] Zavod za nefrologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur, Zagreb
[2] Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
[3] Katedra za patofiziologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek

Deskriptori
SREDIŠNJI VENSKI KATETERI;
HEMODIJALIZA; UKLANJANJE KATETERA;
KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST;
VREMENSKI ČIMBENICI;
RETROSPEKTIVNA ISTRAŽIVANJA

SAŽETAK. *Cilj istraživanja:* Predstaviti iskustva našega transplantacijskog središta vezano za odstranjivanje tuneliranoga dijaliznog katetera (TDK) nakon bubrežne presadbe (TX, od engl. *transplantation*). Optimalno vrijeme uklanjanja TDK-a nakon TX-a nije poznato. *Ispitanici i postupci:* U 41 bolesnika (24 muška, medijan dobi 60 godina, 30 – 73) učinjeno je odstranjivanje TDK-a nakon TX-a (izolirano bubreg ili simultano s gušteračom ili jetrom) od 1. srpnja 2018. do 30. lipnja 2023. (tri od živog darovatelja, ostalo od preminulih). Ukupan broj bolesnika s TDK-om zbog provođenja hemodijalize (HD) u vrijeme TX-a među ukupno 249 bolesnika kojima je u opisanom razdoblju učinjen TX u našem središtu bio je 41 (16,5%). Vrijeme odstranjivanja planirano je nakon prve protokolarne biopsije bubrega dva mjeseca nakon TX-a, a odluka je temeljena na rezultatima biopsije i stabilnoj funkciji presatka. Kateter je odstranjen standardnim postupkom, a pacijent je otpušten nekoliko sati poslije u slučaju izostanka razvoja komplikacija. *Rezultati:* Trideset i sedam bolesnika imalo je Hickmanov, a četiri Tesio tip TDK-a, njih dvadeset i devet smješten u desnoj, osam u lijevoj unutarnjoj jugularnoj veni, tri u desnoj potključnoj veni, te jedan u lijevoj femoralnoj veni. Medijan vremena odstranjivanja TDK-a nakon TX-a (n = 36) bio je četiri mjeseca (1 – 14, interkvartilni raspon 2 – 5). Kaplan-Meierova analiza s pet cenzoriranih slučajeva koji još uvijek čekaju odstranjenje TDK-a pokazala je medijan vremena od TX-a do uklanjanja TDK-a od četiri mjeseca, 95% intervali pouzdanosti 3,249 – 4,751. Jedan bolesnik imao je znakove infekcije tunela, a jedno odstranjivanje učinjeno je zbog sepse koja nije bila povezana s kateterom. Tri bolesnika su imala neuspjeh pri prvom odstranjivanju katetera, a jedan je imao umjereno poslijeproceduralno krvarenje. *Zaključci:* Iskustvo našeg središta pokazuje sigurnost u pristupu uklanjanja TDK-a tri do pet mjeseci nakon TX-a, s malim rizikom infekcije i krvarenja.

Descriptors
CENTRAL VENOUS CATHETERS;
RENAL DIALYSIS; DEVICE REMOVAL;
KIDNEY FAILURE, CHRONIC;
TIME FACTORS;
RETROSPECTIVE STUDIES

SUMMARY. *Aim:* To present the experience of our kidney transplantation (TX) center regarding removing tunneled central venous catheter (CVC) after kidney TX. The optimal timing of CVC removal has not been known yet. *Patients and methods:* Forty-one patients (24 males, median age 60 years, 30 – 73) underwent removal of tunneled CVC after TX (kidney only or combined with pancreas or liver) from July 1st, 2018 to June 30th, 2023 (3 living donors, others deceased). The total number of patients that had tunneled CVC for hemodialysis (HD) at the time of TX among 249 patients who underwent TX at our center during that period was 41 (16.5 %). The timing was planned after the first protocol kidney transplant biopsy performed 2 months after the TX, and the decision was based on the biopsy findings and stable kidney graft function. The catheter was removed using standard procedure, and the patient was discharged several hours thereafter if no complications had occurred. *Results:* Thirty-seven patients had Hickman while four had Tesio type of CVC, 29 placed in the right, eight in the left internal jugular vein, three in the right subclavian vein, and one in the left femoral vein. The median time of removal after TX (n = 36) was four months (1 – 14, interquartile range 2 – 5). Kaplan-Meier analysis with five censored cases who were still waiting for removal showed a median time from TX to CVC removal of four months, 95% confidence interval 3.249 – 4.751. One patient had signs of tunnel infection and in one the removal was done due to non-catheter related sepsis. Three patients had unsuccessful first attempt of the removal, while one patient experienced moderate bleeding. *Conclusion:* Experience at our center showed the safety of the approach to remove tunneled CVC 3 – 5 months after kidney TX, with low infection and low bleeding risk.

Bolesnici na hemodijalizi (HD) prema posljednjem objavljenom izvješću Registra hemodijalize u Hrvatskoj iz 2020. godine predstavljaju 66% prevalentnih bolesnika među svim postupcima nadomještanja bubrežne funkcije (NBF) u Hrvatskoj. U današnje vrije-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Karlo Kurtov, Zavod za nefrologiju, Klinička bolnica Merkur, Zagreb
e-pošta: karlo.kurtov@gmail.com

Primljeno 14. ožujka 2024., prihvaćeno 11. travnja 2024.

me bubrežna presadba (TX, od engl. *transplantation*) predstavlja zlatni standard zbrinjavanja bolesnika sa završnim stupnjem bubrežne bolesti (ESRD, od engl. *end stage renal disease*).

Na dan 11. siječnja 2024. godine na „listi" za bubrežni TX Hrvatske bilo je ukupno 442 bolesnika, od čega je 181 na „listi" Kliničke bolnice (KB) Merkur. Od tih 181 bolesnika 142 (78,4%) zahtijeva postupke NBF-a, od čega 116 putem HD-a. Bolesnici koji postupke dijalize provode putem tuneliranoga dijaliznog katetera (TDK) čine 28,4% svih bolesnika na HD-u, odnosno 18,2% svih bolesnika na „listi" za TX našeg središta, zbog čega je odluka o zbrinjavanju samog TDK-a u poslijetransplantacijskom razdoblju iznimno važna.

Nažalost, trenutačno u dostupnoj literaturi ne postoje jasne preporuke koliko dugo je potrebno zadržati TDK u poslijeransplantacijskom razdoblju s obzirom na učestalost odgođene funkcije presatka, te također uzevši u obzir dodatni infektivni rizik TDK-a u imunosuprimiranoj populaciji. Jedina objavljena istraživanja analizirala su utjecaj peritonejskoga dijaliznog katetera u poslijetransplantacijskom razdoblju te iskustva povezana s vremenom odstranjivanja istoga nakon TX-a.[1–6]

Cilj ovog istraživanja bio je prikazati iskustva našega transplantacijskog središta povezana s vremenom odstranjivanja TDK-a u poslijetransplantacijskom razdoblju.

Postupci

Retrospektivno kohortno istraživanje analiziralo je sve slučajeve primatelja bubrežnog presatka koji su imali postavljen TDK u trenutku TX-a koji se dogodio u petogodišnjem razdoblju od 1. srpnja 2018. do 30. lipnja 2023. godine u KB-u Merkur. To razdoblje uključuje i godine koronavirusne pandemije (2020. – 2023.) (tablica 1).

Odabrano vrijeme odstranjivanja TDK-a planirano je nakon analize rezultata prve protokolarne biopsije bubrežnog presatka dva mjeseca nakon TX-a. Odstranjivanje katetera bilo je indicirano u slučaju da je funkcija presatka bila stabilna uz zadovoljavajući patohistološki nalaz biopsije bubrežnog presatka, te nije bilo više potrebe za daljnjim parenteralnim liječenjem, kao niti izmjenama plazme povezanih uz odbacivanje. Sam postupak odstranjivanja bio je elektivan te se odvijao putem dnevne bolnice.

Primjenjivan je standardan postupak koji je obuhvaćao odstranjivanje antikoagulansa iz katetera i potom ispiranje katetera otopinom 0,9% natrijevog klorida. Pod lokalnom anestezijom (potkožno primijenjen lidokain) kateter je nježno postupno povučen iz tunela, mobilizirajući ga bez potrebe za daljnjom traumom kože ili dubljih struktura u slučaju urednog protjecanja postupka, te u potpunosti izvučen iz tunela, čemu je slijedila manualna kompresija iznad ubodnog mjesta na krvnoj žili.

U slučaju uobičajenog postupka u odsutnosti komplikacija poput krvarenja bolesnik je bio otpušten kući nekoliko sati nakon samog postupka. Pacijentima su objašnjene mjere higijene mjesta odstranjenog katetera te daljnja postupanja povezana s istim.

Nominalni podatci prikazani su deskriptivno kao apsolutne učestalosti, a numeričke kao medijan i raspon od najmanje do najveće vrijednosti i/ili kao interkvartilni raspon (IQR, od engl. *interquartile range*). Kaplan-Meierova metoda preživljenja korištena je za analizu vremena protekloga od TX-a do vađenja katetera. Za ocjenu značajnosti dobivenih rezultata odabrana je razina značajnosti uz $P < 0,05$. Statistička obrada podataka napravljena je koristeći program *IBM SPSS Statistics* (ver. 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Istraživanje je provedeno u suglasnosti s Helsinškom deklaracijom te je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KB-a Merkur.

Rezultati

Ukupno je uključen 41 bolesnik, od čega 24 muška, s medijanom dobi pri TX-u 60 godina, s rasponom od 30 do 73 godine. Tri su TX-a učinjena sa živog darovatelja, dok su ostale učinjene s preminulog darovatelja. Ukupan broj bubrežnih TX-a u navedenom razdoblju bio je 249, od čega 41 (16,5%) bolesnik predstavlja sve primatelje bubrežnog presatka koji su u trenutku TX-a imali postavljen TDK. Pet od tih 41 bolesnika još je uvijek čekalo odstranjivanje TDK-a.

Trideset i sedam bolesnika imalo je postavljen Hickmanov kateter, dok su četiri imala postavljen Tesio tip TDK-a. Dvadeset i devet katetera bilo je postavljeno u desnu, osam u lijevu jugularnu venu, tri u desnu potključnu venu i jedan u lijevu femoralnu venu. Medijan vremena uklanjanja katetera nakon bubrežnog TX-a (n = 36) bio je četiri mjeseca, s rasponom od 1 – 14 mjeseci, IQR 2 – 5. Kaplan-Meierovom analizom uz pet cenzoriranih slučajeva pokazan je medijan vremena od TX-a do uklanjanja TDK-a četiri mjeseca, 95% intervali pouzdanosti 3,249 – 4,751. Jedan bolesnik imao je znakove infekcije tunela nakon TX-a, a u jednog bolesnika se uklanjanje katetera učinilo zbog sepse za koju je potvrđeno da nije bila povezana uz kateter. Tri bolesnika imala su neuspješno prvo uklanjanje TDK-a, od čega su dva poslana na ablaciju u drugo središte. Trećem bolesniku je učinjen drugi pokušaj odstranjivanja katetera u našem središtu te je protekao bez komplikacija. U jednog bolesnika je zabilježeno umjereno krvarenje nakon odstranjivanja TDK-a te je učinjeno laboratorijsko praćenje krvne slike (tablica 1).

U svih bolesnika provedeno je standardno imunosupresivno liječenje takrolimusom, mikofenolat mofe-

Tablica 1. Obilježja ispitanika i tuneliranih dijaliznih katetera. Vremenske varijable prikazane su kao medijan i raspon min. – max.

Table 1. Characteristics of patients and tunneled dialysis catheters. Time variables are shown as median (range, min. – max.)

Obilježja ispitanika (N = 41) / Patients' characteristics (N = 41)	
Dob (godine) / Age (years)	60 (30 – 73)
Spol, muški : ženski (n) / Sex, male : female (n)	24 : 17
Tip katetera / Catheter type (n)	
Hickman	37
Tesio	4
Mjesto katetera (n) / Catheter location (n)	
Desna unutrašnja jugularna vena / Right internal jugular vein	29
Lijeva unutrašnja jugularna vena / Left internal jugular vein	8
Desna potključna vena / Right subclavian vein	3
Lijeva femoralna vena / Left femoral vein	1
Vrijeme do uklanjanja katetera nakon presadbe (mjeseci), n = 36 / Time to catheter removal after transplantation (months), n = 36	4 (1 – 145)
Komplikacije (n) / Complications (n)	
Infekcija tunela / Tunnel infection	1
Sepsa / Sepsis	1
Neuspješno odstranjivanje na prvom pokušaju / Unsuccessful removal at first attempt	3
Umjereno poslijeproceduralno krvarenje / Moderate postprocedural bleeding	1

tilom, s brzim ukidanjem steorida (prednizon) ili bez njega.

Rasprava

Medijan vremena uklanjanja TDK-a u bolesnika u našem središtu bio je četiri mjeseca i prikazani rezultati pokazuju sigurnost u zadržavanju TDK-a nakon TX-a u opisanom vremenu. Izvorni stav je uklanjanje nakon nešto više od dva mjeseca, nakon što je prispio patohistološki nalaz bioptata, ako se radilo u nalazu koji ne zahtijeva liječenje za koje je eventualno potreban TDK, poput npr. terapijske izmjene plazme kod nekih vrsta odbacivanja presatka. Trenutačno ne postoje jasne smjernice koje predlažu idealno vrijeme odstranjivanja TDK-a u poslijetransplantacijskom razdoblju, zbog čega su iskustva središta poput ovdje prikazanoga korisna u kliničkom prosuđivanju i oblikovanju protokola postupanja. Moguće je da je dobiveno vrijeme između TX-a i odstranjivanja TDK-a bilo i pod utjecajem organizacijskih posebnosti zbog pandemijskih okolnosti tijekom više od tri od analiziranih pet godina.

U petogodišnjem razdoblju zabilježena je samo jedna infekcija tunela katetera nakon TX-a, što opravdava potencijalne koristi zadržavanja TDK-a u kontekstu povećanog rizika za razvoj infektivnih komplikacija u ranom poslijetransplantacijskom razdoblju zbog visoke imunosupresije. Nažalost, ne postoje istraživanja poput ovoga kojima su prikazana iskustva zadržavanja TDK-a u posttransplantacijskom razdoblju. Istraživanja koja prikazuju općenita iskustva preživljenja TDK-a koriste bubrežni TX samo kao jednu od krajnjih vremenskih točki koje definiraju završetak razdoblja praćenja.[7]

Pretraživanjem literature pronađeno je nekoliko istraživanja koja su prikazala iskustva zadržavanja odnosno idealnog vremena odstranjivanja peritonejskog katetera nakon TX-a.[1] Prikazana istraživanja imala su iznimno velik raspon medijana vremena uklanjanja peritonejskih katetera nakon TX-a, samo je polovica obrađenih istraživanja rađena u odrasloj populaciji, od čega polovica nema podatke praćenja vremena do odstranjivanja peritonejskoga dijaliznog katetera, dok su ostala istraživala pedijatrijsku populaciju.[1–3] Talijansko retrospektivno istraživanje 65 odraslih bolesnika iz 2018. godine iznijelo je svoje rezultate odstranjivanja peritonejskog katetera u svrhu određivanja idealnog vremena za odstranjivanje peritonejskog katetera nakon TX-a.[4] Unatoč činjenici da se radi o peritonejskim kateterima, ovo istraživanje predstavlja jasan protokol u sklopu kojega su svi kateteri uklonjeni u razdoblju između 30 i 45 dana od TX-a, te je opažena samo jedna infekcija izlazišnog mjesta katetera, što je usporedivo s našim rezultatima, iako je medijan vremena do odstranjivanja TDK-a više nego dvostruko veći. Čak i u četiri opisana slučaja odgođene funkcije presatka kao metoda NBF-a korištena je HD s tada postavljenim privremenim dijaliznim kateterom, što dodatno opravdava dulje zadržavanje TDK-a u našoj kohorti. Istraživanje Watsona i suradnika iz 2012. opisuje slična iskustva odstranjivanja peritonejskog katetera nakon TX-a, te prijavljuju infektivne komplikacije u šest od 118 bolesnika (6,8%) koje su povezane sa samim peritonejskim kateterom.[5] Od šest opisanih slučajeva čak pet je razvilo peritonitis, od čega je jedan zahtijevao hitnu laparotomiju. U španjolskom istraživanju objavljenom 2017. medijan vremena uklanjanja peritonejskog katetera nakon TX-a bio je pet mjeseci +/– tri mjeseca od postizanja optimalne funkcije presatka, čime nije definirano jasno razdoblje odstranjivanja katetera nakon TX-a.[6]

Zaključci

Iskustva našeg središta pokazuju sigurnost pristupa uklanjanja TDK-a dva do pet mjeseci nakon TX-a, s malim rizikom infekcije i bez značajnih komplikacija povezanih s krvarenjem pri odstranjivanju TDK-a. Protokolarna biopsija presatka opravdava kliničko prosuđivanje, odnosno odluku sigurnog uklanjanja TDK-a u tom razdoblju.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: KK, LZ
Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: KK, LZ
Pisanje prve verzije rada: KK
Kritička revizija: ŽJ, BČ, BM, IM, SŠ, BŠ, KVŠ, LZ

LITERATURA

1. *Zawistowski M, Nowaczyk J, Domagała P.* Peritoneal dialysis catheter removal at the time or after kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. Langenbeck's Arch Surg. 2022;407(7):2651–62.
2. *Maiorca R, Sandrini S, Cancarini GC, Camerini C, Scolari F, Cristinelli L i sur.* Kidney Transplantation in Peritoneal Dialysis Patients. Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial. 1994;14 (3_suppl):162–8.
3. *O'Donoghue D, Manos J, Pearson R, Scott P, Bakran A, Johnson R i sur.* Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis and Renal Transplantation: A Ten-Year Experience in a Single Center. Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial. 1992;12(2):242–9.
4. *Peluso G, Incollingo P, Carlomagno N, D'Alessandro V, Tammaro V, Caggiano M i sur.* Our Timing to Remove Peritoneal Catheter Dialysis After Kidney Transplant. Transplant Proc. 2019;51(1):160–3.
5. *Warren J, Jones E, Sener A, Drage M, Taqi A, Griffin S i sur.* Should peritoneal dialysis catheters be removed at the time of kidney transplantation? Can Urol Assoc J. 2012;6(5):376–8.
6. *Pampa-Saico S, Caravaca-Fontán F, Burguera-Vion V, Nicolás VD, Yerovi-León E, Jimenez-Álvaro S i sur.* Outcomes of Peritoneal Dialysis Catheter Left in Place after Kidney Transplantation. Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial. 2017;37(6):651–4.
7. *Weber E, Liberek T, Wołyniec W, Gruszecki M, Rutkowski B.* Survival of tunneled hemodialysis catheters after percutaneous placement. Acta Biochim Pol. 2016;63(1).

Vijest | News

PRVI HRVATSKI SIMPOZIJ
O AKSIJALNOM SPONDILOARTRITISU
S MEĐUNARODNIM SUDJELOVANJEM

10. – 11. 05. 2024.
Hilton Garden Inn, Zagreb

Voditelji simpozija
Simeon Grazio i Frane Grubišić

www.hrsimp-axspa.com

Organizatori

Referentni centar za spondiloartritis Ministarstva zdravstva RH
Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a

Liječ Vjesn 2024;146:138–147
https://doi.org/10.26800/LV-146-3-4-7

Lijekovi i metode | Drugs and procedures

Dijagnostičke metode za bolesti paratireoidnih žlijezda

Diagnostic methods in parathyroid diseases

Sanja Kusačić Kuna[1,3]✉, Hrvojka Tomić Brzac[1], Draško Pavlović[2], Sanda Ćosić Jelisavac[1], Zdenka Bence Žigman[1], Dražen Huić[1,3]

[1] Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Poliklinika za internu medicinu i dijalizu B. Braun Avitum, Zagreb
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Deskriptori
PARATIREOIDNE BOLESTI – slikovna dijagnostika; HIPERPARATIREOIDIZAM – slikovna dijagnostika; PARATIREOIDNE ŽLIJEZDE – slikovna dijagnostika; PARATIREOIDNI HORMON – u krvi: KALCIJ – u krvi; ULTRASONOGRAFIJA; TEHNECIJ-99M SESTAMIBI; KOMPJUTORIZIRANA TOMOGRAFIJA; JEDNOFOTONSKA EMISIJSKA KOMPJUTORIZIRANA TOMOGRAFIJA; POZITRONSKA EMISIJSKA TOMOGRAFIJA S KOMPJUTORIZIRANOM TOMOGRAFIJOM

SAŽETAK. Bolesti paratireoidnih žlijezda često dovode do oštećenja bubrega poput primarnog hiperparatireoidizma ili se javljaju kao posljedica insuficijencije bubrega u sekundarnom i tercijarnom hiperparatireoidizmu. Bolesnici razvijaju hiperkalcemiju s povišenom razinom PTH, a većina ima smanjenu mineralnu gustoću kostiju uz deformitete, bolove i sklonost prijelomima, ali i oštećenje bubrežne funkcije, nefrokalcinozu ili nefrolitijazu uz opstruktivnu uropatiju. Cilj izvješća je predstaviti nuklearno-medicinske metode u dijagnostici i liječenju bolesnika s poremećajima paratireoidnih žlijezda. Najčešće korištene slikovne metode u dijagnostici jesu ultrazvuk visoke rezolucije s obojenim doplerom, zatim SPECT/CT scintigrafija u kombinaciji s kompjutoriziranom tomografijom s tehnecij-99m sestamibijem (Tc-99m-MIBI), te po potrebi PET/CT s fluor 18-kolinom. Ultrazvuk može biti praćen ciljanom citološkom punkcijom, a iz punktata se može odrediti i razina PTH koji također služi za potvrdu dijagnoze u slučaju da citološka analiza ne pokaže pravo podrijetlo epitelnih stanica iz punktata. U odjelima nuklearne medicine određuju se i laboratorijski parametri, odnosno razina PTH u serumu, važna u praćenju bolesnika. Najčešće se koriste kombinacije nekoliko različitih slikovnih metoda za određivanje veličine, položaja i odnosa paratireoidnih žlijezdi s okolnim strukturama, a u radu su prezentirane glavne indikacije te prednosti i ograničenja svake od metoda uz slikovni materijal.

Descriptors
PARATHYROID DISEASES – diagnostic imaging; HYPERPARATHYROIDISM – diagnostic imaging; PARATHYROID GLANDS – diagnostic imaging; PARATHYROID HORMONE – blood; CALCIUM – blood; ULTRASONOGRAPHY; TECHNETIUM TC 99M SESTAMIBI; TOMOGRAPHY, X-RAY COMPUTED; TOMOGRAPHY, EMISSION-COMPUTED, SINGLE-PHOTON; POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY COMPUTED TOMOGRAPHY

SUMMARY. Diseases of the parathyroid glands often lead to kidney damage, as in primary hyperparathyroidism, or occur as a consequence of renal insufficiency, as in secondary or tertiary hyperparathyroidism. Most patients exhibit the symptomatology of hypercalcemia with high serum calcium values as well as high PTH level, and majority of them have reduced bone density, pain, bone changes and fractures, as well as nephrolithiasis, nephrocalcinosis, obstructive uropathy, or other renal damage. The aim of this report is to present nuclear medicine imaging methods for the diagnosis and management of patients with parathyroid disorders. The most commonly used imaging methods are high-resolution ultrasonography with color Doppler imaging, SPECT/CT scintigraphy combined with computed tomography with technetium-99m sestamibi (Tc-99m-MIBI), and, if needed, positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) with fluor 18-choline. Ultrasound can be followed by ultrasonographically guided fine-needle aspiration biopsy (US-FNAB) that is performed for cell aspiration, and PTH level from the punctate can also be determined. Laboratory findings (PTH level) important for monitoring in the follow-up of patients are also measured in the nuclear medicine department. Combinations of several different imaging tests are sometimes used to determine the size, location, and relationship of the parathyroid glands with the surrounding structures. The imaging material of the enlarged parathyroid glands will be presented, and the main objective is to discuss the values and limitations of each method as well as imaging pitfalls in parathyroid imaging.

Paratireoidne (doštitne) žlijezde prilježu usko uz štitnjaču, a izlučuju parathormon (PTH) i reguliraju metabolizam kalcija. Uobičajeno se nalaze četiri žlijezde prosječne veličine oko 0,5 x 0,1 x 0,3 cm, smještene iza štitnjače (dvije gornje i dvije donje), ali im broj može varirati. Paratireoidne žlijezde se razvijaju od treće (donje) i četvrte škržne vreće (gornje) između petoga i sedmoga gestacijskog tjedna. Iz treće škržne vreće također se razvija i timus koji se spušta u medijastinum povlačeći dva paratireoidna tjelešca koja tako postaju donja, a u većini slučajeva donja tjelešca se zadrže na stražnjoj plohi donjih polova štitnjače, iako je njihova rasprostranjenost raznolika te se u nekim slučajevima mogu pronaći posvuda, od mandibule do donjeg medijastinuma. Od četvrte škržne vreće razvijaju se gornja paratireoidna tjelešca koja se nalaze obično uz štitnu žlijezdu, najčešće iza gornjih polova

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof. dr. sc. Sanja Kusačić Kuna, https://orcid.org/0000-0003-0161-9158
Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: sanja.kusacickuna@gmail.com

Primljeno 14. ožujka 2024., prihvaćeno 10. travnja 2024.

štitnjače ili u spoju krikoidne i tiroidne hrskavice, a rjeđe su smještene retrofaringealno ili retroezofagealno i rjeđe su ektopične.[1,2] Histološki, paratireoidna žlijezda je obavijena vezivnom čahurom koja pruža pregrade u tkivo žlijezde u kojem se razlikuju glavne i oksifilne stanice. Glavne stanice imaju sekretornu funkciju i izlučuju PTH, a oksifilne stanice su bogate mitohondrijima, dok je njihova funkcija još uvijek nedovoljno poznata. S dobi se žljezdane stanice zamijenjuju masnima. Za regulaciju sekrecije PTH ključna je koncentracija kalcija, ali i aktivni metabolit vitamina D kalcitriol.[3,4,5]

Bolesti paratireoidnih žlijezda obično su praćene njihovim povećanjem uz povećano lučenje PTH i mogu dovesti do poremećaja metabolizma koji se mogu podijeliti na primarni, sekundarni i tercijarni hiperparatireoidizam.[1,3]

U primarnom hiperparatireoidizmu povećano lučenje PTH je posljedica bolesti paratireoidne žlijezde, a u većini slučajeva uzrok je solitarni adenom jedne paratireoidne žlijezde (u 85 – 90% slučajeva), dok su znatno rjeđi višestruki adenomi ili hiperplazija žlijezda (u 10 – 15% slučajeva), a iznimno rijetko (u manje od 1% slučajeva) uzrok je karcinom paratireoidne žlijezde. Većina slučajeva javlja se sporadično, a znatno rjeđe se hiperplastične paratireoidne žlijezde nalaze u okviru nasljednih sindroma tipa multiple endokrine neoplazije (MEN I i MEN II). Bolesnici razvijaju hiperkalcemiju s povišenom razinom PTH u serumu, uz sniženu vrijednost fosfora. Bolesti paratireoidnih žlijezda kod primarnog hiperparatireoidizma često dovode do oštećenja bubrežne funkcije, uz nefrokalcinozu ili nefrolitijazu te opstruktivnu uropatiju, a bolesnici s razvijenom kliničkom slikom imaju generaliziranu demineralizaciju i subperiostalnu resorpciju kosti s gubitkom korteksa, što ponekad uzrokuje razvoj smeđih tumora kosti (nakupine osteoklasta), sklonost prijelomima, urušavanju kralježaka uz deformacije skeleta i bolove. U bolesnika s izraženom hiperkalcemijom česti su simptomi od strane gastrointestinalnog sustava (mučnine, upala gušterače), mišićna slabost i psihičke smetnje, posebice u starijoj životnoj dobi.[1,3,5]

Bolesti paratireoidne žlijezde javljaju se i kao posljedica insuficijencije bubrega u sekundarnom i tercijarnom hiperparatireoidizmu.

Sekundarni hiperparatireoidizam obilježava povećano lučenje PTH koje je uzrokovano sniženjem koncentracije kalcija u krvi, a najčešći uzroci su bolesti bubrega koje dovode do kroničnog zatajenja, nedostatak vitamina D, sindromi malapsorpcije i neke jetrene bolesti (ciroza, kolestaza). Sekundarni hiperparatireoidizam najčešće se javlja u bolesnika liječenih dugogodišnjom hemodijalizom. U kroničnom zatajenju bubrezi gube sposobnost uklanjanja suvišnog fosfora koji se gomila u organizmu dovodeći do hiperfosfatemije uz posljedično sniženje kalcija u krvi, što potiče porast PTH uz sniženje koncentracije vitamina D. Kao posljedica hipokalcemije ili manjka vitamina D razvija se hiperplazija paratireoidnih žlijezda.[6,7]

Tercijarni hiperparatireoidizam ponekad može nastati pri dugotrajnom sekundarnom hiperparatireoidizmu ili nakon transplantacije bubrega. Paratireoidna žlijezda može izgubiti regulaciju odgovora na koncentraciju kalcija pa se razvije autonomija jedne žlijezde uz hiperkalcemiju i stalno pojačano lučenje PTH.[6,7]

Sumnja na bolest paratireoidnih žlijezda postavlja se uglavnom biokemijski na osnovi povišene razine P, uz određivanje drugih laboratorijskih parametara, poglavito kalcija, fosfora, vitamina D i alkalne fostataze.[6,7] Međutim, cilj je ovog izvješća predstaviti nuklearnomedicinske metode u dijagnostici i liječenju bolesnika s poremećajima paratireoidnih žlijezda. Najčešće korištene slikovne metode jesu ultrazvuk visoke rezolucije s obojenim doplerom, zatim SPECT/CT scintigrafija u kombinaciji s kompjutoriziranom tomografijom s tehnecij-99m sestamibijem (Tc-99m-MIBI), te po potrebi pozitronska emisijska tomografija u kombinaciji s kompjutoriziranom tomografijom (PET/CT) s fluor 18-kolinom. Ako se uoči povećana paratireoidna žlijezda pod kontrolom ultrazvuka se može izvesti ciljana citološka punkcija uz određivanje PTH u punktatu, a pod kontrolom ultrazvuka može se izvoditi i terapijski postupak sklerozacije. Slikovne metode u sklopu nuklearne medicine imaju značajnu ulogu u planiranju terapijskih postupaka prvenstveno u cilju točne preoperativne lokalizacije povećane paratireoidne žlijezde u kirurškom liječenju primarnog hiperparatireoidizma, ali su od pomoći i u izboru optimalnog načina liječenja bolesnika sa sekundarnim i tercijarnim hiperparatireoidizmom.

Dijagnostičke metode

Parathormon je iznimno zahtjevan analit u medicinsko-biokemijskoj dijagnostici. Biološki aktivan parathormon (intaktni PTH) jednolančani je polipeptid koji se sastoji od 84 aminokiseline (1 – 84), sintetizira se u glavnim stanicama paratireoidnih žlijezdi iz kojih se izlučuje u perifernu cirkulaciju. U kostima i bubrezima biološki aktivna molekula PTH veže se na receptor PTH1R i djeluje preko receptora. Oslobađanje PTH iz paratireoidne žlijezde regulirano je razinom kalcija u serumu i obrnuto je proporcinalno razini kalcija, pa male promjene u koncentraciji kalcija značajno povećavaju sekreciju PTH. PTH djeluje na osteoklaste povećavajući resorpciju kosti pa se na taj način oslobađa kalcij iz koštanog sustava. PTH u bubrežnim tubulima povećava reapsorpciju kalcija iz glomerularnog filtrata, smanjuje reapsorpciju fosfata i stimulira konverziju vitamina D u njegovu aktivnu formu, a u crijevima povećava apsorpciju kalcija iz hrane.[8,9]

Zahtjevnost PTH proizlazi iz prisutnosti u krvotoku biološki aktivne molekule PTH, ali istovremeno i velikog broja fragmenata molekule PTH. Poluživot intaktne molekule PTH vrlo je kratak, svega 3 – 4 minute te se u perifernoj cirkulaciji PTH proteolizom razgrađuje na nekoliko fragmenata lanca, tj. dolazi do cijepanja molekule na biološki aktivan aminoterminalni fragment (N), sastavljen od 34 aminokiseline (1 – 34) i biološki inaktivan karboksiterminalni fragment (C). Biološki aktivan dio molekule (N-segment) ima kratak poluživot u cirkulaciji, svega 4 – 5 minuta, dok je poluživot inaktivnog fragmenta (C-segment) 1 – 6 sati, tako da je njegova koncentracija u serumu veća od koncentracije biološki aktivnoga intaktnog parathormona (iPTH). Postojanje dijelova molekule PTH različite djelotvornosti uvelike otežava tumačenje nalaza radioimunoloških testova pa se PTH može mjeriti u krvi u nekoliko različitih oblika: intaktni PTH (određivanje intaktne cijele molekule PTH), N-PTH (određivanje N-terminalnog dijela molekule), C-PTH (određivanje C-terminalnog dijela molekule) i fragment srednjeg dijela molekule (M-PTH fragment). Stabilnost molekule PTH značajno je viša u EDTA plazmi nego u serumu pa je radi toga preporuka IFCC-ove (engl. *International Federation of Clinical Chemistry*) radne grupe za mjerenje PTH da se imunokemijsko određivanje PTH vrši u EDTA plazmi. Isto tako, stabilnost molekule PTH značajno je bolja u hladnom mediju (4°C) pa se preporučuje skladištenje EDTA plazme u hladnoj okolini odmah nakon vađenja krvi (najčešće čaša s vodom i ledom). Radi cirkadijalnog ritma lučenja PTH preporučuje se vađenje krvi ujutro i natašte. Većina ranije korištenih radioimunoloških testova mjerila je razinu C-fragmenta, koji nije pouzdan pokazatelj aktivnosti paratireoidnih žlijezdi, jer se biološka aktivnost PTH nalazi u N-fragmentima i intaktnoj molekuli hormona. Zbog toga se danas prednost daje imunokemijskim metodama upotrebom automatskih analizatora za mjerenje biološki aktivne intaktne molekule, osobito kod bolesnika sa zatajenjem bubrega[8], a na tržištu su dostupni testovi druge generacije (engl. „*intact PTH*“) i treće generacije (engl. „*whole PTH*“) koji imaju svoje prednosti i mane. Oba testa umjesto jednim vezujućim protutijelom služe se s dva protutijela kako bi se povećala specifičnost testa u odnosu na testove prve generacije. Tumačenje nalaza PTH je otežano radi visoke intraindividualne varijacije koncentracije PTH, posebice u bolesnika koji se liječe hemodijalizom, a analitički problemi koji doprinose otežanom tumačenju nalaza jesu visoka nestandardiziranost različitih metoda i nepoznat udio križne reaktivnosti u rezultatu mjerenja. Svako protutijelo u različitoj mjeri veže fragmente molekule PTH pa zbog istih razloga koncentracija PTH mjerena s dva različita testa u istom uzorku plazme može biti 2,5 puta veća odnosno manja.[8,10] Pouzdanost referentnih intervala za PTH idući je razlog otežanog tumačenja nalaza. Visok je udio osoba sa sniženim koncentracijama vitamina D u općoj populaciji, a u slučaju da se iz referentne skupine uklone takve osobe gornja granica referentnog raspona znatno je niža nego ako se ne vodi briga o insuficijenciji vitamina D. Nadalje, koncentracija PTH je povišena u osoba sa GFR<60 (engl. *glomerular filtration rate*), u osoba s kronično smanjenim unosom kalcija, pretilih i starijih od 60 godina.[11,12] Poremećaj metabolizma kostiju uslijed kronične bolesti bubrega (engl. *chronic kidney disease – mineral and bone disorder*, CKD – MBD) zahtijeva radi smjernica KDIGO (engl. *kidney disease improving global outcomes*) pouzdanu gornju granicu referentnog intervala jer je potrebno održavanje koncentracije PTH u rasponu od dva do devet puta iznad gornje referentne vrijednosti za opću populaciju (engl. *upper reference limit*, URL)[12,13]. Što su vrijednosti iPTH bliže donjoj granici, to je vjerojatnija usporena koštana pregradnja, i obrnuto, što su vrijednosti bliže gornjoj referentnoj vrijednosti, to je veća vjerojatnost ubrzane koštane pregradnje. U bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću odnosno sekundarnim hiperparatireoidizmom potrebno je pratiti vrijednosti iPTH, održavati ih u poželjnom rasponu, a ponavljanjem laboratorijskih parametara na vrijeme uočiti trend značajnog porasta PTH i ubrzavanja koštane pregradnje te u tom slučaju primijeniti ili mijenjati terapiju (koriste se vezači fosfata, vitamin D i kalcimimetici).[12,13] Da bi se standardiziralo postupanje s ovim bolesnicima preporučena je metoda mjerenja PTH druge generacije (intact PTH). Za perioperativno praćenje PTH nakon operacije štitnjače (četiri sata nakon operacije) i u primarnom hiperparatireoidizmu učestalo se koristi metoda druge generacije (engl. *intact PTH*), ali nije isključena uporaba metode treće generacije (engl. *whole PTH*).[8] Preduvjet za pravilno tumačenje rezultata mjerenja PTH jest poznavanje biološke varijacije PTH koja se značajno razlikuje kod zdravih osoba i onih liječenih hemodijalizom pa je kod bolesnika na hemodijalizi intraindividualna varijacija značajno veća nego u zdravih osoba.[8,10]

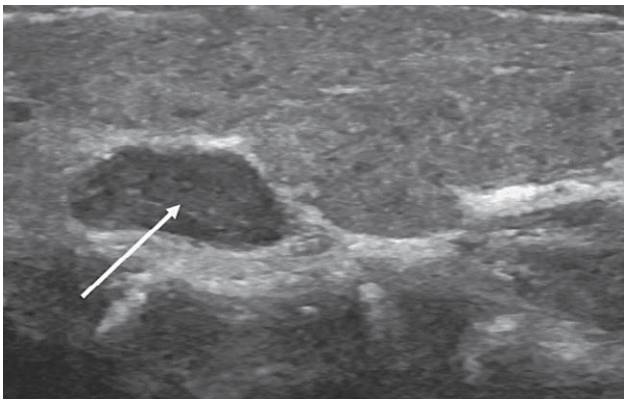
Uglavnom, za klasični primarni hiperparatireoidizam, vrsta korištene PTH analize neće utjecati na dijagnozu ili liječenje jer je točna koncentracija PTH manje relevantna. Kod kronične bubrežne bolesti smjernice preporučuju liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma iznad dvostrukog do deveterostrukog povećanja PTH. Zbog razlika između PTH testova, za sve bolesnike kod kojih se provodi višestruko mjerenje PTH (kao u sekundarnom hiperparatireoidizmu) za ispravnu interpretaciju kretanja PTH tijekom vremena mjerenja je poželjno provoditi istim testom u istom laboratoriju s referentnim vrijednostima specifičnim za test.[8] Cilj liječenja sekundarnog hiperparatireoidizma jest održavanje vrijednosti serumskog kalcija i fosfora

u referentnim vrijednostima te PTH u preporučenom rasponu koji je prema vrijedećim smjernicama KDIGO dva do devet puta iznad normalnih vrijednosti za opću populaciju.[13] Trenutačni pristup liječenju uključuje tri osnovne mjere: potiskivanje proizvodnje PTH uporabom kalcitriola ili njegovih analoga, smanjenje unosa fosfora uz uporabu vezača fosfora te uporabu kalcimimetika koji smanjuju sintezu i sekreciju PTH. Kao posljednja linija liječenja ostaje paratireoidektomija.[13]

Nakon postavljanja dijagnoze hiperparatireoidizma važna je lokalizacija pojačano aktivne paratireoidne žlijezde radi ciljanoga kirurškog uklanjanja u primarnom hiperparatireoidizmu ili praćenje uz izbor optimalnoga i pravovremenoga terapijskog postupka u sekundarnom i tercijarnom hiperparatireoidizmu. U dijagnostici i karakterizaciji lezija na raspolaganju je nekoliko slikovnih metoda.

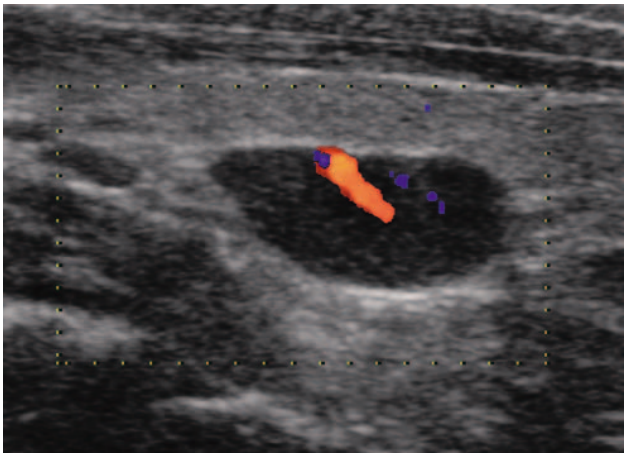
Slikovne metode

Ultrazvučni pregled vrata. Ultrazvuk je često inicijalna dijagnostička slikovna metoda kojom se može ocijeniti veličina i struktura tvorbe, lokalizacija, granice prema okolnom tkivu i vaskularizacija, a pod kontrolom ultrazvuka izvodi se i ciljana citološka punkcija.[1,5,6,14,15] Za adekvatan ultrazvučni pregled potrebno je poznavati anatomiju organa vrata kao i moguće varijacije u broju i smještaju paratireoidnih žlijezdi. Najčešće su gornje žlijezde smještene iza gornje ili srednje trećine režnjeva štitnjače, a donje se nalaze iza donjih polova štitnjače ili kaudalno od njih. Međutim, mogu se naći i u jugulumu ili se tijekom embrionalnog razvoja mogu zajedno s timusom spustiti i u medijastinum. Zbog toga su donje žlijezde češće smještene na ektopičnim mjestima. Gornje paratireoidne žlijezde tijekom embrionalnog razvoja ponekad se mogu zaustaviti u štitnoj žlijezdi (intratiroidno smještena paratireoidna žlijezda) ili se mogu spustiti do donjih. Ultrazvučno se mogu prikazati samo žlijezde smještene u području vrata, do ruba sternuma, a žlijezde smještene retrotrahealno, retrosternalno ili dublje u medijastinumu nedostupne su ultrazvučnom pregledu. Zbog varijacija u smještaju i u broju paratireoidnih žlijezdi neophodno je pregledati čitav vrat, čak i kada je već nađena jedna ili više PTŽ, jer je moguće da se radi o multiplim adenomima ili više hiperplastičnih žlijezda, a za zadovoljavajući prikaz paratireoidnih žlijezda važno je pregled izvoditi u ekstendiranom položaju vrata. Ponekad se prilikom pregleda vrata ultrazvukom zbog drugih razloga nađu povećane PTŽ kao slučajan nalaz. Varijacije u smještaju žlijezda mogu dovesti do lažno negativnoga ultrazvučnog nalaza pa je pregled potrebno nadopuniti scintigrafijom paratireoidnih žlijezdi. U slučajevima kada je zahvaćeno više žlijezda ne prikazuju se uvijek sve povećane žlijezde, vjerojatno zbog različite veličine, težine i hormonske



Slika 1. Ultrazvučni prikaz dobro ograničenog adenoma paratireoidne žlijezde homogenog, hipoehogenog prikaza s hiperehogenim rubom (uzdužni presjek)

Figure 1. Ultrasonographic appearance of a parathyroid gland adenoma demonstrated well-defined homogeneous, hypoechoic structure with a hyperechoic edge (longitudinal section)

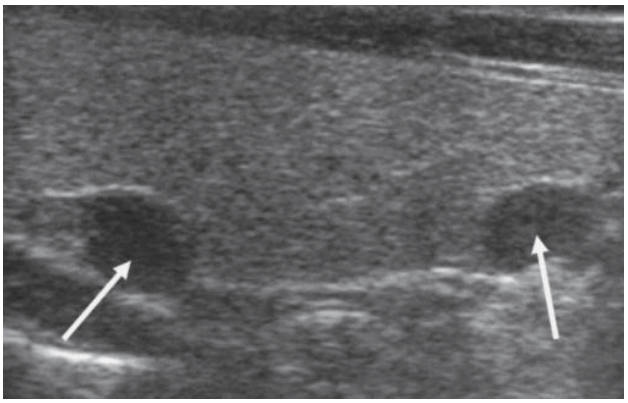


Slika 2. Prikaz žile hranilice na obojenom dopler ultrazvuku kod adenoma paratireoidne žlijezde

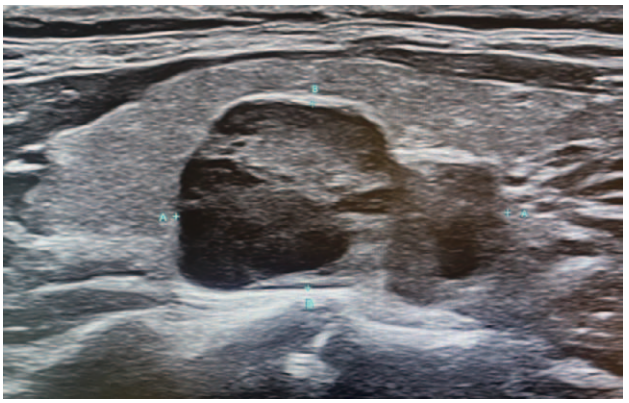
Figure 2. Color-Doppler image of a feeding vessel in a parathyroid gland adenoma

aktivnosti u različitim žlijezdama.[9,14,15] Ultrazvuk je najjednostavnija metoda za dijagnostiku povećanih paratireoidnih žlijezda, lako se izvodi i može se ponavljati, a služi za identifikaciju paratireoidne žlijezde, preoperativnu lokalizaciju, kontrolu veličine za procjenu učinka konzervativne terapije, kao i za provođenje terapijskog postupka sklerozacije.[14,15,16]

Normalne, zdrave paratireoidne žlijezde ultrazvukom se ne mogu razlikovati od štitnjače zbog njihovih malih dimenzija, uskog kontakta sa štitnjačom i sličnoga ehografskog prikaza. Tek kad su povećane i patološki promijenjene jasno se prikazuju i imaju karakterističan ehografski prikaz. Prikazuju se samo one žlijezde koje su smještene na vratu u područjima dostupnim ultrazvučnom snopu. Žlijezde se prikazuju hipoehogeno zbog manjeg broja masnih stanica od



Slika 3. Dvije povećane paratireoidne žlijezde iza režnjeva štitnjače kod bolesnika na dugotrajnoj dijalizi sa sekundarnim hiperparatireoidizmom (uzdužni presjek)
Figure 3. Two enlarged parathyroid glands behind the thyroid lobes in a patient on long-term dialysis with secondary hyperparathyroidism (longitudinal section)



Slika 4. Povećana paratireoidna žlijezda (nodularna hiperplazija) kod bolesnika s tercijarnim hiperparatireoidizmom
Figure 4. Enlarged parathyroid gland (nodular hyperplasia) in patient with tertiary hyperparathyroidism

kojih se ultrazvučni valovi odbijaju i homogenije strukture tkiva u patološki promijenjenoj žlijezdi. Hipoehogeni izgled varira od blago hipoehogenog do gotovo anehogenog prikaza. Morfološke promjene uzrokovane su adenomom, hiperplazijom ili rijetko karcinomom paratireoidne žlijezde, a dovode do kliničkih simptoma hiperparatireoidizma.[4,6,9]

Povećane i patološki promijenjene žlijezde prikazuju se kao hipoehogene, dobro ograničene tvorbe iza režnjeva štitnjače, često okružene hiperehogenim rubom koji odgovara kapsuli i okolnom masnom tkivu. UZV-om se adenom prikazuje kao okruglasta ili duguljasta, hipoehogena tvorba, iza režnja štitnjače, okružena hiperehogenim rubom (slika 1), a uz pomoć obojenog doplera može se prikazati žila hranilica (slika 2). Prikaz periferne krvne žile (hipervaskularni rub) i žile hranilice (engl. *feeding vessel*) na obojenom dopleru te difuzni protok češći je u adenoma, a rijetko se viđa kod hiperplazije. Manje paratireoidne žlijezde češće su ovalnog, izduženog oblika, dok veće žlijezde imaju okruglasti oblik. Kod većih adenoma mogu se naći degenerativne promjene u formi cističnih i fibroznih promjena te kalcifikata. Paratireoidne žlijezde su odvojene od okolnih struktura hiperehogenim rubom koji je potpuno ili djelomično vidljiv u oko dvije trećine slučajeva, iako nedostatak hiperehogenog ruba ne isključuje povećanu paratireoidnu žlijezdu. Karcinom paratireoidnih žlijezda često je nehomogenog prikaza, lobuliran, nepravilnih kontura s cističnim i fibroznim promjenama te kalcifikatima.[1,9,14,15]

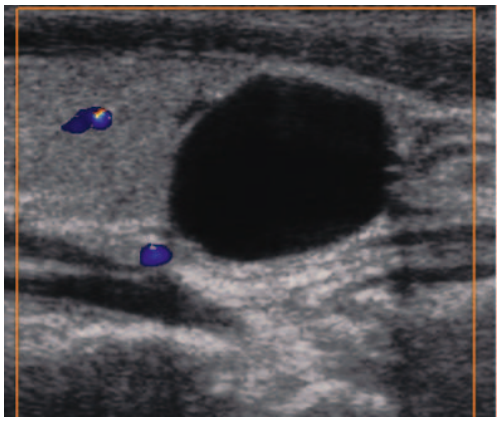
Hiperplazija paratireoidnih žlijezda rijetko se javlja kao primaran proces, i to najčešće u sklopu multiple endokrine neoplazije (MEN-1 ili MEN-2). Češće se javlja kod sekundarnog hiperparatireoidizma u bolesnika s kroničnom renalnom insuficijencijom. U sekundarnom hiperparatireoidizmu uzrokovanom dugotrajnom dijalizom obično se nalazi više povećanih paratireoidnih žlijezda (slika 3), a ovisno o trajanju bolesti mogu biti neznatno povećane kada su obično duguljaste i homogeno prikazane, do izrazito povećane i nepravilnog oblika, često s izraženim degenerativnim promjenama (cistične promjene, fibroza, kalcifikati). U hiperplastičnim žlijezdama ponekad se mogu vidjeti i nodozne promjene (poput izoehogenih čvorova) koje odgovaraju nodularnoj hiperplaziji (slika 4). Na dopleru se može vidjeti patološka vaskularizacija koja korelira s razinom PTH u serumu.

Ultrazvuk može biti praćen ciljanom citološkom punkcijom, a ultrazvučno vođenje igle kod izvođenja ciljane citološke punkcije osigurava dobivanje materijala s adekvatnog mjesta. Iz punktata se može odrediti i razina PTH koja također služi za potvrdu dijagnoze u slučaju da citološka analiza ne pokaže pravo podrijetlo epitelnih stanica. Dobivene su vrijednosti PTH iz punktata obično vrlo visoke, što je neposredan dokaz da je punktirano tkivo paratireoideje. Ultrazvučna dijagnostika ima niz prednosti kao što su jednostavnost izvođenja pretrage bez prethodne pripreme, neinvazivnost, mogućnost primjene kod svih bolesnika uz ponavljanja bez ograničenja jer nema štetnog djelovanja, a najveća prednost ultrazvuka u odnosu na ostale metode jest mogućnost izvođenja ciljane citološke punkcije uz određivanje PTH iz punktata, što povećava dijagnostičku vrijednost ultrazvuka i osigurava preciznu dijagnozu. Zbog toga se danas kod bolesnika s kliničkom i biokemijskom sumnjom na hiperparatireoidizam preporučuje primijeniti ultrazvuk kao prvu dijagnostičku metodu, ali je bitno imati na umu da točnost ultrazvuka znatno ovisi o iskustvu ispitivača. Nadalje, ultrazvuk ima ograničenja u detekciji ektopično smještenih PT ispod razine VI regije vrata, a manje je osjetljiv i u detekciji malih žlijezda ili multi-

glandularne bolesti. Lažno negativni rezultati također se javljaju kod intratireoidnog smještaja hiperfunkcionalnih paratireoidnih žlijezda, a koji se mogu krivo protumačiti kao čvorovi u štitnjači. Također, blago povećane paratireoidne žlijezde uz gornje polove štitnjače mogu imati sličnu ehogenost kao štitnjača pa se mogu previdjeti. Novi modaliteti snimanja poput kontrastnog ultrazvuka i elastografije mogli bi biti od koristi u razlikovanju hiperplazije, adenoma i karcinoma paratireoidne žlijezde iako to nije uvijek moguće pa histopatološki pregled predstavlja zlatni standard.[5,13,16]

U bolesnika sa sekundarnim hiperparatireoidizmom potrebno je pratiti vrijednosti intaktnog PTH (iPTH) te uočiti trend ubrzane koštane pregradnje zbog uvođenja adekvatne terapije, a u tom kontekstu u praćenju je važan i ultrazvučni pregled kako bi se pravovremeno uočile promjene uz mogućnost terapijskih postupaka. Napredovanjem sekundarnog hiperparatireoidizma i povećanjem žlijezda one postaju uočljive na ultrazvučnoj slici i vide se kao hipoehogene tvorbe iza režnjeva štitnjače i kaudalno od njih, djelomično okružene hiperehogenim rubom, s naznačenom vaskularizacijom. Ne prikazuju se odmah sve četiri žlijezde, već se praćenjem bolesnika tijekom napredovanja bolesti može uočiti porast paratireoidnih žlijezda i pojava nodularne hiperplazije, odnosno degenerativnih promjena u obliku fibroze, kalcifikata i cističnih promjena. Žlijezde znaju biti i nepravilne, a u kasnoj fazi bolesti i kod tercijarnog hiperparatireoidizma mogu biti i ehogeno prikazane, kada se teško razlučuju od okoline. Osim razlikovanja difuzne i nodularne hiperplazije ultrazvukom se može izračunati volumen odnosno veličina žlijezde prema formuli za ovoid (volumen = dužina × debljina × širina × 0,523, težina = 1,1 × V), što je važno radi odluke o terapiji (više od 90% žlijezda većih od 0,5 ml ima nodularnu hiperplaziju i refraktorne su na terapiju vitaminom D). Vrijednost PTH korelira s veličinom i brojem paratireoidnih žlijezda, odnosno s ukupnom masom tkiva. Ultrazvuk paratireoidnih žlijezda preporučuje se učiniti u bolesnika s povišenim PTH na početku bolesti (početno stanje), zatim pri porastu PTH usprkos konzervativnom liječenju, jednom godišnje, te preoperativno. Na osnovi veličine paratireoidnih žlijezda, broja, prokrvljenosti i ehostrukture (difuzna ili nodularna hiperplazija), uz znatan porast PTH, odlučuje se o eventualnom kirurškom zahvatu.[13]

Pod kontrolom ultrazvuka ponekad se može izvesti i sklerozacija paratireoidnih žlijezda kao terapijski postupak kojem je cilj izazivanje fibroznih promjena i smanjenje mase funkcionalnog parenhima, a za postupak se često koristi 95-postotni ili 99-postotni alkohol. Učinak sklerozacije se javlja postupno, a ponekad je potrebno postupak ponoviti nekoliko puta. Sklerozacija se u bolesnika s primarnim hiperparatireoidizmom rijetko izvodi jer je operacija metoda izbora, a primjenjuje se samo kada postoji kontraindikacija za operativni zahvat ili ga bolesnik odbija. U bolesnika sa sekundarnim i tercijarnim hiperparatireoidizmom može se izvoditi kod bolesnika s nodularnom hiperplazijom i refraktornošću na terapiju, a ponavljanjem postupaka mogu se postići rezultati u smanjenju žlijezda i sniženju parathormona.[4,6,7,9,13,16] Moguća je i primjena ablacijskih postupaka poput radiofrekventne ablacije (RFA) i fokusiranog ultrazvuka visokog intenziteta (engl. *high intensity focused ultrasound*, HIFU).[14,15] U diferencijalnoj dijagnostici bolesti paratireoidnih žlijezda potrebno je isključiti promjene u štitnjači ili vratu koje se mogu slično prikazati kao povećana PTŽ. Uglavnom su to povećani limfni čvorovi smješteni ekstratireoidno uz režnjeve štitnjače, što je često vidljivo kod kroničnog tireoiditisa, zatim pseudolobulacija režnjeva u autoimunim bolestima štitnjače te ciste i hipoehogeni čvorovi u štitnjači uz stražnji rub, osobito kod polinodoznih struma, a dolaze u obzir i povećani limfni čvorovi kod hematoloških bolesti. Paratireoidne žlijezde mogu biti smještene i intratiroidno i ne mogu se ehografski razlikovati od čvora u štitnjači.[4,6,9,13,16] Od ostalih bolesti paratireoidnih žlijezda valja spomenuti ciste paratireoidnih žlijezda (slika 5) koje su najčešće afunkcionalne i nalaze se slučajno prilikom ultrazvučnog pregleda vrata, a katkad se ne mogu razlikovati od ciste u štitnjači. Dijagnosticiraju se ciljanom citološkom punkcijom kojom se uglavnom dobije bistar bezbojan sadržaj uz povišen PTH u punktatu. Druge bolesti paratireoidnih žlijezda kao što su upale, krvarenja i degenerativne promjene rijetko se nalaze, uglavnom u već promijenjenim žli-



Slika 5. Cista paratireoidne žlijezde. Anehogena dobro ograničena tvorba sa stražnjim pojačanjem odjeka, bez vaskularizacije, ciljanom citološkom punkcijom dobiven bistri bezbojan sadržaj uz povišen PTH u punktatu, uredan nalaz kalcija u serumu

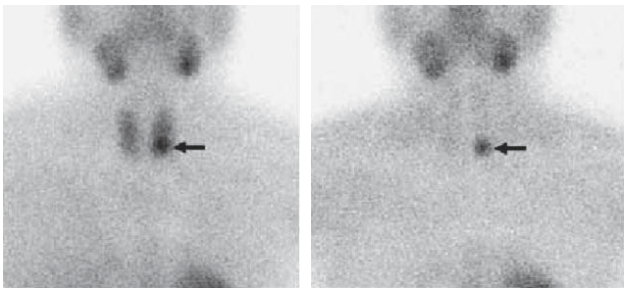
Figure 5. Cyst of the parathyroid gland. Anechoic well-limited formation with posterior echo-enhancement, without vascularization, clear colorless content obtained by FNAB with elevated PTH in the punctate, normal calcium level in the serum

jezdama.[4,5,6] Kod hipoparatireoidizma paratireoidne žlijezde se ne mogu detektirati morfološkim dijagnostičkim metodama, jer su atrofične, hipoplastične ili ih nema ako su kirurški uklonjene (hipoparatireoidizam se najčešće javlja nakon operacijskog zahvata totalne tireoidektomije).[4,9]

Scintigrafija paratireoidnih žlijezda

Scintigrafija je nuklearno-medicinska slikovna metoda kojom se pomoću primjene radioaktivno obilježenog farmaka prikazuje lokalizacija promijenjenih paratireoidnih žlijezda. Postoje dva načina snimanja. Prije se primjenjivala suptrakcijska scintigrafija s dva radiofarmaka (engl. *dual tracer scintigraphy*) pri kojoj se prvo intravenski aplicira tehnecij-pertehnetat koji se nakuplja u tkivu štitnjače, a potom se injicira tehnecijem obilježeni sestamibi koji se nakuplja u štitnjači, ali i u tkivu hiperfunkcionalne paratireoidne žlijezde. Na suptrakcijskom scintigramu računalno se impulsi proizašli iz obaju scintigrama štitnjače oduzimaju (suptrahiraju), a razlika u nakupljanju jest tkivo paratireoidne žlijezde. Međutim, danas je najčešće korištena metoda sekvencijska scintigrafija s 99m-Tc-sestamibi (MIBI) u dvije faze (engl. *dual-phase*) koja je neinvazivna i prikladna za prikaz ektopično smještenih žlijezda, a bazirana je na razlici u brzini eliminacije radiofarmaka iz štitnjače i iz patološki promijenjenih paratireoidnih žlijezda. Tehnecij-99 sestamibi je radiofarmak koji se u nuklearnoj medicini koristi u perfuzijskoj scintigrafiji miokarda, ali i za identifikaciju hiperfunkcionalnoga paratireoidnog tkiva, posebice ektopičnog smještaja. Tehnecij-99 preuzimaju tkiva s visokom metaboličkom aktivnošću i protokom krvi, posebice adenomi. Zdrave paratireoidne žlijezde scintigrafski se ne prikazuju. Radiofarmak se nakon intravenske injekcije nakuplja u tkivu štitnjače, ali i u promijenjenim paratireoidnim žlijezdama zbog umnoženih metabolički aktivnih glavnih stanica te obilja mitohondrija unutar oksifilnih stanica. Međutim, štitnjača otpušta radiofarmak brže od tkiva paratireoidne žlijezde pa je eliminacija iz štitnjače brža nego iz adenoma i hiperplastičnih paratireoidnih žlijezda. Rani scintigrami se snimaju 10 – 15 minuta nakon intravenske aplikacije radiofarmaka (Tc-99m MIBI), a potom se nakon dva sata snimaju kasni scintigrami. Na ranim scintigramima nalazi se nakupljanje radiofarmaka i u štitnjači i u promijenjenim paratireoidnim žlijezdama (slika 6), dok se na kasnim scintigramima nalazi samo nakupljanje u patološki promijenjenim paratireoidnim žlijezdama.[1,3,17,18]

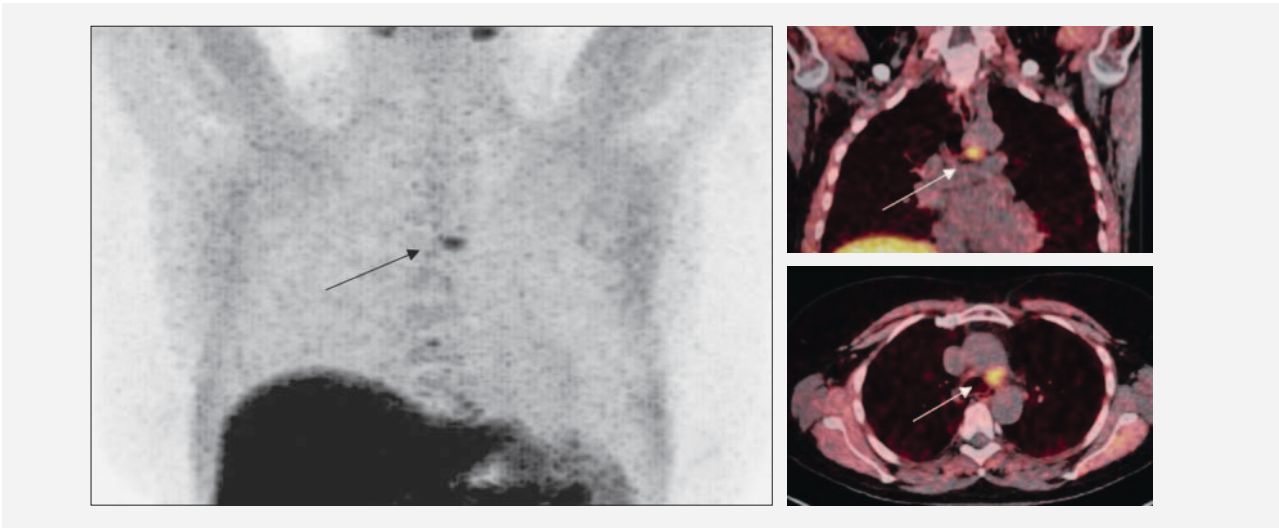
Scintigrafija je korisna kao nadopuna ultrazvučnom pregledu prije planiranoga kirurškog liječenja kod bolesnika s klinički i biokemijski potvrđenim hiperparatireoidizmom, a SPECT/CT omogućuje precizniju anatomsku lokalizaciju osobito ektopično položenih



Slika 6. Adenom donje lijeve paratireoidne žlijezde na sekvencijskoj scintigrafiji s Tc-99m-sestamibijem. Na ranom scintigramu učinjenom 15 minuta nakon i.v. aplikacije radiofarmaka vidljiva akumulacija aktivnosti u štitnjači i u paratireoidnoj žlijezdi lijevo, a na odgođenom scintigramu dva sata nakon potpuna eliminacija radiofarmaka iz štitnjače uz zadržavanje aktivnosti u povećanoj paratireoidnoj žlijezdi uz donji pol lijevog režnja štitnjače

Figure 6. Adenoma of the lower left parathyroid gland on sequential scintigraphy with Tc-99m-MIBI. Early scan performed 15 minutes after intravenous application of sestamibi showed an accumulation of activity in the thyroid gland as well as in the left lower parathyroid gland. Delayed scan two hours later showed complete elimination of radiopharmaceuticals from the thyroid while maintaining activity in enlarged left lower parathyroid gland

paratireoidnih žlijezda u području medijastinuma gdje nije moguća ultrazvučna vizualizacija patoloških tvorbi. Scintigrafija pokazuje nižu osjetljivost u prikazivanju hiperplazije od adenoma. Hiperplastične paratireoidne žlijezde su obično manje i ne akumuliraju dovoljno radioaktivnost, odnosno pokazuju bržu eliminaciju (engl. *washout*) od adenoma. Stoga je osjetljivost znatno niža u slučaju multiglandularne bolesti odnosno hiperplazije žlijezda u usporedbi s adenomom pa tako bolesnik sa sekundarnim hiperparatireoidizmom i hiperplazijom žlijezdi može imati negativan scintigram. Za izvođenje pretrage u primarnom hiperparatireoidizmu nije potrebna prethodna priprema, bolesnici mogu jesti i uzimati većinu potrebnih lijekova, iako aktivni analozi vitamina D, kalcimimetici i blokatori kalcijskih kanala mogu oslabiti nakupljanje MIBI-ja, ali trenutačno nema detaljnih uputa o trajanju njihova izostavljanja prije planirane scintigrafije.[1,3,17] Scintigrafiju paratireoidnih žlijezda poželjno je učiniti: a) prije planiranoga operacijskog zahvata kod primarnog hiperparatireoidizma za isključenje eventualnih višestrukih adenoma; b) preoperativno kod bolesnika s izraženim sekundarnim hiperparatireoidizmom, kada ultrazvukom nisu nađene sve povećane paratireoidne žlijezde; c) pri sumnji na ektopičnu paratireoidnu žlijezdu; d) kod recidiva nakon operacije. Ako postoji mogućnost poželjno je uvijek raditi SPECT-CT radi bolje anatomske lokalizacije tvorbe.[1,3,13,17]



Slika 7. PET-CT s F18-kolinom. Ektopično smještena paratireoidna žlijezda lijevo paratrahealno u bolesnice s hiperkalcemijom i negativnim nalazom ultrazvuka vrata i SPECT-CT scintigrafije s Tc99-MIBI-jem. PHD: Adenom
Figure 7. Ectopically located parathyroid gland in the left lower paratracheal region in a patient with hypercalcemia and negative findings of neck ultrasound and SPECT-CT scintigraphy with Tc99-MIBI. Pathology report: Adenoma

U slučaju ranijega neuspješnog kirurškog zahvata, nejasnih ultrazvučnih i scintigrafskih nalaza ili duboko smještenih žlijezda preporučuje se na reoperaciji rabiti intraoperacijsku sondu kojom se detektira aktivnost Tc-99m sestamibija, koji se injicira neposredno prije operacije. Tijekom operacije sondom se lokalizira pojačana aktivnost u paratireoidnoj žlijezdi i mjeri se aktivnost u ležištu nakon ekscizije i u ekscidiranome materijalu te se na taj način potvrđuje uspješnost kirurškog zahvata.[13,17,18,19]

Pozitronska emisijska tomografija s kompjutoriziranom tomografijom (PET-CT)

PET-CT s 18-F-kolinom je osjetljiva metoda za otkrivanje hiperfunkcionalnih paratireoidnih žlijezda smještenih na tipičnim mjestima ili ektopično (slika 7). Ektopične žlijezde mogu se nalaziti bilo gdje duž migracijskog puta od račvišta karotida do perikarda. Ektopična mjesta uključuju visoki položaj na vratu, karotidnu ovojnicu, intratireoidni smještaj, smještaj unutar timusa, u medijastinumu, paraezofagealnoj regiji, a rijetko se mogu nalaziti i u perikardu. Najčešće je mjesto za ektopične gornje paratireodne žlijezde uz jednjak i obično su u nižem položaju od očekivanog, dok su ektopične donje paratireoidne žlijezde najčešće smještene unutar tkiva timusa. PET/CT s kolinom nije prva metoda u detekciji povećane paratireoidne žlijezde, ali se preporučuje u bolesnika s perzistirajućim hiperparatireoidizmom kod negativne scintigrafije s 99mTc-MIBI i negativnog nalaza ultrazvuka.[1,9,20,21,22] Za detekciju u PET/CT-u se koristi ciklotronski proizveden pozitronski emiter, kratkog poluvremena raspada, najčešće fluor 18 (poluvrijeme raspada 110 min) ili rjeđe ugljik 11 (zbog kraćeg poluvremena raspada od 20 min koje zahtijeva ciklotron u blizini PET centra) u kombinaciji s farmacima koji prikazuju metabolizam lipida, masnih kiselina i proteina staničnih membrana. Kolin je jedna od osnovnih sastavnica fosfolipida staničnih membrana. Zbog ubrzanog metabolizma stanica paratireoidne žlijezde i povećane sinteze lipida te hiperekspresije enzima kolin-kinaze, dolazi do povećanog nakupljanja kolina obilježenog s F-18 (engl. *^{18}F-fluorocholine*).[3,20,21,22] PET/CT s 18F-kolinom omogućuje najbolju prostornu razlučivost te osigurava prikaz metabolički aktivnih paratireoidnih žlijezda uz dobre anatomske detalje i kod bolesnika gdje druge pretrage imaju ograničenja. Važna je i kod bolesnika s primarnim hiperparatireoidizmom, uzrokovanim s više pojačano aktivnih doštitnih žlijezda radi odluke o opsegu kirurškog zahvata. Ova metoda pokazuje veću osjetljivost i specifičnost (oko 90%) od SPECT/CT scintigrafije s MIBI-jem i ultrazvuka vrata (oko 70%). Preporučeno je vrijeme snimanja od dvije do šezdeset minuta nakon aplikacije radiofarmaka. Vidno polje snimanja obuhvaća područje od baze lubanje do dijafragme, ali se pri sumnji na malignu bolest snimanjem može obuhvatiti i cijelo tijelo. Isto tako se ovom tehnikom mogu prikazati i smeđi tumori (nakupine osteoklasta), poznati kao *osteitis fibrosa cystica*, koji se pojavljuju kao komplikacija dugotrajnog hiperparatireoidizma ili karcinoma paratireoidne žlijezde. Ponekad se može primijetiti intenzivno nakupljanje radiofarmaka u tumoru čeljusti kod rijetkog sindroma genskog hiperparatireoidizma s mutacijama u genu

HRPT2 (engl. *jaw tumor syndrome*) koji može biti povezan s nastankom karcinoma paratireoidne žlijezde. Druge prednosti PET/CT-a s 18F-obilježenim analozima kolina pred 99mTc-MIBI scintigrafijom jesu niža doza zračenja, bolja rezolucija i kraće vrijeme snimanja. Potencijalni nedostatci PET/CT-a uz primjenu kolina obilježenog fluorom 18F jesu viša cijena pretrage i njezina teža dostupnost (radi se samo u pojedinim centrima koji imaju pozitronske kamere na raspolaganju). Potencijalni izvor lažno pozitivnih rezultata jest moguće nakupljanje u upalno promijenjenim limfnim čvorovima kao i čvorovima u štitnjači. Lažno negativni rezultati mogući su u slučajevima blage hiperkalcemije s urednom razinom PTH, a u slučaju multiglandularne bolesti može se propustiti poneka od hiperplastičnih žlijezda male veličine, osobito kod MEN sindroma ili sekundarnog hiperparatireoidizma.[1,3,20,21,22] 18F-označeni analozi kolina također se mogu koristiti u PET-MRI sustavima.[13,17,18]

Zaključak

Paratireoidne žlijezde i bubreg međusobno su povezani u regulaciji mineralnog metabolizma. S jedne strane, bolesti paratireoidne žlijezde poput primarnog hiperparatireoidizma mogu oštetiti bubrežnu funkciju, a s druge strane oštećenje bubrežne funkcije odnosno kronična bubrežna bolest dovodi do sekundarnog i tercijarnog hiperparatireoidizma. Već u ranim stadijima kronične bubrežne bolesti zbog zadržavanja fosfata i nedostatka vitamina D dolazi do hipokalcemije te dolazi do povećane sinteze i sekrecije PTH. Navedeni poremećaji dovode do hiperplazije stanica paratireoidnih žlijezda, u početku difuzne, a kasnije nodularne hiperplazije. Primarni cilj dijagnostičkih i slikovnih metoda (ultrazvuk s ciljanom citološkom punkcijom, SPECT-CT scintigrafija s Tc99m MIBI, PET-CT, PET-MRI) kod bolesnika s kliničkom sumnjom na primarni hiperparatireoidizam jest precizna lokalizacija lezija paratireoidnih žlijezda koja omogućuje točno planiranje kirurškog zahvata. Prva pretraga u algoritmu jest ultrazvuk vrata s ciljanom citološkom punkcijom uz određivanje PTH iz punktata koja se nadopunjava sa SPECT/CT scintigrafijom s Tc-99m-MIBI. Međutim, nemogućnost lokalizacije ili nepodudarni nalazi s navedenim pretragama zahtijevaju upotrebu F-18 kolina, naravno uz primjenu novih hibridnih tehnika s upotrebom radioloških metoda poput MSCT-a ili magnetne rezonancije. Zbog kronične prirode bolesti u sekundarnom i tercijarnom hiperparatireoidizmu provodi se niz terapijskih postupaka, uglavnom uz restrikciju prehrambenog unosa u kombinaciji s medikamentnim liječenjem, ali je u slučajevima rezistentnim na medikamentnu terapiju ponekad potrebna paratireoidektomija. U praćenju bolesnika, prepoznavanju komplikacija i liječenju važan je multidisciplinarni pristup.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: SKK, HTB, DP

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: SKK, HTB, SĆJ, ZBŽ

Pisanje prve verzije rada: SKK, HTB, ZBŽ

Kritička revizija: DP, DH

LITERATURA

1. *Kusačić Kuna S, Mihaljević I, Huić D, Dodik M, Tomić Brzac H, Težak S i sur.* Dijagnostika i liječenje poremećaja paratireoidnih i nadbubrežnih žlijezda. U: Huić D, Dodig D, Kusić Z, ur. Klinička nuklearna medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2023, str. 143–57.
2. *Rosen RD, Bordoni B.* Embryology, Parathyroid. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554580/
3. *Petranović Ovčariček P, Giovanella L, Carrió Gasset I, Hindié E, Huellner MW, Luster M i sur.* The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021;48:2801–11. https://doi.org/10.1007/s00259-021-05334-y.
4. *Halbauer M, Šarčević B, Tomić Brzac H.* Doštitne žlijezde. U: Šarčević B, Halbauer M, Tomić Brzac H. Citološko-patohistološki atlas bolesti štitne žlijezde i doštitnih žlijezda s ultrazvučnim slikama. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2000, str. 185–229.
5. *Gulati Sh, Chumber S, Puri G, Spalkit S, Damle NA, Das CJ.* Multi-modality parathyroid imaging: A shifting paradigm. World J Radiol. 2023;15:69–82. doi: 10.4329/wjr.v15.i3.69.
6. *Tomić Brzac H, Pavlović D, Halbauer M, Pasini J.* Parathyroid Sonography in Secondary Hyperparathyroidism: Correlation with Clinical Findings. Nephrol Dial Transplant. 1989;4:45–50.
7. *Pavlović D, Tomić Brzac H.* Ultrasonographic evaluation of parathyroid hyperplasia in dialysis patients. Sci World J. 2006; 6:1599–608. doi: 10.1100/tsw.2006.273.
8. *Smit MA, van Kinschot CMJ, van der Linden J, van Noord Ch, Kos S.* Clinical guidelines and PTH measurement: Does Assay generation matter? Endocr Rev. 2019;40:1468–80. doi: 10.1210/er.2018-00220.
9. *Fuštar-Preradović Lj.* Citološko predoperacijsko razlikovanje promjena u paratireoidnim žlijezdama (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2016. urn:nbn:hr:105:720417
10. *Souberbielle JC, Boutten A, Carlier MC, Chevenne D, Coumaros G, Lawson-Body E i sur.* Inter-method variability in PTH measurement: implication for the care of CKD patients. Kidney Int. 2006;70:345–50. doi: 10.1038/sj.ki.5001606.
11. *Souberbielle JC, Brazier F, Piketty ML, Cormier C, Minisola S, Cavalier E.* How the reference values for serum parathyroid

hormone concentration are (or should be) established? J Endocrinol Invest. 2017;40:241–56. doi: 10.1007/s40618-016-0553-2.

12. *Torregrosa JV, Bover J, Portillo MR, Parra EG, Arenas MD, Caravaca F i sur.* Recommendations of the Spanish Society of Nephrology for the management of mineral and bone metabolism disorders in patients with chronic kidney disease: 2021 (SEN-MM). Nefrologia. 2023;43:1–36. doi: 10.1016/nefro.2022.03.007.
13. *Bašić Jukić N, Pavlović D, Šmalcelj R, Tomić Brzac H, Orlić L, Radić J i sur.* Smjernice za prevenciju, praćenje i liječenje poremećaja koštano-mineralnog metabolizma u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. Liječ Vjesn. 2016;138:107–20.
14. *Murad V, Barragan CA, Rivera H.* Ultrasound evaluation of parathyroid glands. Rev Colomb Radiol. 2018;29:4861–6.
15. *Centello R, Sesti F, Feola T, Sada V, Pandozzi C, Di Serafino M i sur.* The dark side of ultrasound imaging in parathyroid disease. J Clin Med. 2023;12:2487.
16. *Tomić Brzac H, Pavlović D, Bence-Žigman Z, Halbauer M, Gregurić N.* Ultrasound guided percutaneous ethanol injection into parathyroid tumor. Period Biol. 1989;91:463–4.
17. *Palestro ChJ, Tomas MB, Tronco GG.* Radionuclide Imaging of the Parathyroid Glands. Semin Nucl Med. 2005;35:266–76.
18. *Kluijfhout WP, Vorselaars WM, Vriens MR, Borel Rinkes IH, Valk GD, de Keizer B.* Enabling minimal invasive parathyroidectomy for patients with primary hyperparathyroidism using Tc-99m-sestamibi SPECT-CT, ultrasound and first results of 18F-Fluorocholine PET-CT. Eur J Radiol. 2015;84:1745–51.
19. *Golubić AT, Poljak F, Bumber B, Huić D.* Intraoperative detection of hyperplastic parathyroid gland with positron emitter 18F-fluorocholine and handheld probe. Clin Nucl Med. 2020;45:636–7.
20. *Dudoignon D, Delbot Th, Ségolène Cottereau A, Dechmi A, Bienvenu M, Koumakis E i sur.* 18F-fluorocholine PET/CT and conventional imaging in primary hyperparathyroidism. Diagn Interv Imaging. 2022;103:258–65.
21. *Treglia G, Piccardo A, Imperiale A, Strobel K, Kaufmann PhA, Prior JO i sur.* Diagnostic performance of choline PET for detection of hyperfunctioning parathyroid glands in hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46:751–65. https://doi.org/10.1007/s00259-018-4123-z.
22. *Evangelista L, Ravelli M, Magnani F, Iacobone M, Giraudo Ch, Camozzi V i sur.* 18F-choline PET/CT and PET/MRI in primary and recurrent hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. Ann Nucl Med. 2020;34:601–19.

Vijest | News

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 svi radovi od 2003. godine nadalje koji se mogu pretraživati po naslovu, autoru, godini ili rubrici.

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



Liječ Vjesn 2024;146:148–155
https://doi.org/10.26800/LV-146-3-4-8

Pregled | Review

Bubrežna presadba u vaskularno zahtjevnih bolesnika

Kidney transplantation in complex vascular patients

Dean Markić[1,2]

[1] Klinika za urologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Deskriptori
KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST – kirurgija, komplikacije; TRANSPLANTACIJA BUBREGA – metode, neželjeni učinci; ŽILNA KALCIFIKACIJA – etiologija, kirurgija, slikovna dijagnostika; ATEROSKLEROZA – kirurgija, komplikacije ; ILIJAČNA ARTERIJA – kirurgija, slikovna dijagnostika; REOPERACIJA – metode; PREŽIVLJENJE PRESATKA

SAŽETAK. Bubrežna presadba se smatra najboljim postupkom nadomještanja bubrežne funkcije u bolesnika sa završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti. Povećanje dobi i darovatelja i primatelja dovodi do povećane složenosti implantacije bubrega. Dodatno, periferna žilna bolest je diljem svijeta u porastu, što dovodi do otežavanja kirurškog postupka, ali i do lošijih dugoročnih ishoda transplantacije uključujući i smanjeno preživljenje presatka i/ili bolesnika. Unatoč tomu dijalitičko liječenje ima lošije ishode te se i u vaskularno složenijih bolesnika preporučuje učiniti bubrežnu presadbu. Neki od otežavajućih vaskularnih čimbenika jesu izrazito kalcificirane krvne žile, postojanje aortoilijačnih ili endovaskularnih proteza te višestruke transplantacije (potreba za trećom i/ili četvrtom transplantacijom u prethodno zauzetim ilijačnim jamama). Prije same transplantacije u tih bolesnika veoma je važno učiniti prikladnu slikovnu obradu koja ponekada mora biti invazivna. Nužno je prije transplantacije odabrati mjesto implantacije, informirati bolesnika o složenosti zahvata i mogućim komplikacijama pa čak i o mogućem intraoperacijskom odustajanju od transplantacije. Moguće mjesto implantacije može biti sama žilna proteza, proksimalnije krvne žile sve do aorte i donje šuplje vene, uključujući i njih. U nekih bolesnika dobra alternativa je ortotopna bubrežna presadba. Broj komplikacija je veći nego u standardnoj transplantacijskoj populaciji. Zaključno, možemo reći kako je transplantacija u ovih bolesnika izazovan kirurški postupak s većim pobolom i većom smrtnosti te smanjenim preživljenjem presatka i bolesnika te zahtijeva iskusan kirurški tim.

Descriptors
RENAL INSUFFICIENCY, CHRONIC – complications, surgery; KIDNEY TRANSPLANTATION – adverse effects, metods; VASCULAR CALCIFICATION – diagnostic imaging, etiology, surgery; ATHEROSCLEROSIS – complications, surgery; ILIAC ARTERY – diagnostic imaging, surgery; REOPERATION – methods; GRAFT SURVIVAL

SUMMARY. Kidney transplantation is the optimal treatment modality for renal replacement therapy in patients with end-stage renal disease. The increased age of both donors and recipients has made kidney implantation more demanding. Additionally, peripheral vascular disease is on the rise worldwide, leading to challenges in kidney transplantation and worse long-term outcomes, including reduced graft and/or patient survival. Despite these challenges, dialytic treatment yields even worse outcomes and kidney transplantation remains the preferred approach even in patients with complex vascular issues. Some of the aggravating factors include calcified arteries, the presence of aortoiliac or endovascular prostheses, and the need for retransplantation (especially third and fourth transplantations). Prior to transplantation, thorough imaging methods, including invasive ones, must be used for all patients. Before the operation it is crucial to select the appropriate implantation site and inform patients about potential difficulties and complications, including the possibility of intraoperative withdrawal of transplantation. Possible implantation sites include vascular prostheses, more proximal blood vessels extending up to the aorta and inferior vena cava. In some cases, orthotopic kidney transplantation serves as a good alternative. However, the number of complications tends to be higher in this patient population compared to the standard population. In summary, kidney transplantation in these patients represents a challenging surgical procedure with increased morbidity and mortality, decreased survival of the graft and patients, necessitating an experienced surgical team.

Bubrežna presadba (transplantacija bubrega, TB) smatra se postupkom izbora u liječenju bolesnika sa završnim stupnjem kronične bubrežne bolesti (KBB). U odnosu na dijalitičke postupke bolesnici s TB-om imaju značajno dulje preživljenje i bolju kvalitetu života. Sve starija dob primatelja i veći broj komorbiditeta bolesnika doveli su do toga da je TB, pogotovo u nekih bolesnika, postala složenija kako s kirurškoga, tako i s općeg medicinskog gledišta. Primjerena eksplantacija bubrega kao i njegovo pripremanje (engl. *back-table surgery*, tzv. kirurška priprema na stoliću) neposredno prije TB-a i dalje su iznimno važni u kirurškom dijelu transplantacijskoga procesa. No, stanje ilijačnih krvnih žila primatelja može značajno utjecati na samu TB, pa čak ju i onemogućiti. Naime, aterosklerozu i perifernu žilnu bolest ima 17 – 48% bolesnika sa završnim stupnjem KBB-a, a oko četvrtine njih ima zahvaćeno područje aorte i ilijačnih arterija.[1,2] Osim kalcificiranosti ilijačnih krvnih žila, TB može otežati i prisutnost

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof. dr. sc. Dean Markić, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-5696-0850, Klinika za urologiju, Klinički bolnički centar Rijeka i Katedra za urologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, Tome Strižića 3, 51000 Rijeka, e-pošta: dean.markic@medri.uniri.h

Primljeno 14. ožujka 2024., prihvaćeno 8. travnja 2024.

prethodnih presadaka. Iako se u tih bolesnika radi o kirurški složenijem zahvatu preživljenje je bolje nego ako bolesnik ostane na dijalitičkom liječenju.[3] U članku su prikazane različite kliničke situacije, prvenstveno problemi krvnih žila koji mogu otežati TB, i mogući načini na koji se one mogu riješiti.

Žilne kalcifikacije i završni stupanj KBB-a

Bolesnici s KBB-om imaju značajno veću učestalost arterijskih kalcifikacija od standardne populacije. One nastaju kao posljedica hiperparatireoidizma, šećerne bolesti i hiperlipidemije.[4,5] Osim toga, žilne kalcifikacije brže napreduju u muškaraca te sa starenjem i trajanjem dijalitičkog liječenja. Žilne kalcifikacije su prema nekim istraživanjima izraženije u bolesnika na hemodijalizi u odnosu na bolesnike koji su na peritonejskoj dijalizi.[6–12] Nakon uspješne TB i oporavka bubrežne funkcije dolazi do remodelacije krvnih žila, ali ne dolazi do regresije žilnih kalcifikacija, već samo do usporavanja njihovog napredovanja.[1,13–16]

Prije se procjena kalcificiranosti ilijačnih krvnih žila određivala radiografskom snimkom zdjelice. U 40% bolesnika s TB-om možemo pronaći umjerenu i jaku prisutnost kalcificiranosti krvnih žila na radiografskoj snimci. Prema nekim autorima prisutnost kalcifikacija u ilijačnim arterijama značajno smanjuje preživljenje i bolesnika i presatka te povećava izglede za razvoj intraoperacijskih žilnih komplikacija.[1] Najveći je nedostatak radiografske snimke zdjelice mala osjetljivost (42%) i specifičnost (82%).[17] Kompjutorizirana tomografija (CT, od engl. *computed tomography*) smatra se naprednijom i točnijom dijagnostičkom metodom za evaluaciju krvnih žila te se u današnje vrijeme ona smatra zlatnim standardom za njihovu procjenu.[18,19]

Davis i suradnici su uz pomoć CT-a ispitivali kalcificiranost ilijačnih arterija u 131 bolesnika s TB-om.[19] Stariji bolesnici i dijabetičari imali su značajno veću kalcificiranost arterija. Multivarijantna analiza je pokazala kako je određivanje morfologije kalcifikacija arterijskog segmenta korištenoga za arterijsku anastomozu bio neovisan prognostički čimbenik većeg stupnja kirurške zahtjevnosti operacije i veće učestalosti odgođene funkcije presatka. Ujedno su bolesnici s dokazanim kalcifikacijama imali lošije jednogodišnje preživljenje u odnosu na one bez kalcifikacija. Autori su zaključili da je korištenje CT-a za određivanje kalcificiranosti arterija osobito korisno u bolesnika starije dobi i u onih sa šećernom bolešću kako bi se odabralo optimalno mjesto za arterijsku anastomozu i na taj način poboljšao ishod TB-a. Andres i suradnici su pokazali da je 29% bolesnika, a na osnovi opsežnosti kalcifikacija ilijačnih arterija dokazanih na CT-u, bilo isključeno s „liste čekanja".[18] Prije spomenuta istraživanja pokazuju i kako je CT pouzdana metoda za procjenu kalcificiranosti ilijačnih arterija u bolesnika koji se spremaju za bubrežnu presadbu.[18]

Rezultati istraživanja koja povezuju kalcificiranost ilijačnih arterija i preživljenja presatka i bolesnika proturječni su.[1,17,19–21] Davis je pokazao kako prisutnost kalcifikacija značajno smanjuje preživljenje u odnosu na bolesnike koji nisu imali kalcifikacije.[19] Chavent i suradnici su analizirali utjecaj kalcificiranosti aorte i ilijačnih arterija na preživljenje presatka i bolesnika te na pojavnost srčanožilnih događaja u bolesnika s presađenim bubregom.[20] Prema njihovim rezultatima aortoilijačne kalcifikacije nisu dovele do smanjenja preživljenja bolesnika i presatka, ali su utjecale na pojavnost srčanožilnih događaja.[20] Disthabanchong i suradnici su prospektivno ispitivali povezanost kalcifikacija aorte i zdjeličnih arterija prikazanih radiografskom snimkom s ukupnom smrtnošću u bolesnika s KBB-om podijeljenih u tri skupine (transplantirani bolesnici, bolesnici na hemodijalizi i oni koji još nisu započeli dijalitičko liječenje). Istraživanje je pokazalo kako je stupanj kalcificiranosti zdjeličnih arterija neovisan prognostički čimbenik smrtnosti bolesnika u sve tri skupine bolesnika.[14]

Istraživanje koje je obrađivalo 92 bolesnika iz našeg transplantacijskog centra u kojih je učinjen prijetransplantacijski CT pokazalo je da 78% naših bolesnika ima arterijske kalcifikacije u području ilijačnih arterija. U 5,4% naših bolesnika, a na osnovi nalaza CT-a, promijenili smo stranu implantacije u odnosu na prvobitno planirano.[21] Drugo naše istraživanje koje je uključivalo 118 bolesnika s TB-om pokazalo je da je kalcificiranost ilijačnih arterija bila značajno češća u muških bolesnika, starijih od 55 godina te onih na hemodijalizi. Bolesnici koji su imali kalcificiranije ilijačne arterije (određene pelvičnim kalcifikacijskim zbrojem većim od 3) imali su lošije preživljenje i presatka i bolesnika.[12]

Arterijske kalcifikacije imaju veliku kliničku važnost jer njihova prisutnost govori u prilog mogućega otežanog anastomoziranja krvnih žila. U slučaju izrazito opsežnih kalcifikacija anastomozu nije niti moguće učiniti te treba odrediti drugo mjesto anastomoziranja. Naime, u bolesnika u kojih to nije ispravno procijenjeno može se dogoditi da moraju biti učinjene dvije incizije kako bi se pronašla pogodna arterija. Alternativno se u takvih bolesnika može učiniti medijana laparotomija pa ako se primjereno mjesto za arterijsku anastomozu ne može pronaći na jednoj strani, TB se, koristeći isti rez, može učiniti na drugoj strani. Uporabom CT-a u prijetransplantacijskoj obradi primatelja nemogućnost pronalaska mjesta za arterijsku anastomozu svodi se na najmanju moguću mjeru.[21]

Periferna žilna bolest

Ateroskleroza i periferna žilna bolest identificirani su kao neovisni rizični čimbenici za gubitak presatka

ili ukupno preživljenje nakon TB-a.[22,23] Osim što utječu na poslijetransplantacijske ishode, otežavaju i sam kirurški postupak implantacije. Bolesnici sa završnim stupnjem KBB-a obično imaju deblje aterosklerotske plakove u odnosu na standardnu populaciju, a također je debljina i intime i medije arterija veća, pogotovo nakon duljeg vremena provedenoga na dijalizi.[24]

Intraoperacijski pronalazak žilnih problema (prvenstveno kao posljedica uznapredovale ateroskleroze) može uključivati arterije koje se ne mogu klemati ili se ne mogu postaviti šavovi te tada transplantacijski kirurg mora primijeniti različite druge tehnike. U obzir dolazi promjena planiranog mjesta anastomoze, arterijska endarterektomija ili korištenje žilnih proteza. Nakon arteriotomije nije neobično da se u tih bolesnika pronađe kalcificirana intima koja se može lako odvojiti od ostatka stijenke arterije. Posebnu brigu treba posvetiti da se intima zadrži na arterijskoj stijenci kako bi se izbjegla disekcija arterije. U bolesnika s jako uznapredovalom kalcificiranošću ilijačnih arterija nužno je učiniti endarterektomiju s plikacijskim šavovima intime kako bi se spriječilo odvajanje intime i posljedična disekcija arterije.[25] Također je moguće učiniti i premosnicu te na nju učiniti TB. Krajnja mogućnost, ako nije moguće napraviti sigurnu bubrežnu presadbu, jest odustajanje od nje.

Procjena ateroskleroze ilijačnih i perifernih arterija nogu učini se prije TB-a korištenjem slikovnih metoda, prvenstveno CT-a. CT je točna, sigurna i isplativa metoda za planiranje TB-a, ali i za probir periferne žilne bolesti.[26]

Klasična indikacija za revaskularizaciju kod periferne žilne bolesti jesu klaudikacije. No, ne postoji suglasnost o tome kada bi bilo pravo vrijeme za kirurško liječenje teške periferne žilne bolesti u kandidata za TB. Neke skupine preporučuju odvojene procedure, tj. liječenje periferne žilne bolesti šest tjedana do dvanaest mjeseci prije predmnijevane TB te anastomoziranje bubrežne arterije presatka na žilnu protezu u ilijačnom području. Druge skupine preporučuju da se sve napravi tijekom jednog zahvata. U tih bolesnika također se može koristiti žilna proteza ili, ako je dostupan, svježi arterijski alograft darovatelja.[25,27–29] Alternativna mogućnost je učiniti endarterektomiju primateljeve ilijačne arterije prije ili tijekom TB-a.[29]

Prva TB na žilnu protezu opisana je 1974. godine, a prva simultana TB na aortoilijačnu protezu 1977. godine.[30,31] Glavne prednosti simultane operacije jesu sljedeće: nema teškoća tijekom disekcije na reoperaciji, troškovi i duljina hospitalizacije su kraći i bolesnici trebaju samo jednu anesteziju.[32] S druge strane postoji rizik od infekcije žilne proteze, pogotovo jer su ovi bolesnici pod imunosupresivnom terapijom.[33–35] Prednost korištenja arterijskog alografta jest manji broj infekcija u odnosu na korištenje žilnih proteza.[36]

U češkom istraživanju u četrnaest bolesnika je učinjena simultana TB na svježi arterijski alograft.[28] Indikacija za žilnu rekonstrukciju bila je asimpomatska aneurizma abdominalne aorte ili aortoilijačna stenoza/okluzija. Kao alograft su koristili aortobiiliofemoralni alograft (najčešće), iliofemoralni alograft, aortoilijačni alograft ili alograft prsne aorte. Tri bolesnika su umrla tijekom praćenja (medijan praćenja 55 mjeseci), ali niti u jednoga smrt nije bila vezana uz alograft. Također, niti u jednog bolesnika nije zamijećena infekcija alografta ili stvaranje aneurizme niti je bilo potrebe za sekundarnom intervencijom (angioplastika i/ili tromboliza) ili naknadnom rekonstrukcijom arterija.[28]

Cyrek i suradnici su prikazali rezultate bubrežne presadbe u 1.691 bolesnika, a u njih osamnaest zbog ilijačne okluzivne bolesti bila je učinjena revaskularizacija prije TB-a.[37] Medijan praćenja je bio 114 mjeseci. Revaskularizacija je učinjena kako bi se omogućio dobar dotok krvi presatku i spriječila ishemija noge. Revaskularizacija je učinjena jedan do dvadeset i jedan mjesec (prosječno sedam mjeseci) prije TB-a. U petero bolesnika je implantirana žilna proteza (u tri bolesnika proteza od politetrafluoroetilena, u dva bolesnika krioprezervirane ilijačne krvne žile), u četiri bolesnika su stentirane zajedničke ilijačne arterije, u tri bolesnika učinjena je transluminalna angioplastika zajedničkih ilijačnih arterija, u dva bolesnika je učinjena endarterektomija zajedničke lijačne uz korištenje zakrpe od goveđeg perikarda, u dva bolesnika angioplastika s postavljanjem stenta u zajedničke ilijačne arterije, u jednog bolesnika aortofemoralna premosnica, a u jednoga aortobifemoralna premosnica. U svih bolesnika TB je učinjena na stranu učinjene revaskularizacije. Nije bilo infekcije arterijskog grafta ili razvoja stenoze niti gubitka uda zbog ishemije. Također nije bilo perioperacijskog pobola ni smrtnosti vezanih uz žilne procedure. Jednomjesečno preživljenje i presatka i bolesnika bilo je 100%, jednogodišnje preživljenje 94,1% te petogodišnje preživljenje 84,7%.[37] Autori su zaključili kako je žilno odnosno endovaskularno rješavanje uznapredovale periferne arterijske bolesti u ilijačnom području siguran postupak koji treba učiniti prije TB-a te se time stvara pretpostavka za kasniju uspješnu TB.

Retransplantacija

Oko 25% bolesnika sa završnim stupnjem KBB-a ujedno je i na „listi čekanja“ za bubrežnu presadbu. Među tim bolesnicima oko 15% u budućnosti će trebati retransplantaciju zbog prestanka funkcije presatka grafta.[38,39] Iako je retransplantacija kirurški i imunosni izazov, preživljenje bolesnika je usporedivo s onim kod prve TB, a značajno bolje u odnosu na one bolesnike koji su se vratili na dijalitičko liječenje.[3,40] Također je preživljenje presatka bolje u prve TB u odnosu

na retransplantaciju, i to jednogodišnje preživljenje presatka 95,6% prema 95,4%, a petogodišnje preživljenje 70,4% prema 65,3%.[39] Najčešći uzrok gubitka drugog i svakog slijedećeg presatka u prvoj godini nakon TB-a je žilna tromboza (kao posljedica složenijega kirurškog zahvata) ili imunološka reakcija odbacivanja.[3]

Druga TB (odnosno prva retransplantacija) u pravilu se radi na suprotnu stranu od one inicijalno korištene. Najčešće, kod takve TB nema nekih posebnih poteškoća. No, druga i svaka kasnija retransplantacija kirurški su daleko zahtjevnije. To su bolesnici u kojih su učinjeni operacijski zahvati u obje ilijačne jame (TB, ponekad i transplantektomija) što posljedično dovodi do toga da se u tom području nalazi puno ožiljnoga tkiva i fibroze oko ilijačnih krvnih žila, ali i donjeg dijela mokraćnoga sustava.[41] Dodatno, radi se o dugogodišnjim bolesnicima sa završnim stupnjem KBB-a i svim posljedicama toga stanja s brojnim komorbiditetima. Trenutačno ne postoji standardizirani pristup ili tehnika koji bi se mogli primijeniti u svih bolesnika kojima je potrebna retransplantacija. Izraženost anatomskih promjena, prisutnost ožiljnog tkiva unutar zdjelice kao i fibroze oko ilijačnih krvnih žila predstavljaju glavne čimbenike koji utječu na kirurški postupak koji se mora prilagoditi svakom bolesniku posebno. Primjena slikovnih metoda, koja je nužna, također je ograničene vrijednosti jer ne može predvidjeti situacije koje se mogu javiti tijekom zahvata.[41]

Nekoliko je kirurških pristupa kod retransplantacije: heterotopna ekstraperitonealna TB (s prethodnom graftektomijom ili bez nje), heterotopna intraperitoneelna TB ili ortotopna TB.[42] Većina je autora mišljenja kako je ekstraperitonealni pristup prvi izbor kod retransplantacije.[38,41] Koristi se ista incizija kao i kod prethodne TB. Postupno i oprezno se prikaže „kirurško polje", s naglaskom da se nerijetko ilijačne krvne žile nalaze u površnijem položaju nego što je to uobičajeno (tzv. pseudoektopičan položaj). Njihov površniji položaj je najčešće posljedica razvoja poslijetransplantacijskog ožiljavanja u tom području s „povlačenjem" žilnih struktura. Disekcija krvnih žila mora biti učinjena vrlo oprezno dok se ne dobije cjelokupna duljina krvnih žila koja je potrebna za sigurno anastomoziranje. U suprotnome, potencijalne ozljede krvnih žila tijekom disekcije mogu biti zahtjevne za rješavanje zbog gubitka elasticiteta krvnih žila. Opisana je i heterotopna ekstraperitonealna TB s korištenjem krvnih žila ekstirpiranog presatka.[43] Koristi se prvobitna incizija kojom se pristupi na presadak i nakon toga se pažljivo mobilizira cijeli presadak izbjegavajući disekciju ilijačnih krvnih žila. Nakon što je presadak potpuno mobiliziran učini se njegova potpuna ekscizija uz kontrolu hilusa. Potom se učine termino-terminalne anastomoze između krvnih žila presatka i ostatka hilarnih krvnih žila prethodnog presatka.

Heterotopna intraperitonealna TB najčešće se rabi u pedijatrijskoj populaciji, ali može se koristiti i u odraslih osoba. Medijanom laparotomijom pristupa se u trbušnu šupljinu. Nakon toga se disekcijom cekuma odnosno sigmoidnog kolona (ovisno o strani za TB) prikažu ilijačne krvne žile. Presadak se postavi u ilijačnu jamu ili medijalno. Krvne žile se anastomoziraju terminolateralno, najčešće bubrežna arterija sa zajedničkom ilijačnom arterijom ili aortom odnosno bubrežna vena sa zajedničkom ilijačnom venom ili donjom šupljom venom.[41] Ortotopna TB je opisana u kasnijem tekstu.

Loupy i suradnici su prikazali rezultate TB-a u 61 bolesnika u kojega je učinjena treća, četvrta ili peta implantacija u razdoblju između 1974. i 2005. godine.[44] Preživljenje presatka jednu, pet i deset godina nakon TB-a bilo je 91%, 74% te 57%. Tri (5%) presatka su izgubljena zbog tehničkih komplikacija. Heterotopni retroperitonealni pristup koristili su u 59% bolesnika, a transperitonealni heterotopni u 41% bolesnika. Za vensku anastomozu najčešće su koristili donju šuplju venu. Zabilježene su tehničke teškoće (najčešće zbog kalcificiranosti arterija odnosno ateroskleroze) u 50% bolesnika, što je dovelo do ukupno 45 kirurških komplikacija u 30 bolesnika (jedanaest urooloških komplikacija, šest žilnih, devet infektivnih, dvanaest krvarenja, tri digestivne komplikacije i četiri komplikacije vezane uz ranu). No, samo su žilne komplikacije imale utjecaj na preživljenje presatka. Također je od svih komplikacija samo njih 16% zahtijevalo kiruršku reviziju.[44] To sve govori u prilog tomu da su retransplantacije kirurški složenije operacije i da zahtijevaju iskusan kirurški tim, ali i da je ishod TB-a dobar.

Ooms i suradnici su analizirali 99 bolesnika u kojih je učinjena treća TB.[38] U svih je korišten ekstraperitonealni heterotopni pristup. U velike većine bolesnika učinjena je transplantektomija, a nakon toga TB. U većine bolesnika anastomoza se uspjela učiniti na vanjsku ilijačnu arteriju i venu. U 5% bolesnika arterijska anastomoza je učinjena na žilnu protezu. Broj žilnih komplikacija (8%) bio je značajno veći u odnosu na bolesnike koji su prvi put transplantirani ili im je učinjena druga TB, pogotovo u prvoj godini nakon TB-a. Jednogodišnje preživljenje presatka je bilo 76%, a desetogodišnje 47%, što je bilo lošije u odnosu na bolesnike s prvom odnosno drugom TB. No, ukupno preživljenje nije se razlikovalo između ovih skupina.

Broj žilnih komplikacija bio je značajno veći (čak i do 39%) u bolesnika u kojih se prilikom retransplantacije kao mjesto TB-a koristila ilijačna jama.[45] Takav visok postotak bio je prisutan bez obzira je li se transplantektomija radila prije TB-a ili tijekom retransplantacije. Autori su naglasili kako je takav visok postotak žilnih komplikacija posljedica otežane disekcije krvnih žila, kako postoji povećan rizik za ozljedu krv-

nih žila i krvarenje, kako bolesnici imaju kraće preživljenje presatka te imaju veći broj imunoloških i žilnih komplikacija (pogotovo arterijskih tromboza).

U skupini od 82 bolesnika s retransplantacijom (74 bolesnika treća TB, osam bolesnika četvrta TB) jednogodišnje preživljenje je bilo 88%, a petogodišnje preživljenje 76,4%.[46] U 80% bolesnika učinjena je heterotopna TB, a u 20% ortotopna TB. Žilne odnosno imunološke komplikacije javile su se u 9% odnosno 17% bolesnika.

Zaključno, prijeoperacijska priprema bolesnika u kojih treba učiniti retransplantaciju treba svakako uključivati slikovnu dijagnostiku krvnih žila. Kod prve retransplantacije implantaciju je najbolje učiniti u kontralateralnu ilijačnu jamu. Kod druge i ostalih retransplantacija preporučuje se ekstraperitonealna heterotopna TB, ali je moguće učiniti i ortotopnu bubrežnu presadbu. Za bolesnike je svakako bolja retransplantacija nego da ostanu na dijalitičkom liječenju.[3,40]

Ortotopna bubrežna presadba

Ortotopna bubrežna presadba je prikladna alternativa za bolesnike u kojih zbog uznapredovale ateroskleroze ilijačnih krvnih žila, tromboze donje šuplje vene, anomalija zdjeličnih vena, postojanja aortoilijačnih premosnica, pretilosti ili prethodnih TB-a nije moguća heterotopna bubrežna presadba.[47,48] U odnosu na heterotopnu TB radi se o tehnički zahtijevnijoj operaciji uz moguće teške komplikacije poput ozljede gušterače s posljedičnom fistulom.[49,50] U osnovi, nakon nefrektomije nativnog bubrega presadak se implantira na njegovo mjesto koristeći za anastomoziranje bubrežne, lijenalne ili druge velike krvne žile. Uvjet za ortotopnu TB su krvne žile u lumbalnoj loži prikladne za anastomozu te normalni pijelon i mokraćovod. Svakom potencijalnom primatelju bubrega kojemu se planira učiniti ortotopna TB treba prije TB-a učiniti CT-angiografiju, odnosno digitalnu subtracijsku angiografiju abdominalne aorte s njezinim ograncima, radi prikaza veličine i izgleda bubrežne arterije, lijenalne arterije i aorte. Kod sumnje na abnormalnosti uretera i pijelona treba učini CT-urografiju odnosno retrogradnu ureteropijelografiju.[47–50]

Kirurški postupak je već niz godina istovjetan. Lumbotomijskim rezom po 11. ili 12. rebru s lijeve strane pristupa se u lumbalnu ložu. Primateljev vlastiti bubreg se oslobađa od masne kapsule i prikazuju se njegove krvne žile. Krvne žile bubrega se podvežu duboko u sinusu bubrega kako bi se maksimalno očuvala njihova duljina. U slučaju da bubrežna arterija nije prikladna, u pravilu se ispreparira lijenalna arterija. Pijelon se odvoji od bubrega u bubrežnom sinusu. Nakon nefrektomije nativnog bubrega, bubrežna arterija i vena presatka spoje se terminoterminalno s nativnim žilama primatelja. Zatim se putem ureteralne endoproteze učini pijelopijelična ili pijeloureteralna anastomoza produžnim resorbirajućim šavovima.

Prvu ortotopnu TB učinio je Lawler 1950. godine, a istraživanje s najvećim brojem bolesnika u kojih je učinjena ortotopna TB potječe iz Barcelone gdje su ih u tridesetogodišnjem razdoblju učinili 223.[48,51] Neke prednosti ortotopnog smještaja bubrega uključuju izbjegavanje vezikoureteralnog refluksa, stenoze na ureterovezikalnoj anastomozi, manju učestalost erektilne disfunkcije (ne koristi se unutarnja ilijačna arterija na koju se nekada najčešće radila arterijska anastomoza) i fiziološki smještaj bubrega. No, u novije vrijeme ortotopna TB se koristi samo u bolesnika s teškom aterosklerozom ilijačnih arterija ili kada su bili prisutni presatci u ilijačnim jamama.[48]

Kod heterotopne TB bubrežna arterija presatka najčešće se anastomozira na vanjsku ilijačnu arteriju, bubrežna vena na vanjsku ilijačnu venu, a mokraćovod presatka na mokraćni mjehur (najčešće ekstravezikalnom tehnikom). Kod ortotopne TB mogućnosti anastomoziranja krvnih žila daleko su veće. Musquera i suradnici su prikazali kako su za arterijsku anastomozu najčešće koristili lijenalnu arteriju (85% bolesnika), zatim bubrežnu arteriju (7%), a daleko rjeđe aortu ili donju mezenteričnu arteriju (8%).[48] Venska anastomoza je u 92% bolesnika učinjena između bubrežne vene presatka i bubrežne vene primatelja, a rijetko je korištena vena kava i lijenalna vena. Ureteralna anastomoza je učinjena pijeloureteralnom anastomozom (40%) ili pijelopijeličnom anastomozom (47%), a iznimno s ureteroureteralnom anastomozom ili ureterokalikostomijom. Ureteralna anastomoza je u većine bolesnika zaštićena pomoću JJ ureteralne endoproteze. Broj kirurških komplikacija bio je podjednak kod ortotopne i heterotopne TB. Žilne komplikacije nakon ortotopne TB uključivale su arterijsku stenozu u 3,1% bolesnika, arterijsku trombozu u 1,7% bolesnika te vensku trombozu u 0,44% bolesnika. Dobro je poznato kako se arterijska stenoza može liječiti endovaskularnim ili otvorenim kirurškim pristupom, a arterijska i venska tromboza najčešće zahtijevaju transplantektomiju.

Urološke komplikacije (stenoza mokraćovoda i fistula mokraćovoda) kod heterotopne TB se javljaju u 2 – 12,5% bolesnika.[52,53] Stopa komplikacija raste i do 28% kada se za ureteralnu anastomozu koristi primateljev mokraćovod ili pijelon.[54] Kod ortotopne TB učestalost uroloških komplikacija je do 12%.[48] Urolitijaza je rijetka komplikacija koja se razvija u bolesnika s bubrežnom presadbom. Opisana su tri bolesnika s ortotopnom TB u kojih je došlo do razvoja nefrolitijaze.[48] U dvojice bolesnika uspješno je učinjeno izvantjelesno mrvljenje kamenaca, a u jednoga pijelolitotomija. Bitno je napomenuti da je kod ortotopne TB ureteralno ušće nepromijenjeno te je u slučaju potrebe olakšan

retrogradni endoskopski pristup u bubreg u odnosu na heterotopnu TB.

Transplantektomija nakon ortotopne TB bila je učinjena u šest bolesnika (5%), od toga u njih pet (4,3%) zbog odbacivanja, a u jednoga (0,7%) zbog urinarne fistule nakon ureterokalikostomije. Smrtnost od operacije iznosila je 2,2%, od toga su dva (1,4%) bolesnika umrla od sepse te jedan (0,7%) zbog fistule gušterače.[49]

Preživljenje presatka u bolesnika s ortotopnom TB bilo je 87,7%, 59,3% i 34,5% nakon jedne, deset i dvadeset godina, a preživljenje bolesnika 92,2%, 78,3% i 62,5%.[48] Uspoređujući preživljenje bolesnika i preživljenje presatka ne bilježi se razlika između skupina bolesnika s ortotopnom i onih s heterotopnom TB.[48] No, ipak su veći broj žilnih komplikacija kao i veća smrtnost bili prisutni u bolesnika s ortotopnom bubrežnom presadbom u kojih je takva TB učinjena zbog uznapredovale kalcificiranosti ilijačnih arterija odnosno u bolesnika u kojih je to bila retransplantacija.

Metaanaliza koja je uključivala četiri istraživanja s ukupno 243 bolesnika u kojih je učinjena ortotopna bubrežna presadba pokazala je da oko 19% bolesnika s takvom TB ima urološke komplikacije, 15% bolesnika žilne komplikacije, ukupno preživljenje bolesnika bilo je 92%, a ukupno preživljenje presatka 88%. I učestalost komplikacija kao i preživljenje bili su slični u odnosu na bolesnike u kojih je učinjena standardna heterotopna bubrežna presadba.[55]

U našem transplantacijskom centru do sada smo u šest bolesnika učinili ortotopnu bubrežnu presadbu (prvu 2012. godine kao prvi transplantacijski centar u Republici Hrvatskoj).[56–59] U četiri bolesnika odlučili smo se za ortotopnu TB zbog izrazite obostrane ateroskleroze ilijačnih arterija, a u dvoje bolesnika zbog urinarne derivacije (*ileum conduit* i *Mainz-pouch III*). CT-angiografija je pokazala kako su lijenalna i obje bubrežne arterije pogodne za TB. Ortotopna TB je učinjena u pet muškaraca i jedne žene, a dob bolesnika je bila između 32 i 71 godine. Svi bolesnici su prije TB-a bili na hemodijalizi. Uzrok bubrežnom zatajenju bila je šećerna bolest (dva bolesnika), neurogeni mokraćni mjehur (dva bolesnika), kronični glomerulonefritis (jedan bolesnik) i kronični pijelonefritis (jedan bolesnik). U tri bolesnika bubrežnu smo arteriju presatka anastomozirali na bubrežnu arteriju primatelja, a u po jednoga na lijenalnu arteriju, aortu i zajedničku ilijačnu arteriju. Za vensku anastomozu koristili smo bubrežnu venu primatelja (četiri bolesnika) i donju šuplju venu (dva bolesnika). U dva bolesnika učinili smo pijelopijeličnu anastomozu, u dva pijeloureteralnu, a u dva anastomozu na urinarnu derivaciju. U dva bolesnika je došlo do razvoja urinarne fistule na pijelopijeličnoj anastomozi te je ista uspješno riješena anastomozom pijelona na mokraćovod. U jednog bolesnika došlo je do iznenadne srčane smrti petoga dana nakon TB-a, a jedan bolesnik je umro pet godina nakon TB-a zbog sepse. U svih ostalih bolesnika (četvoro) funkcija presatka je do današnjeg dana stabilna (siječanj 2024. godine).

Intraoperacijske žilne komplikacije

U bolesnika s TB-om poslijeoperacijske žilne komplikacije češće su opisivane nego intraoperacijske žilne komplikacije, a one mogu uključivati krvne žile presatka i/ili primateljeve krvne žile (najčešće ilijačne). Njihova važnost je u tome da je potrebno njihovo promptno zbrinjavanje kako bi se izbjegao gubitak presatka ili druge teške komplikacije poput ishemije donjeg uda.[1] Manje krvarenje s mjesta anastomoze najčešća je intraoperacijska komplikacija koja se relativno lako rješava dodatnim šavovima uz bubreg *in situ*. Slično je i s krvarenjem iz nekog od ogranka bubrežne arterije ili vene. No, ponekad se javljaju i ozbiljne komplikacije poput tromboze bubrežne vene ili arterije, značajnog suženja na mjestu anastomoze bubrežne arterije ili vene s ilijačnim krvnim žilama, disekcija ilijačne arterije ili masivno krvarenje, što sve zahtijeva hitno intraoperacijsko zbrinjavanje ponovnom eksplantacijom bubrega (engl. „*one-step back procedure*“, tzv. postupak korak unatrag). Presadak se mora eksplantirati uz ponovno klemanje ilijačnih krvnih žila. Nakon eksplantacije bubreg se mora dobro isprati hladnom perfuzijskom otopinom te mora biti u ledu. *Ex vivo* treba otkloniti sve ono što je dovelo do komplikacije (na presatku i/ili ilijačnim krvnim žilama) i nakon toga ponovno učiniti implantaciju bubrega. Brzo prepoznavanje ovih teških akutnih žilnih komplikacija nužno je kako bi se spasio bubreg, kao i brza odluka o eksplantaciji bubrega i njegovoj reperfuziji. Iako nisu česta, neprepoznata gore navedena stanja dovode do sigurnog gubitka presatka. Ako se pak prepoznaju na vrijeme i riješe intraoperacijski, poslijeoperacijski tijek i ishodi su isti kao u standardne populacije u koje je učinjena bubrežna presadba.[25,60,61]

Zaključak

Bubrežna presadba predstavlja metodu izbora u liječenju bolesnika sa završnim stadijem KBB-a. Povećanje dobi darovatelja i primatelja, visoka učestalost periferne žilne bolesti u bolesnika koji su kandidati za TB kao i potreba za retransplantacijom doveli su do toga da implantacija bubrega može postati kirurški izuzetno zahtjevan postupak, pogotovo s vaskularne strane. Zbog toga je neophodna odgovarajuća prijeoperacijska priprema bolesnika koja uključuje korištenje slikovnih metoda poput CT-a. Osim korištenja ilijačnih krvnih žila može se implantacija bubrega učiniti i na proksimalnije krvne žile, žilnu protezu ili se može učiniti ortotopna transplantacija. Zaključno, u vaskularno zahtjevnih bolesnika TB je izazovan kirurški po-

stupak koji zahtijeva dobro obrađenog i informiranog pacijenta te iskusan kirurški tim.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: DM
Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: DM
Pisanje prve verzije rada: DM
Kritička revizija: DM

LITERATURA

1. *Aitken E, Ramjug S, Buist L, Kingsmore D.* The prognostic significance of iliac vessel calcification in renal transplantation. Transplant Proc. 2012;44(10):2925–31.
2. *O'Hare A, Johansen K.* Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol. 2001;12(1):2838–47.
3. *Rao PS, Schaubel DE, Wei G, Fenton SS.* Evaluating the survival benefit of kidney retransplantation. Transplantation. 2006;82:669–74.
4. *Goldsmith D, Covic A, Sambrook PA, Ackrill P.* Vascular calcification in long-term hemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis. Nephron. 1997;77(1):37–43.
5. *Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K i sur.* Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. Circ Res. 2000;87(7):E10–7.
6. *Noordzij M, Korevaar JC, Bos WJ, Boeschoten EW, Dekker FW, Bossuyt PM i sur.* Mineral metabolism and cardiovascular morbidity and mortality risk: peritoneal dialysis patients compared with haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2006;21(9):2513–20.
7. *Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Goncalves M i sur.* A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2004;19(6):1480–8.
8. *Srivaths P, Krishnamurthy R, Brunner L, Logan B, Bennett M, Ma Q i sur.* Cardiac calcifications are more prevalent in children receiving hemodialysis than peritoneal dialysis. Clin Nephrol. 2014;81(4):231–7.
9. *Rroji M, Seferi S, Cafka M, Petrela E, Likaj E, Barbullushi M i sur.* Is residual renal function and better phosphate control in peritoneal dialysis an answer for the lower prevalence of valve calcification compared to hemodialysis patients? Int Urol Nephrol. 2014;46(1):175–82.
10. *Kim CD, Cho JH, Choi HJ, Jang MH, Kwon HM, Kim JC i sur.* Coronary-artery calcium scores using electron beam CT in patients with chronic renal failure. J Korean Med Sci. 2005; 20(6):994–9.
11. *Jansz TT, van Reekum FE, Özyilmaz A, de Jong PA, Boereboom FTJ, Hoekstra T i sur.* Coronary artery calcification in hemodialysis and peritoneal dialysis. Am J Nephrol. 2018;48(5): 369–77.
12. *Žuža I, Dodig D, Brumini I, Tokmadžić D, Orlić L, Zgrablić D i sur.* A CT-based pelvic calcification score in kidney transplant patients is a possible predictor of graft and overall survival. Br J Radiol. 2022;95(1139):20220394.
13. *Schlieper G, Schurgers L, Brandenburg V, Reutelingsperger C, Floege J.* Vascular calcification in chronic kidney disease: an update. Nephrol Dial Transplant. 2016;31(1):31–9.
14. *Disthabanchong S, Vipattawat K, Phakdeekitcharoen B, Kitiyakara C, Sumethkul V.* Abdominal aorta and pelvic artery calcifications on plain radiographs may predict mortality in chronic kidney disease, hemodialysis and renal transplantation. Int Urol Nephrol. 2018;50(2):355–64.
15. *Alappan HR, Vasanth P, Manzoor S, O'Neill WC.* Vascular calcification slows but does not regress after kidney transplantation. Kidney Int Rep. 2020;5(12):2212–7.
16. *Evenepoel P, Goffin E, Meijers B, Kanaan N, Bammens B, Coche E i sur.* Sclerostin serum levels and vascular calcification progression in prevalent renal transplant recipients. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(12):4669–76.
17. *Aalten J, Dekker HM, Van Der Vliet JA, Hoitsma AJ.* Does a plain X-ray of the pelvis predict arterial complications in renal transplantation ? A prospective study. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(6):2007–12.
18. *Andres A, Revilla Y, Ramos A, Gonzalez E, Vereda MS, Praga M i sur.* Helical computed tomography angiography is the most efficient test to assess vascular calcifications in the iliac arterial sector in renal transplant candidates. Transplant Proc. 2003;35(5):1682–3.
19. *Davis B, Marin D, Hurwitz LN, Ronald J, Ellis MJ, Ravindra KC i sur.* Application of a novel CT-based iliac artery calcification scoring system for predicting renal transplant outcomes. Am J Roentgenol. 2016;206(2):436–41.
20. *Chavent B, Maillard N, Boutet C, Albertini JN, Duprey A, Favre JP.* Prognostic value of aortoiliac calcification score in kidney transplantation recipients. Ann Vasc Surg. 2017;44: 242–52.
21. *Žuža I, Dodig D, Tokmadžić D, Zgrablić D, Ferizović E, Vukelić I i sur.* Učestalost i raspodjela kalcificiranosti ilijačnih arterija u pacijenata u kojih je učinjena transplantacija bubrega. Med Flumin. 2020;56(4):562–9.
22. *Jiwani S, Chan WC Majmundar M, Patel KN, Mehta H, Sharma A i sur.* Impact of preexisting coronary artery disease on outcomes in diabetic patients after kidney transplant. Vasc Med. 2023:1358863x231205574.
23. *Wu DA, Robb ML, Forsythe JLR, Bradley C, Cairns J, Draper H i sur.* Recipient comorbidity and survival outcomes after kidney transplantation: a UK-wide prospective cohort study. Transplantation. 2020;104(6):1246–55.
24. *Cofan F, Nunez I, Gilabert R, Zambon D, Ros E, Cofan M i sur.* Increased prevalence of carotid and femoral atherosclerosis in renal transplant recipients. Transplant Proc. 2001;33(1–2): 1254–6.
25. *Hevia V, Gomez V, Hevia M, Lorca J, Santiago M, Dominguez A i sur.* Troubleshooting complex vascular cases in the kidney transplant recipient: vascular anomalies, challenging vessel diseases, and procedural disasters. Curr Urol Rep. 2020;21 (1):7.
26. *Smith D, Chudgar A, Daly B, Cooper M.* Evaluation of potential renal transplant recipients with computed tomography angiography. Arch Surg. 2012;147(12):1114–22.
27. *Galazka Z, Grochowiecki T, Jakimowicz T, Kowalczewski M, Szmidt J.* Is severe atherosclerosis in the aortoiliac region a

contraindication for kidney transplantation? Transplant Proc. 2011;43(8):2908–10.

28. *Matia I, Adamec M, Varga M, Janousek L, Lipar K, Viklicky O.* Aortoiliac reconstruction with allograft and kidney transplantation as a one-stage procedure: long term results. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2008;35(3):353–7.
29. *Sagban TA, Baur B, Schelzig H, Grabitz K, Duran M.* Vascular challenges in renal transplantation. Ann Transplant. 2014; 19:464–71.
30. *Sterioff Jr S, Zachary JB, Williams GM.* Dacron vascular grafts in renal transplant patients. Am J Surg. 1974;127(5):525–8.
31. *Cerrili J, Evans WE, Vaccaro PS.* Successful simultaneous renal transplantation and abdominal aortic aneurysmectomy. Arch Surg. 1977;112(10):1218–9.
32. *Wright JG, Tesi RJ, Massop DW, Henry ML, Durham JR, Ferguson RM i sur.* Safety of simultaneous aortic reconstruction and renal transplantation. Am J Surg. 1991;162(2):126–30.
33. *Gouny P, Lenot B, Decaix B, Rondeau E, Kitzis M, Lacave R i sur.* Aortoiliac surgery and kidney transplantation. Ann Vasc Surg. 1991;5(1):26–31.
34. *van der Vliet JA, Naaps DB, van Bockel JH, Kootstra G, Boll AP, Barendregt i sur.* Fate of renal allografts connected to vascular prostheses. Clin Transplant. 1996;10(2):199–202.
35. *Pittaluga P, Hassen-Khodja R, Cassuto-Viguier E, Batt M, Declemy S, Bariseel H i sur.* Aortoiliac reconstruction and kidney transplantation: a multicenter study. Ann Vasc Surg. 1998;12 (6):529–36.
36. *Kieffer E, Gomes D, Chiche L, Fleron MH, Koskas F, Bahnini A.* Allograft replacement for infrarenal aortic graft infection: early and late results in 179 patients. J Vasc Surg. 2004;39 (5):1009–17.
37. *Cyrek AE, Flogel L, Pacha A, Kaths M, Treckmann J, Paul A i sur.* Kidney transplantation following iliac revascularization in severe atherosclerosis: a comparative study. Langenbecks Arch Surg. 2023;408(1):105.
38. *Ooms LS, Roodnat JI, Dor FJ, Tran TCK, Kimenai HJ, Ijzermans JNM i sur.* Kidney retransplantation in the ipsilateral iliac fossa: a surgical challenge. Am J Transplant. 2015;15(11): 2947–54.
39. *Redfield RR, Gupta M, Rodriguez E, Wood A, Abt P, Levine MH.* Graft and patient survival outcomes of a third kidney transplant. Transplantation. 2015;99(2):416–23.
40. *Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK.* Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. Kidney Int. 2000;57(1):307–13.
41. *Lledo-Garcia E, Gonzalez J, Martinez-Holguin E, Herranz-Amo F, Hernandez-Fernandez C.* Beyond the limits: how to avoid a surgical nightmare in the third and subsequent renal transplantation procedures. Curr Urol Rep. 2020;21(2):13.
42. *Chedid MF, Moreno Gonzales M, Raghavaiah S, Chauhan A, Taner T, Nedredal GI i sur.* Renal retransplantation after kidney and pancreas transplantation using the renal vessels of the failed allograft: pitfalls and pearls. Clin Transplant. 2014; 28(6):669–74.
43. *Nghiem D.* Orthotopic kidney retransplantation in simultaneous pancreas kidney transplant patients with renal failure. Transplant Proc. 2008;40(10):3609–10.
44. *Loupy A, Anglicheau D, Timsit MO, Thervet E, Mamzer-Bruneel MF, Martinez F i sur.* Impact of surgical procedures and complications on outcomes of third and subsequent kidney transplants. Transplantation 2007;83(4):385–91.
45. *Gutierrez-Banos JL, Calabia ER, Rebollo Rodrigo M, Portillo MJ, Correas Gomez MA.* Aspectos quiurgicos y complicaciones derivadas de la reutilizacion de la fosa iliaca en terceros y cuartos retransplantes renales. Arch Esp Urol. 2005;58(2): 121–9.
46. *Izquierdo L, Peri L, Piqueras M, Revuelta I, Alvarez-Vijande R, Musquera M i sur.* Third and fourth kidney transplants: still a reasonable option. Transplant Proc. 2010;42(7):2498–502.
47. *Hevia V, Gomez V, Alvarez S, Diez-Nicolas V, Fernandez A, Burgos FJ.* Orthotopic kidney transplant: a valid surgical alternative for complex patients. Curr Urol Rep. 2015;16(1):470.
48. *Musquera M, Peri LL, Alvarez-Vijande R, Oppenheimer F, Gil-Vernet JM, Alcaraz A.* Orthotopic kidney transplantation: an alternative surgical technique in selected patients. Eur Urol. 2010;58(6):927–33.
49. *Gil-Vernet JM, Gil-Vernet A, Caralps A, Carretero P, Talbot-Wright R, Andreu J i sur.* Orthotopic renal transplant and results in 139 consecutive cases. J Urol. 1989;142(2):248–52.
50. *Gil-Vernet JM, Caralps A, Ruano D.* New approach to the splenic vessels. J Urol. 1978;119(3):313–5.
51. *Lawler RH, West JW, McNulty PH, Clancy EJ, Murphy RP.* Homotransplantation of the kidney in the human. JAMA. 1950; 144:844–5.
52. *Makisalo H, Eklund B, Salmela K, Isoniemi H, Kyllonen L, Hockerstedt K i sur.* Urological complications after 2084 consecutive kidney transplantations. Transplant Proc. 1997; 29(1–2):152–3.
53. *Butterworth PC, Horsburgh T, Veitch PS, Bell PR, Nicholson ML.* Urological complications in renal transplantation: impact of a change of technique. Br J Urol. 1997;79(4):499–502.
54. *El Mekresh M, Osman Y, Ali-El-Dein B, El Diasty T, Ghoneim MA.* Urological complications after living-donor renal transplantation. Brit J Urol Int. 2001;87(4):295–306.
55. *Castillo-Delgado CA, Garcia-Perdomo HA, Musquera M, Alcaraz A.* Orthotopic kidney transplantation survival and complications: systematic review and meta-analysis. Arab J Urol. 2022;20(4):212–8.
56. *Fučkar Ž, Španjol J, Oguić R, Chinchella IK, Juričić K, Markić D.* Kirurški dosezi transplantacije bubrega u Rijeci. Med Flumin. 2020;56(4):368–79.
57. *Markić D, Španjol J, Krpina K, Gršković A, Rahelić D, Rubinić N i sur.* Ortotopna transplantacija bubrega – naša prva iskustva. Acta Med Croatica. 2014;68(Supl 2):172–5.
58. *Markić D, Valenčić M, Maričić A, Oguić R, Sotošek S, Španjol J i sur.* Ortotopna transplantacija bubrega – prikaz bolesnika. Liječ Vjesn. 2014;136(3–4):87–9.
59. *Markić D, Oguić R, Krpina K, Gršković A, Vukelić I, Rački S i sur.* Kidney transplantation using a colon pouch (Mainz pouch III): a case report. Croat Med J. 2019;60(6):545–51.
60. *Gill IS, Novick AC, Hodge EE.* Extra-anatomic renal revascularization in patients with renal artery stenosis and abdominal aortic occlusion. Urology. 1993;42(6):630–4.
61. *Mekeel HL, Halldorson JB, Berumen JA, Hemming AW.* Kidney clamp, perfuse, re-implant: a useful technique for graft salvage after vascular complications during kidney transplantation. Clin Transplant. 2015;29(4):373–8.

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Plivit® D3

kolekalciferol 25 000 IU



na Osnovnoj listi lijekova HZZO-a

Meka želatinska kapsula

PLIVA | teva

Literatura: 1. Sažetak opisa svojstava lijeka za Plivit®D3 25 000 IU odobren dana 28. lipnja 2022.
2. Osnovna lista lijekova HZZO-a u primjeni do 1. travnja 2024.

NAPOMENA: Upućujemo zdravstvene radnike na posljednji cjelokupni sažetak opisa svojstava lijeka te upute o lijeku Plivit®D3 25 000 IU, koji je dostupan na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (www.halmed.hr). **Način izdavanja:** na recept, u ljekarni. **Datum sastavljanja:** travanj 2024. OSTA-HR-00155

PLIVA HRVATSKA d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Hrvatska. Tel.: + 385 1 37 20 000
www.pliva.hr, www.plivamed.net

je oprez pri primjeni semaglutida u bolesnika s dijabetičkom retinopatijom liječenih inzulinom. Te je bolesnike potrebno pažljivo nadzirati i liječiti u skladu s kliničkim smjernicama. Naglo poboljšanje regulacije glukoze povezano je s privremenim pogoršanjem dijabetičke retinopatije, ali drugi mehanizmi se ne mogu isključiti. Dugoročna regulacija glikemije smanjuje rizik od dijabetičke retinopatije. Kako bi se postigao optimalan učinak semaglutida preporuča se pridržavanje režima doziranja. Ukoliko je odgovor na liječenje semaglutidom niži od očekivanog, liječnik koji provodi liječenje mora biti svjestan kako je apsorpcija semaglutida vrlo varijabilna i može biti minimalna (2-4% bolesnika neće imati nikakvu izloženost), te da je apsolutna bioraspoloživost semaglutida niska. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. **Plodnost, trudnoća i dojenje:** Ženama reproduktivne dobi preporučuje se korištenje kontracepcije tijekom liječenja semaglutidom. Semaglutid se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće niti dojenja. Učinak semaglutida na plodnost u ljudi nije poznat. **Nuspojave:** *Vrlo često*: hipoglikemija kod primjene s inzulinom ili sulfonilurejom; mučnina, proljev; *Često*: hipoglikemija kod primjene s drugim oralnim antidijabeticima, smanjen apetit; komplikacije dijabetičke retinopatije; povraćanje, bol u abdomenu, distenzija abdomena, konstipacija, dispepsija, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolest, flatulencija; umor; povišena lipaza, povišena amilaza; omaglica; *Manje često:* preosjetljivost; povećana srčana frekvencija; eruktacija, odgođeno pražnjenje želuca; kolelitijaza; smanjenje težine; disgeuzija; *Rijetko:* anafilaktička reakcija; akutni pankreatitis; *Nepoznato:* opstrukcija crijeva. **Doziranje:** Početna doza semaglutida je 3 mg jednom dnevno tijekom jednog mjeseca. Nakon jednog mjeseca dozu treba povećati na dozu održavanja od 7 mg jednom dnevno. Nakon najmanje jednog mjeseca uz dozu od 7 mg jednom dnevno, doza se može povećati na dozu održavanja od 14 mg jednom dnevno kako bi se dodatno poboljšala regulacija glikemije. Maksimalna preporučena jednokratna dnevna doza semaglutida je 14 mg. Uzimanje dvije tablete od 7 mg radi postizanja učinka doze od 14 mg nije ispitano te se stoga ne preporučuje. Za informacije o prelasku sa semaglutida koji se primjenjuje kroz usta na supkutani (s.c.), vidjeti dio 5.2. sažetka opisa svojstava lijeka. Kada se semaglutid uzima zajedno s metforminom i/ili inhibitorom suprijenosnika natrija i glukoze 2 ili tiazolidindionom, postojeća doza metformina i/ili inhibitora SGLT2 ili tiazolidindiona može se nastaviti primjenjivati. Kada se semaglutid uzima zajedno sa sulfonilurejom ili inzulinom, može se razmotriti smanjenje doze sulfonilureje ili inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije. Nije potrebno samopraćenje glukoze u krvi radi prilagođavanja doze semaglutida. Samopraćenje razine glukoze u krvi nužno je radi prilagođavanja doze sulfonilureje i inzulina, posebice ako je započeta terapija semaglutidom, a inzulin je smanjen. Preporučuje se smanjenje doze inzulina korak po korak. Ako se doza propusti, propuštenu dozu treba preskočiti, a sljedeću dozu treba uzeti sljedeći dan. Nije potrebno prilagođavanje doze prema dobi. Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Semaglutid se ne preporučuje u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Iskustvo s primjenom semaglutida u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre je ograničeno, stoga je potreban oprez kod liječenja tih bolesnika semaglutidom. Sigurnost i djelotvornost lijeka Rybelsus® u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. **Način primjene:** Rybelsus® je tableta koja se uzima jednom dnevno kroz usta, na prazan želudac u bilo koje doba dana. Tabletu treba progutati cijelu s gutljajem vode (najviše pola čaše vode što odgovara količini od 120 ml). Tablete se ne smiju lomiti, drobiti niti žvakati jer nije poznato utječe li to na apsorpciju semaglutida. Bolesnici moraju pričekati najmanje 30 minuta prije obroka ili napitka ili uzimanja drugih lijekova kroz usta. Ako ne pričekaju 30 minuta, smanjuje se apsorpcija semaglutida. **Broj odobrenja**: EU/1/20/1430/002, EU/1/20/1430/005, EU/1/20/1430/008. **Način izdavanja**: na recept. **Nositelj odobrenja**: Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danska. **Datum revizije sažetka:** 03/2024.

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje nuspojava dostupne su na *www.halmed.hr*.

Prije propisivanja lijeka Rybelsus® obvezno proučite posljednji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka te posljednju odobrenu uputu o lijeku.

Rybelsus® i Apis bik zaštićeni su žigovi u vlasništvu društva Novo Nordisk A/S, Danska.

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Referenca: Posljednji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka Rybelsus®.

RYBELSUS®
semaglutid tablete

Novo Nordisk Hrvatska d.o.o. - Ulica D.T. Gavrana 17 - 10020 Zagreb, Hrvatska
HR24RYB00001 Datum sastavljanja: 04/2024.

novo nordisk®

RYBELSUS®
semaglutid tablete

PRVI I JEDINI ORALNI AGONIST GLP-1 RECEPTORA

Za odrasle osobe sa šećernom bolešću tipa 2



Skraćeni sažetak opisa svojstava lijeka

Naziv lijeka: Rybelsus® 3 mg tablete; Rybelsus® 7 mg tablete; Rybelsus® 14 mg tablete **Međunarodni naziv djelatne tvari:** semaglutid. **Odobrene indikacije:** liječenje odraslih osoba s nedostatno kontroliranom šećernom bolešću tipa 2 radi poboljšanja regulacije glikemije, kao dodatak dijeti i tjelovježbi
• kao monoterapija kada se metformin ne smatra prikladnim zbog nepodnošljivosti ili kontraindikacija
• zajedno s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti.
Za rezultate ispitivanja s obzirom na kombinacije, učinke na kontrolu glikemije i kardiovaskularne događaje te ispitivane populacije, vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1 sažetka opisa svojstava lijeka. **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati. Semaglutid se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 niti za liječenje dijabetičke ketoacidoze. Prijavljena je dijabetička ketoacidoza u bolesnika ovisnih o inzulinu nakon brzog prekida ili smanjenja doze inzulina kada se započelo liječenje agonistom GLP-1 receptora. Nema terapijskog iskustva u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem stupnja IV prema NYHA klasifikaciji pa se stoga primjena semaglutida ne preporučuje u tih bolesnika. Nema terapijskog iskustva s primjenom semaglutida u bolesnika s barijatrijskim kirurškim zahvatima. Primjena agonista receptora GLP-1 može se povezati s gastrointestinalnim nuspojavama koje mogu prouzročiti dehidraciju, što u rijetkim slučajevima može dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije. Bolesnike liječene semaglutidom treba obavijestiti o potencijalnom riziku od dehidracije zbog gastrointestinalnih nuspojava te da poduzmu odgovarajuće mjere opreza kako bi izbjegli gubitak tekućine. Kod primjene agonista GLP-1 receptora primijećen je akutni pankreatitis. Bolesnike treba obavijestiti o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa. Ako se sumnja na pankreatitis, treba prekinuti primjenu semaglutida, a ako se pankreatitis potvrdi, liječenje semaglutidom ne smije se ponovno započeti. Oprez je nužan u bolesnika koji u anamnezi imaju pankreatitis. U bolesnika liječenih semaglutidom u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom moguć je povećani rizik od hipoglikemije. Rizik od hipoglikemije može se smanjiti smanjenjem doze sulfonilureje ili inzulina na početku liječenja semaglutidom.U bolesnika s dijabetičkom retinopatijom liječenih inzulinom i s.c. semaglutidom zabilježen je povećani rizik od komplikacija dijabetičke retinopatije, rizik koji se ne može isključiti kod semaglutida primijenjenog kroz usta. Potreban

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

RYBELSUS®
semaglutid tablete

Apis bik i Rybelsus® su zaštićeni žigovi u vlasništvu društva Novo Nordisk A/S
Novo Nordisk Hrvatska d.o.o. - Ulica D.T. Gavrana 17 - 10020 Zagreb, Hrvatska
HR24RYB00001 Datum sastavljanja: 04/2024.

novo nordisk®