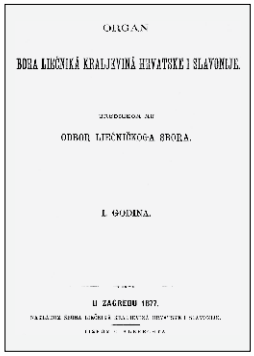
LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.

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


ORGAN
BORA LIJEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.
ODBOR LIJEČNIČKOGA SBORA.
I. GODINA.
U ZAGREBU 1877.

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

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

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

SAVJET

Predsjednik
Mladen Belicza

Tajnik
Miroslav Hromadko

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

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 2021.

Opis

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

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

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

Tiskano u Hrvatskoj

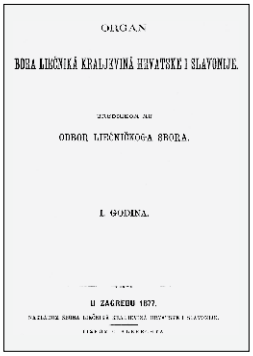
Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor.
Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 međunarodna licenca. Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju radove i podijele ih s drugima sve dok vam priznaju, ali ih ne mogu ni na koji način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

LIJEČNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

Founded 1877

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



UDK 61(061.231)=862=20

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

Liječnički vjesnik printed edition ISSN 0024-3477

Liječnički vjesnik online edition ISSN 1894-2177

Founder and Publisher
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ

Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ

Secretary of the Editorial Board
Željko Ferenčić

Secretary of the Editorial Office
Draženka Kontek

Croatian Language Revision
Silvija Brkić Midžić

English Language Revision
Mirjana Marečić

Descriptors
Anamarija Laboš

Front Page
KONTRAST

Technical Board
Josip Vlahović

Typesetting
"Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Croatia

Printed by
PRINTERA grupa – Franjo Tuđman street 14, Sveta Nedelja, Croatia

Web page
Alen Babacanli

Edition
1000 copies

ADVISORY BOARD

President
Mladen Belicza

Secretary
Miroslav Hromadko

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

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

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

Zagreb 2021

Description

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

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

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

Printed in Croatia

Author's. Published by: Croatian Medical Association.

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

SADRŽAJ / CONTENT

SMJERNICE | *GUIDELINES*

Simeon Grazio, Vanja Bašić Kes, Dijana Zadravec, Karlo Houra, Lovorka Grgurević, Tomislav Nemčić, Ivan Mikula, Marijana Lisak, Branka Aukst Margetić, Diana Balen, Vide Bilić, Boris Božić, Stipe Ćorluka, Frane Grubišić, Neven Ištvanović, Dalibor Karlović, Neven Kauzlarić, Dražen Kvesić, Darko Ledić, Petra Margetić, Tatjana Nikolić, Darko Perović, Dubravka Sajković, Tea Schnurrer Luke Vrbanić, Hana Skala Kavanagh, Ivan Škoro, Tonko Vlak, Ana Poljičanin, Krešimir Rotim

Smjernice za dijagnostiku i liječenje bolesnika s vratoboljom – 1. dio
Guidelines for diagnosis and treatment of patients with neck pain – Part 1 143

IZVORNI RAD | *ORIGINAL ARTICLE*

Ivan Malčić, Ida Nađ, Dorotea Šijak, Maja Hrabak Paar, Andrija Miculinić

Potpuni i djelomični anomalni utok pulmonalnih vena:
10-godišnja retrospektivna studija dijagnostičkih i terapijskih postupaka te ishoda bolesti
Complete and partial anomalous pulmonary venous return:
a 10-year retrospective study of diagnostic and therapeutic procedures and disease outcomes 163

Anko Antabak, Tomislav Vlahek, Dino Papeš, Tomislav Đapić, Krešimir Bulić, Tomislav Luetić

Mehanizam nastanka prijeloma nadlaktične kosti zagrebačke djece
Mechanisms of humeral fractures in Zagreb children 174

KLINIČKO ZAPAŽANJE | *CLINICAL OBSERVATION*

Goran Augustin, Paula Batur, Tomislav Bruketa

Gallstone ileus sigmoidnog kolona: prikaz slučaja
Gallstone ileus of the sigmoid colon: a case report 181

Tonći Vodopić, Kristina Vnuk, Goran Štimac, Miroslav Tomić, Božo Krušlin, Monika Ulamec

Spermatocitni tumor – prikaz slučaja
Spermatocytic tumor – case report 184

Iva Franković, Tena Šimunjak, Boris Šimunjak, Marica Žižić

Rijedak slučaj liposarkoma u mladog muškarca
smještenog na vratu u regiji 6. Prikaz slučaja i pregled literature
A rare case of liposarcoma in a young male
located on the neck in region 6. Case report and literature review 188

PREGLED | *REVIEW*

Mario Blekić, Blaženka Kljaić Bukvić

Cjepiva za koronavirusnu bolest (COVID-19)
Coronavirus (COVID-19) vaccines 192

Dora Grgat, Maja Hrabak Paar

Uloga magnetske rezonancije srca u dijagnostičkoj obradi bolesnika s kardiomiopatijama
The role of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnostic work-up of patients
with cardiomyopathies 209

Juraj Krznarić, Maja Mijić, Ivana Štromar Knežević, Dora Šuk, Tajana Filipec Kanižaj, Adriana Vince, Neven Papić

Uloga nealkoholne masne bolesti jetre u bakterijskim infekcijama i sepsi
The role of non-alcoholic fatty liver disease in bacterial infections and sepsis 220

IN MEMORIAM | *OBITUARIES*

Prim. dr. Edvard Peruško 227

ISPRAVAK / *ERRATUM* 228

VIJEST / *NEWS* 173, 226

UPUTE AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

O ČASOPISU

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

PREDAJA RADA / OBJAVA RUKOPISA

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

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

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

AUTORSTVO

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

PLAGIRANJE I POVLAČENJE RADA

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

KATEGORIZACIJA, FORMAT I OPSEG RADOVA

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

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

ABOUT THE JOURNAL

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

PAPER SUBMISSION / MANUSCRIPT PUBLICATION

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

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

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

AUTHORSHIP

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

PLAGIARISM AND RETRACTION OF PAPERS

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

CATEGORIZATION, FORMATTING AND WORD LIMIT FOR PAPERS

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

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

PRIPREMA RADA / RUKOPISA

Rukopis mora imati ovaj sadržaj:

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

2. ***Sažetak i ključne riječi***

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

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

3. ***Uvod***

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

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

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

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

5. ***Rezultati***

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

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

6. ***Rasprava***

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

7. ***Zaključci***

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

8. ***Statistička obrada***

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

9. ***Etika i etički standardi***

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

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

10. ***Kratice***

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

11. ***Simboli***

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

12. ***Tablice***

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

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

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

ARTICLE / MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscript should include:

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

2. ***Abstract and Keywords***

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

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

3. ***Introduction***

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

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

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

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

5. ***Results***

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

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

6. ***Discussion***

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

7. ***Conclusions***

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

8. ***Statistics***

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

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

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

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

10. ***Abbreviations***

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

11. ***Symbols***

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

12. ***Tables***

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

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

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

13. ***Figures***

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

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

13. ***Slike***

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

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

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

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

14. ***Popis literature***

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

Primjeri citiranja literature:

Članak u časopisu

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

Suplement časopisa:

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

Knjige i monografije

Autor(i) pojedinci

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

Urednik

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

Poglavlje u knjizi

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

Članak na internetu

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

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

16. ***Zahvala***

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

PROCES OCJENE RADA

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

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

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

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

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

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

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

14. ***References***

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

Citing references – examples:

Journal article

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

Journal supplement

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

Books and monographs

Individual author(s)

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

Editor

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

Chapter in a book

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

Article on the Internet

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

15. ***Letter of submission***

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

16. ***Acknowledgements***

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

REVIEW PROCESS

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

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

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

Liječ Vjesn 2021;143:143–162
https://doi.org/10.26800/LV-143-5-6-1

Smjernice | Guidelines

Smjernice za dijagnostiku i liječenje bolesnika s vratoboljom – 1. dio

Guidelines for diagnosis and treatment of patients with neck pain – Part 1

Simeon Grazio[1]✉, Vanja Bašić Kes[2], Dijana Zadravec[3], Karlo Houra[4], Lovorka Grgurević[5], Tomislav Nemčić[1], Ivan Mikula[6], Marijana Lisak[2], Branka Aukst Margetić[7], Diana Balen[1], Vide Bilić[8], Boris Božić[9], Stipe Ćorluka[8], Frane Grubišić[1], Neven Ištvanović[10], Dalibor Karlović[7], Neven Kauzlarić[10], Dražen Kvesić[11], Darko Ledić[12], Petra Margetić[3], Tatjana Nikolić[1], Darko Perović[13], Dubravka Sajković[1], Tea Schnurrer Luke Vrbanić[14], Hana Skala Kavanagh[1], Ivan Škoro[9], Tonko Vlak[15], Ana Poljičanin[15], Krešimir Rotim[9]

[1] Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[2] Klinika za neurologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[3] Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[4] Specijalna bolnica Aksis, Zagreb
[5] Zavod za anatomiju, Katedra za anatomiju i kliničku anatomiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Laboratorij za mineralizirana tkiva
[6] Specijalna bolnica Sveta Katarina, Zabok
[7] Klinika za psihijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[8] Klinika za traumatologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[9] Klinika za neurokirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[10] Klinički zavod za rehabilitaciju i ortopedska pomagala, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb
[11] Specijalna bolnica Arithera, Zagreb
[12] Klinika za neurokirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka
[13] Zavod za ortopediju, Klinika za kirurgiju, KB Dubrava, Zagreb
[14] Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka
[15] Sveučilišni odjel zdravstvenih studija Sveučilišta u Splitu, Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju s reumatologijom, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split

Deskriptori
VRATOBOLJA – dijagnoza, etiologija, patofiziologija; VRATNA KRALJEŠNICA – patologija; INTERVERTEBRALNI DISK – patologija; RADIKULOPATIJA – dijagnoza, etiologija; KORIJEN SPINALNOG ŽIVCA; ELEKTROMIOGRAFIJA; ZIGOAPOFIZEALNI ZGLOB; SMJERNICE, HRVATSKA

SAŽETAK. Vratobolja je jedna od najčešćih mišićnokoštanih bolesti koja rezultira značajnom boli i nesposobnosti te ima velik utjecaj na individualnoj razini, kao i na zdravstveni sustav i društvo u cjelini. Uzroci vratobolje su različiti, a etiološki prevladavaju oni mehanički povezani s degenerativnim promjenama vratne kralješnice. Svjedočimo raznim dijagnostičkim i terapijskim pristupima za ove bolesnike. Hrvatsko vertebrološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora predstavlja sveobuhvatni narativni pregled i smjernice za dijagnozu i liječenje bolesnika s vratoboljom, s naglaskom na najčešće uzroke. Smjernice su rezultat konsenzusa stručnjaka različitih specijalnosti, a temelje se na najboljim dokazima. Ovaj prvi dio odnosi se na dijagnostiku, a drugi njemu komplementarni dio odnosi se na terapiju. Dijagnostički dio smjernica (1. dio) obuhvaća: klinička obilježja i evaluaciju (uključivo strukturirane upitnike), laboratorijsku dijagnostiku, slikovne metode, neurofiziološko testiranje i minimalno invazivne dijagnostičke postupke. Dio smjernica o liječenju (2. dio) uključuje: farmakološko liječenje, tjelesne medicinske vježbe, trakciju, manualnu terapiju, metode fizikalne terapije, primjenu ortoza, minimalno invazivne terapijske intervencije, kirurško liječenje, rehabilitaciju nakon kirurških zahvata i psihijatrijski pristup. Ovo su prve hrvatske smjernice za vratobolju primarno namijenjene liječničkoj profesionalnoj zajednici.

Descriptors
NECK PAIN – diagnosis, etiology, physiopathology; CERVICAL VERTEBRAE – pathology; INTERVERTEBRAL DISC – pathology; RADICULOPATHY – diagnosis, etiology; SPINAL NERVE ROOTS; ELECTROMYOGRAPHY; ZYGAPOPHYSEAL JOINT; GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SUMMARY. Neck pain is one of the most prevalent musculoskeletal diseases which results in considerable pain and disability, and has a great impact on individual level, as well as on health-care system, and overall society. Causes of neck pain are different, and prevailing aetiology are mechanical reasons associated with degenerative changes of cervical spine. We are witnessing various diagnostic and therapeutic approaches for these patients. The Croatian Society for Vertebrology of the Croatian Medical Association is presenting a comprehensive narrative review and guidelines for the diagnosis and treatment of neck pain, focusing on the most prevalent causes. The guidelines are the result of consensus of experts of different background, based on the best available evidence. This part (Part 1) relates to diagnosis, while the complementary part (Part 2) relates to treatment. For the

Izrada smjernica nije financijski potpomognuta.
Guidelines development was not supported financially.

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

Primljeno 22. veljače 2021., prihvaćeno 17. svibnja 2021.

diagnostic part (Part 1) the guidelines encompass: clinical features and evaluation (including questionnaires), laboratory tests, imaging, neurophysiology tests, and minimally invasive diagnostic procedures. The management part (Part 2) includes: pharmacology treatment, physical exercise, traction, manual therapies, physical therapy modalities, orthotics, minimally invasive therapeutic interventions, surgical treatment, rehabilitation after surgical procedures, and psychiatric approach. These are the first Croatian guidelines for neck pain intended in the first place for the physicians' professional community.

Vratobolja se definira kao bol u vratu sa širenjem ili bez širenja boli u jedan ili oba gornja ekstremiteta i koja traje najmanje jedan dan. Radi se o entitetu koji se pojavljuje često i uzrokuje znatnu bol i onesposobljenost, što ima velik utjecaj na bolesnike, njihove obitelji, zdravstveni sustav i društvo u cjelini.[1,2] Općenito, vratobolja se u odnosu na križobolju u stručno-znanstvenoj javnosti manje proučava i stupanj dokaza za terapijske modalitete za nju je niži.

Uzroci vratobolje mogu biti različiti, ali većinom se radi o tzv. mehaničkim razlozima, odnosno nerazmjeru djelovanja sila (najčešće dugotrajnih/ponavljajućih) s jedne strane i reparacijskih sposobnosti tkiva s druge strane, zbog čega nastaju oštećenja u smislu degenerativnih promjena. Ne postoji općeprihvaćeni pristup bolesniku s vratoboljom, a smjernica za kliničku praksu je malo, dok za Hrvatsku nema sveobuhvatnih smjernica za dijagnostiku i liječenje bolesnika s vratoboljom. Stoga ovdje iznosimo smjernice za dijagnostiku i liječenje bolesnika s vratoboljom, s tim da smo se prvenstveno usmjerili na degenerativne promjene kao najprevalentniji i stoga u kliničkoj praksi najrelevantniji etiopatogenetski mehanizam vratobolje, a imajući na umu biopsihosocijalni pristup tim bolesnicima. U smjernice su uključeni i ostali česti uzroci vratobolje kao što su posturalni i disfunkcijski sindromi, iako su tek rubno obuhvaćeni, a prvenstveno u smislu diferencijalne dijagnoze: prijelomi, sustavne bolesti (npr. upalne reumatske bolesti), infekcije, neoplazme, vratobolja udaljenog (uglavnom internističkog) podrijetla te čisto psihogena vratobolja. Naime, ti su uzroci znatno rjeđi i zahtijevaju bitno različit pristup. Smjernice su rezultat aktivnosti nakon simpozija koji je održan 17. listopada 2017. povodom obilježavanja Svjetskog dana kralježnice, a u organizaciji Hrvatskoga vertebrološkog društva Hrvatskoga liječničkoga zbora (HLZ-a) i pod pokroviteljstvom Razreda za medicinske znanosti Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti. Ove hrvatske smjernice Hrvatskoga vertebrološkoga društva HLZ-a donesene su od strane stručnjaka različitih specijalnosti, koji imaju poseban interes za vertebrologiju (specijalisti fizikalne medicine i rehabilitacije, neurokirurzi, vertebralni kirurzi, traumatolozi, ortopedi, neurolozi, psihijatri, radiolozi i anatomi). Cilj je ovih smjernica iznijeti pregled i dati savjete za dijagnostičke i terapijske aktivnosti/intervencije u širem smislu za bolesnike s vratoboljom, s naglaskom na degenerativnu etiopatogenezu. Pri tome su u obzir uzeti modaliteti koji su raspoloživi u Hrvatskoj, s ciljem implementacije smjernica u našu svakodnevnu praksu.

Smjernice su donesene na temelju konsenzusa, uz suglasnost najmanje 80% stručnjaka sudionika panela u jednom krugu. Tome je prethodilo pretraživanje literature iz baza biomedicinskih publikacija *PubMed* i *Scopus*, uz dodatno ručno pretraživanje izvan njih do 30. studenoga 2020., a vodeći računa o hijerarhiji dokaza prema uobičajenoj ljestvici jačine dokaza u rasponu od prikaza bolesnika do sustavnog pregleda istraživanja.[3] Uvid u jačinu dokaza nije formalno kvantificiran, već su literaturu proučili svi članovi panela, što je uz kliničko mišljenje stručnjaka predstavljalo temelj za jačinu preporuka. Jačina preporuka definirana je poznatom ljestvicom od A do C, uvijek uzevši u obzir odnos dobrobiti i rizika.[4] Smjernice su prvenstveno namijenjene fizijatrima, neurolozima, kirurzima i neurokirurzima, reumatolozima, radiolozima, ali i liječnicima obiteljske medicine te ostalim liječnicima koji se u svom radu susreću s bolesnicima s vratoboljom. Smjernice su izrađene bez ičije financijske pomoći, bilo neprofitnih organizacija, institucija ili farmaceutskih kompanija/industrije. Mogu biti korisne i za druge subjekte koji su neposredno ili posredno uključeni u skrb tih bolesnika, pa i za one koji planiraju i provode zdravstvene politike te osiguravatelje.

Smjernice za dijagnostiku vratobolje u ovom radu komplementarne su drugom dijelu istoga naslova i istih autora koji se odnosi na liječenje, a koji će biti objavljen u jednom od sljedećih brojeva *Liječničkoga vjesnika*.

Epidemiologija i teret vratobolje

Vratobolja je vrlo česta, o čemu govori i procjena da većina ljudi (50–60%) u nekom trenutku tijekom života ima vratobolju, da u svakom trenutku vratobolju ima približno 10% do 20% odrasle populacije, od kojih 54% ima vratobolju koja traje najmanje šest mjeseci, dok je globalna prevalencija u bilo kojem periodu praćenja 4,9%.[1,5] Vratobolja predstavlja oko jednu petinu sveukupnog opterećenja mišićnokoštanih bolesti i stanja.[6] Prema rezultatima studije o globalnom teretu bolesti, vratobolja je na visokom četvrtom mjestu uzroka onesposobljenosti (iza križobolje, depresije i artralgija), a na 21. mjestu uzroka ukupnog tereta bolesti.[7]

Procijenjena godišnja incidencija vratobolje u populacijskim se studijama kreće između 10,4% i 21,3%.[8] Vratobolja koja ograničava aktivnosti manje je česta, s

godišnjom prevalencijom između 2% i 11%.[9] Glede cervikalne radikulopatije brojke su značajno manje, s procijenjenom godišnjom incidencijom od 0,83%.[10] Godišnja incidencija mijelopatije kao posljedice degenerativnih promjena procijenjena je na 0,04%.[11,12] Rezultati većine studija pokazali su vršak incidencije između 40. i 60. godine života, nakon čega se rizik općenito smanjuje, uz višu incidenciju u žena (od 1,1:1 do 3,4:1). [8,13–15] Sveukupno, prosječna prevalencija vratobolje općenito je veća u bogatijim (razvijenijim) državama kao i u urbanim područjima. Sve prethodno navedeno ukazuje da vratobolja ima veliku važnost na individualnoj i javnozdravstvenoj razini te u konačnici predstavlja ekonomski teret.

Tijek vratobolje

Prirodni tijek vratobolje uglavnom je povoljan, jer u većine bolesnika akutna vratobolja regredira unutar dva mjeseca. Ipak, recidivi bolesti su česti te oko 50% bolesnika ili ima i dalje bolove ili česte povratne epizode vratobolje unutar jedne godine nakon početka simptoma.[16] Sveukupno se procjenjuje da 10–30% bolesnika s akutnom vratoboljom razvije kronične simptome, od kojih oko trećina njih potraži medicinsku skrb.[16] Glede cervikalne radikulopatije, premda su recidivi također česti (31,7%), pokazano je da 90,5% bolesnika ili uopće nema ili ima tek blagu bol nakon prosječnog praćenja od 6 godina.[10] Prirodni tijek konzervativno liječene cervikalne mijelopatije vrlo je varijabilan i s različitim ishodima pa će tako 20–62% bolesnika imati pogoršanje simptoma u razdoblju od 3 do 6 godina praćenja, 8% bolesnika s kompresijom razvit će simptome mijelopatije tijekom jedne godine, a njih 23% kroz sljedeće 4 godine.[17]

Čimbenici rizika za vratobolju

Opće je prihvaćeno da je etiologija vratobolje multifaktorska, a podrazumijeva različite individualne, fizičke i psihosocijalne čimbenike. Osobito su važni sljedeći čimbenici rizika za vratobolju: dob, spol, genetska predispozicija, prethodna epizoda vratobolje, ozljeda ili trauma vrata, koegzistirajuće muskuloskeletne tegobe/bolesti (napose križobolja) i specifične psihičke karakteristike.[9] Za potonje su posebno karakteristični stres, anksioznost i depresija.[18,19] Epidemiološka istraživanja navode da su depresivna i anksiozna stanja znatno češća u vratobolje no u općoj populaciji, dok neliječeni komorbiditet s depresijom i anksioznosti dokazano pogoršava ishode liječenja.[19–21] Važan su čimbenik rizika za vratobolju i trzajne ozljede vrata. Više od jedne trećine bolesnika ima vratobolju jednu godinu nakon ozljede.[22] U većini studija pušenje i izloženost pušenju u ranoj dobi predstavljaju rizični čimbenik za vratobolju u općoj populaciji, iako nije točno utvrđeno je li poveznica direktna ili posredna.[23] Određena radna obilježja također su važan čimbenik rizika za vratobolju. Vratobolja često ometa radne aktivnosti i pojavljuje se u 13–48% radnika godišnje.[24] Zanimanja s najvišim rizikom za razvoj vratobolje su sljedeća: manualni radnici u poljoprivredi, ribarstvu i srodnim djelatnostima, zatim građevinski radnici, oni koji se bave preciznim ručnim radom, tiskanjem i sličnim djelatnostima te vozači i operateri pokretnih postrojenja.[25] U industrijskih je radnika vratobolja ubikvitarna s obzirom na to da njena godišnja prevalencija varira između 27,1% i 47,8%, a svake godine između 11% i 14,1% radnika ima ograničene aktivnosti upravo zbog vratobolje.[26] Bol u vratu je česta i u zdravstvenih radnika s prosječnom godišnjom prevalencijom od 45%.[27] Također, među najviše ugroženima su uredski službenici, od kojih je prema istraživanjima 42–69% imalo vratobolju tijekom prethodne godine, a njih 34–49% imalo je novu epizodu vratobolje tijekom praćenja kroz jednu godinu.[16] Najznačajnije su rizične radne osobitosti koje doprinose razvoju i trajanju vratobolje: sjedeći posao (više od 95% radnog vremena), udaljenost tipkovnice od ruba stola manja od 15 cm te nepravilna postura gornjih ekstremiteta i vratne kralježnice, a napose prolongirana fleksija vrata.[28] Novi oblik rizičnog čimbenika za razvoj vratobolje jest fleksijski položaj vrata prilikom pisanja tekstualnih poruka na mobilnom telefonu, tzv. *„text neck"*. [29] Naime, prilikom pisanja takvih poruka glava je najčešće u antefleksiji od 33° do 45° i to predstavlja čimbenik rizika za razvoj vratobolje, ali i glavobolje i boli u ramenom području.[30]

Najvažniji čimbenici povezani s prelaskom akutne vratobolje ili epizoda vratobolje u kronicitet jesu: ženski spol, starija životna dob, koegzistirajuća psihosocijalna patologija, teža vratobolja nakon ozljede, pridružena križobolja i znakovi cervikalne radikulopatije.[31,32] Također su prethodna razdoblja vratobolje i pridružena glavobolja negativno usmjereni čimbenici rizika za perzistirajuću vratobolju.[31] S obzirom na to da je u bolesnika s križoboljom trajanje boli važan prognostički čimbenik produžene nesposobnosti i značajnije je povezano s lošijom prognozom nego opći teret bolesti (npr. viša početna jačina boli i nesposobnost), trebali bismo to imati na umu i u bolesnika s vratoboljom, iako za njih nema relevantnih podataka.[33,34]

Etiopatogeneza vratobolje

Bolni sindromi vratne kralježnice mogu biti uzrokovani od strane više anatomskih struktura. U njih se ubrajaju: vratni intervertebralni disk, zigoapofizealni zglobovi, atlanto-aksijalni i atlanto-okcipitalni zglobovi, ligamenti, fascije, mišići te duralna ovojnica oko korijena živaca, jer svi su oni inervirani živčanim završetcima i uključeni u prijenos bolnih signala. Vratobolja je najčešće posljedica degenerativnih promjena (sindrom poremećaja vertebralnoga dinamičkog segmenta), nepravilnog položaja vratne kralješnice (post-

uralni sindrom) te ozljeda različitog stupnja u koštano-mišićnim strukturama vratnog segmenta kralježnice (disfunkcijski sindromi različitog uzroka).[35,36] Ipak, unatoč napretku dijagnostičkih mogućnosti (napose visokosofisticiranih slikovnih metoda), u određenog broja bolesnika ne može se sa sigurnošću utvrditi izvorište boli pa se u tom slučaju govori o nespecifičnoj vratobolji.

Česti mehanizmi nastanka vratobolje jesu istezanje i napetost struktura u području vratne kralježnice (ligamenata, tetiva, mišića). To nastaje zbog opetovanoga fizičkog prenaprezanja (npr. ponavljanje određenih radnji, nefiziološki statički položaji, loše držanje). Cervikalni miofascijalni sindrom jest klinički entitet povezan s vratoboljom, pri čemu u većini slučajeva nije moguće odrediti jasan uzrok bolova. Naime, bolovi mogu biti posljedica zahvaćenosti samo pojedinog mišića, grupe mišića ili zahvaćenosti više mišića u sklopu generaliziranih bolova (fibromialgija). Vratobolja može nastati kao posljedica akutne ozljede vratne kralježnice, što se naziva trzajnom ozljedom vrata. Ona je najčešće posljedica prometne nesreće, ali i npr. ozljeda u kontaktnim sportovima, kada dolazi do nagle fleksije i ekstenzije u području vratne kralježnice. Akutni simptomi se najčešće objašnjavaju lokalnom upalom i mikrovaskularnim krvarenjem, dok je daljnje perzistiranje simptoma povezano s ozljedom mekih tkiva, a rjeđe i koštanih struktura, te kasnijim razvojem degenerativnih promjena.

Degenerativne promjene su poznati uzrok vratobolje, a rezultiraju poremećenom biomehanikom, s mogućom nestabilnosti dinamičkih vertebralnih segmenata, hernijom intervertebralnog (i.v.) diska (prolaps, ekstruzija) te iritacijom korjenova spinalnih živaca (dorzolateralna kompresivna radikulopatija), kompresijom kralježnične moždine (dorzomedijalna kompresivna mijelopatija), ali i iritacijom drugih okolnih struktura (npr. krvnih žila). Degenerativne promjene vratne kralješnice možemo općenito podijeliti na disfunkciju, nestabilnost i stabilizaciju. Disfunkcija, koja se obično razvija između 15. i 45. godine života, uključuje radijalna i kružna oštećenja anulusa i.v. diska uz lokalizirani sinovitis zigoapofizealnih zglobova. Nestabilnost, koja nastaje između 35. i 70. godine, obilježena je promjenama unutarnjeg dijela i.v. diska, uz degenerativne promjene zigoapofizealnih zglobova, a potom slijedi finalna faza, faza stabilizacije, najčešće u dobi od 60. godine nadalje, s hipertrofičnim koštanim promjenama na rubovima pokrovnih ploča i u području zigoapofizealnih zglobova. Hernija i.v. diska povezana je načelno s prvim dvjema fazama, a stenoza spinalnoga kanala s kasnom drugom fazom i inicijalnom trećom fazom degenerativnih promjena. Degenerativne promjene i s njima povezana hernija i.v. diska najčešće se događaju u razinama CVI/CVII (45–60% slučajeva), zatim u CV/CVI (20–25% slučajeva), te na razini C4/C5 i C7/Th1 (oko 10% slučajeva).[37] Međutim, nije u potpunosti jasno koji su procesi ključni okidač za razvoj degenerativnih promjena i.v. diska. Uz degenerativne promjene veže se pojam diskogene boli koja se javlja kao posljedica oštećenja strukture i.v. diska, pri čemu uz mehaničku komponentu važnu ulogu imaju medijatori upale.[38] Te promjene između ostaloga uključuju pojačanu produkciju proupalnih citokina, kao što su čimbenik nekroze tumora-alfa (engl. *tumor necrosis factor-α*, skr. TNF-α) interleukina-1beta (skr. IL-1β) i/ili interleukina-6 (IL-6), a bez povišenja razine monocitnog-kemoatraktnog proteina-1 (engl. skr. MCP1), što se događa zajedno sa smanjenom proizvodnjom stanica koje proizvode matriks. To rezultira dominantnom proizvodnjom stanica sličnih fibroblastima.[39,40] Detalji suvremenih spoznaja patogeneze degenerativnih procesa i.v. diska nedavno su objavljeni u preglednom radu Grazia i sur.[41] Iako je poznato da i.v. diskovi imaju nociceptivnu inervaciju i eksperimentalna istraživanja su pokazala da oni mogu biti izvorište boli, gledajući znanstveno, o tome još nedostaju čvrsti epidemiološki i klinički podatci.[37,42] Primjenom dijagnostičkih minimalno invazivnih intervencija u osoba koje pate od bolnih sindroma vratne kralježnice nađeno je da je prevalencija diskogene boli između 16% i 20%.

Unkartroza i osteoartritis unkovertebralnih zglobova najčešće se javljaju u razinama od CII do CVII, a osim kao mogući samostalni izvor boli mogu biti povezane s dorzolateralnom protruzijom i.v. diska, prema korijenima spinalnih živaca i prema vertebralnim krvnim žilama.

Cervikalni fasetni sindrom nastaje zbog osteoartritisa fasetnih (zigapofizealnih) zglobova, s prevalencijom u bolesnika s vratoboljom između 36% i 67%. Drži se da degeneracija tih zglobova može biti posljedica dugotrajnoga statičkog preopterećenja (neprirodan položaj glave, dugotrajan sagnuti ili prignuti položaj) ili dinamičkog preopterećenja vratne kralježnice (pokreti koji se ponavljaju). Kao i i.v. diskovi, fasetni zglobovi su inervirani vlaknima nociceptivnih živaca.[43] Napravljeni su pokušaji mapiranja tipične lokacije boli s izvorištem iz pojedinog zigoapofizealnog zgloba.[44] Neki kliničari prepoznaju cervikalni fasetni sindrom kao potkategoriju degenerativnih promjena vratne kralježnice, što onda zahtijeva specifično liječenje.[45] Ipak, u praksi je to teško odijeliti, jer fasetni sindrom može nastati neovisno od degenerativnih promjena i.v. zgloba ili zajedno s njima, dok cervikalna foraminalna stenoza može uzrokovati vratobolju s kompresijom spinalnih živaca ili bez nje.

Osim kod destruktivnih (npr. tumori) i upalnih uzroka i stanja, mijelopatija u praksi češće nastupa kod značajnoga pomaka tijela kralježaka, spondilolisteze.

Rezultat je oštećenja više elemenata arhitekture kralježnice, a može biti posljedica akutnog stanja (npr. ozljeda) ili dugotrajnih promjena (npr. degenerativnih promjena).[46]

Uz vratobolju je često povezana cervikogena glavobolja, s prijenosom boli u okcipitalno područje putem aferentnih vlakana C1, C2, C3, a nastaje zbog oštećenja prvih triju zigapofizijalnih zglobova (tzv. prenesena bol) i kompresije na C2 i C3 korjenove. Prenesena bol se objašnjava interakcijom aferentnih C1, C2 i C3 vlakana s descendentnim vlaknima trigeminusa u području trigeminalno-cervikalnog kompleksa. Subokcipitalni živac (C1) preko trigeminusa uzrokuje bol u okcipitalnoj regiji, dok C3 uzrokuje bol u okcipitalnoj, frontotemporalnoj i periorbitalnoj regiji.[47]

Neurološke asocijacije i vaskularna opskrba stražnje lubanjske jame i malog mozga idu preko vertebralnih arterija koje prolaze kroz otvore poprečnih nastavaka vratnih kralježaka, na putu prema gornjim dijelovima vratne kralježnične moždine, produžene moždine, malog mozga, ponsa i većeg dijela mezencefalona i okcipitalnog režnja, koje opskrbljuju krvlju. Dakle, u vertebrobazilarnom sindromu nastupaju mehaničke opstrukcije protoka u vertebralnim arterijama te slanje podražajnih impulsa prema malom mozgu kao integracijskom centru, a kao posljedica iritacije cervikalnog simpatikusa čija vlakna mrežasto omotavaju vertebralne arterije dolazi do refleksnih vaskularnih poremećaja u vertebrobazilarnom (VB) slivu.[37] Iritaciju najčešće izazivaju degenerativne promjene na vratnoj kralježnici: spondiloza, unkartroza, spondilartroza, a ateroskleroza tih arterija, napose prisutna u starijoj životnoj dobi, može dodatno pogoršati simptome zbog insuficijencije cirkulacije u VB slivu.[48]

Bol je glavni simptom u vratobolji pa je korisno znati da se prema mehanizmu ona može podijeliti na mehaničku, neuropatsku i bol zbog drugih uzroka (vaskularnu, iz visceralnih organa), što je važno u dijagnostičkom i terapijskom smislu. Uvjetno rečeno, mehanička bol se prvenstveno odnosi na onu koja izvorište ima u kralješnici i njenim potpornim strukturama (ligamenti, mišići), a tipični primjeri su bol iz fasetnih zglobova, diskogena bol i miofascijalna bol. Neuropatska bol se odnosi na bol koja je posljedica ozljede ili bolesti živčanih struktura, što kod vratobolje uključuje mehaničke i kemijske podražaje korjenova spinalnih živaca, a tipičan primjer periferne neuropatske boli jesu radikularni simptomi zbog hernije i.v. diska, osteofita ili zbog stenoze spinalnog kanala. Neuropatska bol je često udružena s promjenama osjeta (hipoestezija, parestezije, disestezije). Ona ima obilježja senzitizacije odnosno pojačanja neuralnog signala boli, koja je najčešće posljedica periferne senzitizacije, dok zasad nema uvjerljivih dokaza o centralnoj senzitizaciji u bolesnika s nespecifičnom netraumatskom vratoboljom.[48]

Mijelopatija, odnosno simptomi zbog patoloških promjena leđne moždine, primjer je centralne neuropatske boli. Miješana neuropatska-nociceptivna bol nastaje kod npr. sindroma bolnog stanja nakon laminektomije (engl. *failed neck surgery syndrome*) i degenerativnih promjena i.v. diska.[36]

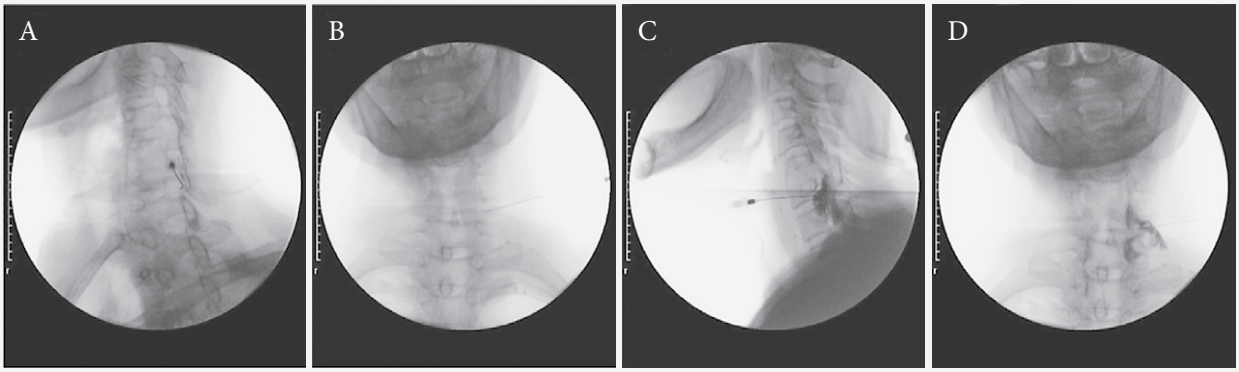
Glede povezanosti bolnih stanja s određenim psihičkim poremećajima (kao što su npr. depresija i anksioznost) ona je bidirekcionalna, a inače toliko česta da se u literaturi spominje kao depresivno-bolni sindrom. Mehanizmi povezanosti su psihološki, imunološki, neuroendokrinološki te na razini neurotransmitera koji moduliraju signal boli, ali i razvoj psihičkih poremećaja.[49]

Klinička slika vratobolje

U kliničkoj slici vratobolje dominira bol u vratu koja se pogoršava pokretima, a posebice okretanjem glave. Obično je prisutan povišeni tonus paravertebralnih mišića vratnog dijela kralježnice (najčešće cervikalni dio m. trapeziusa), uz bolnost (na palpaciju i kod pokreta) te ograničenje pokreta u vratu. Bolna napetost mišića vrata može biti praćena probadajućom boli između lopatica i može se širiti prema ramenima i/ili nadlakticama. Vratobolja može biti povezana s glavoboljom, orofacijalnom boli, disfagijom, vrtoglavicom, šumom u uhu, poremećajima vida, općom slabosti i oslabljenom koncentracijom.[47]

S obzirom na lokalizaciju, širenje boli i postojanje pratećih simptoma, bolni sindrom vratne kralježnice klinički se najčešće dijeli na: cervikalni sindrom *(syndroma cervicale)* u kojem dominira lokalizirana bol, cervikocefalni sindrom *(syndroma cervicocephale)* u kojem se javlja bol u vratu sa širenjem u glavu, te cervikobrahijalni sindrom *(syndroma cervicobrachiale)*, tj. bol u vratu sa širenjem u ruku, dok se naziv vertebrobazilarni sindrom *(syndroma vertebrobasilare)* odnosi na iritaciju vaskularnih struktura u vertebrobazilarnom slivu.[37,50]

Cervikalni sindrom je naziv za širok spektar simptoma u području vratne kralježnice. On u podlozi može imati istezanje i napetost, tj. mišićni spazam, ali često nastaje i uslijed kompresije i iritacije spinalnih korjenova i krvnih žila u vratu, što dovodi do osjetnih, motoričkih i vaskularnih poremećaja. Bolesnici se najčešće žale na bolove u vratu i ramenima, ponekad i u gornjem dijelu leđa, koji mogu nastupiti postupno ili naglo nakon nepovoljnog položaja ili nekontroliranog pokreta vrata. Bol kod cervikalnog sindroma može biti oštra ili tupa, karakteristično je najjača u medijalnoj liniji vratne kralježnice (stražnji dio vrata) s mogućim širenjem među lopatice, prema ramenima i u prednji dio prsnog koša, a udružena je s napetosti mišića vrata i ramena (povišen tonus paravertebralnih mišića), ograničenom pokretljivosti vrata te antalgičnim polo-



A) Kosi rendgenogram na kojem se vidi položaj spinalne igle s vrhom u sredini stražnjeg dijela neuralnog foramena C7 kako bi se izbjeglo oštećenje spinalnog živca ili a. vertebralis / Latero-lateral X-ray with top of spinal syringe position in the middle of rear C7 neural foramen so spinal nerve or a. vertebralis damage will be avoided. B) AP-rendgenogram na kojem se vidi položaj spinalne igle s vrhom u neuralnom foramenu C7 / AP X-ray with top of spinal syringe position in rear C7 neural foramen. C) Postkontrastni lateralni rendgenogram koji prikazuje raspodjelu kontrastnog sredstva u foramenu i duž živca / Postcontrast lateral X-ray which shows contrast distribution in foramen and along nerve. D) Postkontrastni AP-rendgenogram koji prikazuje širenje kontrastnog sredstva prema kranijalno i kaudalno u spinalnom kanalu te uzduž spinalnog živca C7 / Postcontrast AP X-ray which shows contrast distribution toward cranial and caudal direction in spinal canal and along C7 spinal nerve.

Slika 1. Dijagnostička minimalno invazivna procedura: anesteziranje spinalnog živca C7
Figure 1. Diagnostic minimally invasive procedure: Anesthetic block of C7 spinal nerve

žajem vrata. Ako dominira miofascijalni bolni sindrom, karakteristično je postojanje tzv. okidačkih (engl. *trigger*) točaka, mjesta najjače bolnosti, koje mogu biti aktivne (spontano stvaraju bol) ili latentne (bole samo na pritisak).

Vratobolja može biti ograničena samo na kralježnicu i područje oko kralježnice, a može se i širiti u okolna područja (npr. radikulopatija kod cervikobrahijalnog ili cervikocefalnog sindroma).[51]

Cervikocefalni sindrom najčešće nastaje kao posljedica iritacije ili kompresije spinalnih korjenova C1-C3. Osnovni simptom je glavobolja različitog karaktera i intenziteta (cervikogena glavobolja), koja se pogoršava pokretima u vratu ili neprirodnim položajem glave. Glavobolja je uglavnom lokalizirana u potiljku s tendencijom širenja prema ramenima, frontalnoj, orbitalnoj ili aurikularnoj regiji. Može biti praćena orofacijalnom boli, šumom u ušima, smetnjama ravnoteže, nesigurnosti pri stajanju i hodanju, zamagljenim vidom, dvoslikama, mučninom i povraćanjem.[47]

Cervikobrahijalni sindrom odnosi se na skupinu simptoma i znakova (bol, smetnje osjeta, slabost mišića) koji se udruženo pojavljuju u području vrata i duž ruke. Posljedica su iritacije/kompresije spinalnih korjenova C4-C8. Najčešće (u više od polovice bolesnika) zahvaćen je spinalni korijen C7, a drugi je po učestalosti zahvaćenosti spinalni korijen C6 (u oko 35% bolesnika).[10] Osnovni simptom je bol koja se širi kroz ruku i pojačava pri istezanju i palpaciji brahijalnog pleksusa. Kod protruzije i.v. diska u segmentima CVI/CVII, CV/CVI i CIV/CV, osim nociceptivne, lokalne boli u području stražnje strane vrata, praćene s napetosti mišića u vratu i ramenu, javlja se radikulopatska bol s obilježjima neuropatske boli (sijevajuća bol, žareća bol, bol poput prolaska električne struje), koja se širi iz vrata u ramena i ruke. Bol je obično praćena senzornim poremećajima (hipestezijama, parestezijama, disestezijama) u zahvaćenim dermatomima, mogu biti oslabljeni vlastiti refleksi, dok je motorika uglavnom očuvana, iako se ponekad nađe smanjenje grube mišićne snage ruku, a rjeđe i vidljiva mišićna hipotrofija/atrofija (najčešće malih mišića šake – tenara i hipotenara).[37] Specifični znakovi i simptomi iritacije/pritiska na pojedine korjenove spinalnih živaca C5-C8 prikazani su u tablici 1.

Iako klasično osjetni simptomi prate dermatomsku distribuciju, to u praksi nije tako, a najvjerojatniji razlog je preklapanje dermatoma, dok ponekad širenje simptoma ide miotomskom distribucijom u kojoj također postoji preklapanje.[53,56] I u bolesnika s izvorištem boli u zigoapofizealnim zglobovima ili mišićima bol se ponekad može širiti u ruke, ali je obrazac širenja takve boli varijabilan, ne slijedi dermatomsku raspodjelu te nema obilježja neuropatske boli.[57–59]

Ponekad, iako vrlo rijetko, zbog pritiska na autonomna vlakna vratnog dijela s posljedičnim unilateralnim prekidom simpatičke inervacije oka može nastati Hornerov sindrom, karakteriziran miozom, enoftalmusom, djelomičnom (parcijalnom) ptozom očnog kapka te anhidrozom.[37,60,61]

Ako se radi o akutnoj, npr. trzajnoj ozljedi vrata, treba napomenuti da se bol javlja odmah nakon ozljede, dok se ostali simptomi mogu javiti s odmakom od 24 do 72 sata.

Jedno stanje koje se često zamjenjuje s radikularnim simptomima jest sindrom gornje torakalne aperture,

Tablica 1. Znakovi i simptomi cervikalne radikulopatije prema zahvaćenosti pojedinog korijena spinalnih živaca C5-C8. Kompilacija više izvora (ref. 52–55). Karakteristični znakovi su označeni podebljano.

Table 1 Signs and symptoms of cervical radiculopathy according to involved nerve spinal root. Compilation from various sources (ref. 52–55). Characteristic signs are bolded.

Korijen / Root	C5	C6	C7	C8
Bol / Pain	Vrat / Neck	Vrat / Neck	Vrat / Neck	Vrat / Neck
	Lopatica / Shoulder blade	Lopatica / Shoulder blade	Lopatica / Shoulder blade	
	Rame / Shoulder	Rame / Shoulder	Prsni koš / Chest	
		Radijalni dio podlaktice / Radial part of forearm		Medijalni dio podlaktice / Medial part of forearm
			Šaka / Hand	Šaka / Hand
Osjet / Sense	**Lopatica, lateralni dio ramena / Shoulder blade, lateral part of shoulder**			
	(prednji dio podlaktice) / (front part of forearm)	(lateralni dio ruke, podlaktica) / (lateral part of arm, forearm)		(medijalni dio podlaktice, šaka) / (medial part of forearm, hand)
		I. prst / 1st finger	(I. prst) / (1st finger)	
		(II. prst) / (2nd finger)	**II. prst / 2nd finger**	
			III. prst / 3rd finger	
			(IV. prst) / (4th finger)	**IV. prst / 4th finger**
				V. prst / 5th finger
			(dlan) / (palm)	(medijalni dio šake) / (medial part of hand)
Mišići – (inervirani) / Muscles (innervated)	M. deltoideus / Deltoid muscle			
	M. biceps brachii / Biceps brachii muscle	M. biceps brachii / Biceps brachii muscle		
	M. brachialis / Brachialis muscle	M. brachialis / Brachialis muscle		
		M. extensor carpi radialis longus i brevis / Extensor carpi radialis longus and brevis muscle	M. extensor carpi radialis longus i brevis / Extensor carpi radialis longus and brevis muscle	
			M. triceps brachii / Triceps brachii muscle	M. triceps brachii / Triceps brachii muscle
			M. flexor digitorum superficialis i profundus / Flexor digitorum superficialis and profundus muscle	
Motorika / Motorics	**Rame – abdukcija / Shoulder abduction**	(Rame – abdukcija) / (Shoulder abduction)		
	Lakat – fleksija / Elbow flexion	**Lakat – fleksija / Elbow flexion**		
			Lakat – ekstenzija / Elbow extension	**Lakat – ekstenzija / Elbow extension**
		(Podlaktica – supinacija) / (Forearm supination)		
		(Podlaktica – pronacija) / (Forearm pronation)	Podlaktica – pronacija / Forearm pronation	
		Ručni zglob – dorzalna fleksija / Radiocarpal joint – dorsal flection	**Ručni zglob – dorzalna fleksija / Radiocarpal joint – dorsal flection**	Ručni zglob – palmarna fleksija / Radiocarpal joint – palmar flection
			Prst – ekstenzija / Finger extension	**Prst, palac – ekstenzija / Digit, thumb extension**
				Prst, palac – fleksija / Digit, thumb flection
				Prst, palac – abdukcija / Digit, thumb abduction
				Prst, palac – adukcija / Digit, thumb adduction
Refleksi / Reflexes	(Biceps)	Biceps	Triceps / Triceps	
	(Brachioradialis)	Brachioradialis		

Tablica 2. Česti i rijetki uzroci vratobolje prema prisutnosti boli ograničene na vrat, s radikulopatijom/mijelopatijom ili objema (prema ref. 64).

Table 2. Common and rare causes of neck pain, radiculopathy/myelopathy or both (according to ref. 64).

	Samo vratobolja / Only neck pain	Vratobolja s radikulopatijom /mijelopatijom / Neck pain with radiculopathy /myelopathy	Samo simptomi radikulopatije /mijelopatije / Only radiculopathy /myelopathy symptoms	Napomena / Remark
Česti uzroci / Common causes				
Hernijacija i.v. diska / IV disc herniation	x	x	x	
Neuroforaminalna stenoza (zbog spondilolize, hernije i.v. diska ili oboje) / Neuroforaminal stenosis (due to spondylolisis, IV disc herniation or both)		x	x	
Stenoza spinalnog kanala (zbog spondiloze, veće centralne hernije i.v. diska, kalcifikacije ligamenta ili kombinacije) / Spinal canal stenosis (due to spondylosis, bigger central herniation of IV disc, ligament calcification or combination)		x	x	
Nespecifična bol (mehanička bol) nepoznatog uzroka (istegnuće mišića vrata, bol fasetnog zgloba i dr.) / Unspecified pain (mechanical pain) of unknown origin (neck muscles strain, facet joint pain etc.)	x			
Rijetki uzroci / Rare causes				
Maligni tumori / Malignant tumors	x	x	x	
Benigni tumori (npr. hemangiom, osteoid osteom, osteoblastom, osteohondrom, tumor divovskih stanica) / Benign tumors (e.g. hemangioma, osteoid osteoma, osteoblastoma, osteochondroma, giant cell tumor)		x	x	
Ozbiljne infekcije (npr. disciitis, osteomijelitis, epiduralni apsces, septički artritis, meningitis) / Serious infections (e.g. discitis, osteomyelitis, epidural abscess, septic arthritis, meningitis)	x	x	x	
Vaskularni uzroci (npr. promjene protoka vertebralne arterije, unutarnje karotidne arterije, aorte) / Vascular causes (e.g. flow changes of vertebral artery, internal carotid artery, aorta)	x	x	x	
Infarkt korijenskog živca (npr. vaskulitis) / Root infarct (e.g. vasculitis)		x	x	

Tablica 2. Nastavak
Table 2. Continued

	Samo vratobolja / Only neck pain	Vratobolja s radikulopatijom /mijelopatijom / Neck pain with radiculopathy /myelopathy	Samo simptomi radikulopatije /mijelopatije / Only radiculopathy /myelopathy symptoms	Napomena / Remark
Ozljeda: prijelom, avulzija korijena, ozljeda leđne moždine / Injury: fracture, root avulsion, spinal cord trauma	x	x	x	
Polimijalgija reumatika / temporalni arteritis / Polymyalgia rheumatica/temporal arteritis	x			Ukočenost bi trebala biti primarna. / Stiffness shoud be primary
Upalne artropatije (npr. reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis, psorijatični artritis, artropatije uzrokovane kristalima) / Inflammatory arthropathy (e.g. rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, crystalloid arthropathies)	x			Tipična je zahvaćenost više zglobova/ zglobnih regija (uključivo i aksijalni skelet) i postojanje simptoma upale. / Typically involvement of more joints/joint regions (inclusive axial skelet) and existence of inflammation symptoms.
Fibromijalgija / Fibromyalgia	x			Ne bi smjela biti samo vratobolja. / Should not be only neck pain.
Sinovijalna cista / Synovial cyst			x	
Tortikolis / Torticollis	x			Ne mora biti prisutna bol. / Pain is not mandatory.
Difuzna idiopatska skeletna hiperostoza (DISH) / Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis			x	Bolovi su manje izraženi, povišen rizik za cervikalne prijelome zbog minimalne traume, češći simptomi su ukočenost i disfagija. / Pain is less expressed, higher cervical fracture risk due to minimal trauma, common symptoms are stiffness and dysphagia.
Pagetova bolest / Paget disease			x	Lezije u području vratne kralježnice nađene su samo u 11% oboljelih. U grupi od 180 bolesnika nije zabilježena vratobolja, a samo 2 bolesnika su imala kompresiju leđne moždine. / Lesions in cervical spine are found in 11% of affected. In a cohort of 180 patients, no cervical pain was recorded, only 2 patients had spinal cord compression.
Sindrom gornje torakalne aperture / Superior thoracic aperture syndrome		x	x	
Bolesti ramena / Shoulder affection	x			
Multipla skleroza / Multiple sclerosis			x	
Amiotrofična lateralna skleroza, Guillain-Barréov sindrom, hidrocefalus normalnog tlaka / Amyotrophic lateral sclerosis, Guillain-Barré syndrome, hydrocephalus with normal pressure			x	

Tablica 2. Nastavak
Table 2. Continued

	Samo vratobolja / Only neck pain	Vratobolja s radikulopatijom /mijelopatijom / Neck pain with radiculopathy /myelopathy	Samo simptomi radikulopatije /mijelopatije / Only radiculopathy /myelopathy symptoms	Napomena / Remark
Nekompresivne radikulopatije (rijetke) / Non compressive radiculopathy (rare)				
Dijabetička monoradikulopatija / Diabetic monoradiculopathy			x	
Herpes zooster / Herpes zoster			x	
Tuberkuloza / Tuberculosis	x		x	
Sifilis / Syphilis			x	
Bruceloza / Brucellosis			x	
Citomegalovirus / Cytomegalovirus			x	
Lajmska bolest / Lyme disease			x	
Histiocitoza X / Histiocytosis X			x	
Sarkoidoza / Sarcoidosis			x	
Neuropatija vezana uz infekciju HIV-om / Neuropathy concerning HIV infection			x	

koji je u najvećem broju slučajeva (95%) neurološke, iako može biti vaskularne (arterijske ili venske) geneze. Najčešće se radi o jednostranom sindromu, češćem u žena, s vrhuncem javljanja u četvrtom desetljeću života, kojem u oko polovice slučajeva prethodi trauma ili naprezanje.[62]

Cervikalna mijelopatija karakterizirana je smanjenom motoričke snage, gubitkom osjeta, utrnulosti i slabosti mišića na ekstremitetima, uz povišen tonus mišića, povišene vlastite reflekse, što utječe na obrazac hoda pacijenta, probleme s pisanjem, hvatanjem i držanjem predmeta i slično, a u težim slučajevima prisutni su poremećaji kontrole mokraće i stolice (npr. inkontinencija, retencija).[63]

Diferencijalna dijagnoza odnosno etiologija vratobolje, uključujući vertebrogene sindrome, vrlo je raznolika, a korisno je znati u kojima se od njih javlja bol ograničena na vrat, bol povezana s radikularnim simptomima, simptomima mijelopatije ili obje. Oni mogu varirati od sasvim benignih pa do ozbiljnih problema koji zahtijevaju dodatne konzultacije, dijagnostičke i terapijske intervencije; obilje mogućih simptoma predstavlja značajan diferencijalno-dijagnostički problem.[50] Sumarni prikaz te simptomatologije u pojedinim češćim i rjeđim uzrocima vratobolje donosimo u tablici 2.

S obzirom na anatomsku bliskost, uz problematiku vratne kralježnice vezana je i simptomatologija sindroma stražnje lubanjske jame. Epizode vertebrobazilarne insuficijencije obično se javljaju tijekom mjeseci ili/i godina, a rjeđe naglo, češće nakon promjena položaja vrata i glave, osobito prilikom ekstenzije. Klinička slika, često praćena šumom u jednom ili u oba uha, može uključivati dvoslike, parestezije ili ispade osjeta u licu, vratu ili ekstremitetima, prolazne slabosti ekstremiteta, glavobolju u području zatiljka praćenu mučninom i povraćanjem, smetnje gutanja, pseudoanginozne bolove i druge vegetativne smetnje te simptome lokalnoga cervikalnog i/ili cervikobrahijalnog sindroma. U nekih bolesnika može doći do nagloga gubitka tonusa uz potpuno održanu svijest s naglim padom, tzv. *"drop"* atake. To su nagli i nenadani padovi koji se javljaju obično u starijih osoba, češće u žena, katkad pri ekstenziji odnosno retrofleksiji glave, bez gubitka svijesti, a posljedica su mehanički inducirane ishemije dijelova retikularnoga aktivacijskog sustava moždanog debla i posljedičnoga gubitka tonusa tjelesne muskulature.[37]

Potencijalna korisnost podjele bolesnika s vratoboljom prema određenim podgrupama uočena je prije tridesetak godina, kada je grupa *Quebec Task Force* predložila klasifikacijski sustav spinalne boli.[65] Radi se o dijagnostičkom alatu osmišljenom za slabinsku i vratnu kralješnicu koji sadrži 11 kategorija koje se temelje na trajanju boli, proširenosti iradirajuće boli, prisutnosti neuroloških znakova, dodatnim pretragama i odgovoru na terapiju.[65] Pokazano je da sastavnice ove klasifikacije (npr. stupanj iradirajuće boli i prisutnost neuroloških znakova) imaju prognostičke impli-

Tablica 3. Najčešći ozbiljni uzroci vratobolje, tzv. crvene zastave
Table 3 The most common serious causes of neck-pain, „red flags"

Iz anamneze / From medical history	Najvjerojatniji uzrok / Most likely cause
Traumatski događaji, posebice ukoliko su vezani uz dugotrajnu terapiju steroidima ili osteoporozu / Trauma event especially connected with prolonged steroid use or osteoporosis	Prijelom / Fracture
Karcinom, neobjašnjivi gubitak na tjelesnoj težini, izostanak poboljšanja nakon jednog mjeseca terapije, palpirane cervikalne i paracervikalne tvorbe / Carcinoma, undefined body mass loss, lack of improvement after a month of therapy, palpable cervical or paracervical masses	Primarni ili metastazirani tumori / Primary or metastatic tumor
Recentna infekcija, ovisnost, HIV +, imunosupresivi, perzistentna groznica / Recent infection, drug abuse, HIV+, immunosuppressive therapy, persistent fever	Infekcija (npr. cervikalnog diska) / Infection (e.g. cervical disc)
Vratobolja koja se širi gornjim i donjim ekstremitetima uz izražene promjene osjeta i motorike; inkontinencija/retencija mokraće/stolice, otežano hodanje / Neck pain that expands through upper and lower extremities with extensive sense and motoric changes, incontinence/retention of urine/stool, walking difficulty	Cervikalna mijelopatija / Cervical myelopathy
Kronična „upalna" vratobolja, najčešće udružena sa zglobnim, a ponekad i izvanzglobnim (sustavnim) promjenama / Chronic „inflammatory" neck pain, most commonly associated with joint and sometimes systemic changes	Sustavna / reumatska bolest, npr. reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis / Systemic/rheumatic disease e.g. rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis
Bol kojoj se ne može naći uzrok, a uz terapiju traje i nakon 4–6 tjedana, bol noću, bol povezana s pokretima, položajima/držanjem, bol trnastih nastavaka / Pain with no known cause, which is present despite therapy after 4-6 weeks, night pain, pain connected with movement, position/posture, spinous process pain	Prijelom, tumor, infekcija / Fracture, tumor, infection
Početak u dobi: > 20 godina ili > 65 godina / Beginning at age: > 20 years or > 65 years	Prijelom, tumor, infekcija / Fracture, tumor, infection

kacije u bolesnika s križoboljom.[66–68] U jednom longitudinalnom istraživanju bolesnika s kroničnom vratoboljom primjena navedene klasifikacije rezultirala je malim promjenama u ishodima pojedinih podgrupa bolesnika.[69] Stoga, zbog nedostatka čvrstih dokaza klasifikacija prema *Quebeck Task Force* zasad se ne može preporučiti u kliničkom radu za bolesnike s vratoboljom. Postoji nekoliko drugih klasifikacija bolesnika s vratoboljom.[2,70,71] Međutim, nijedna od njih nije se razvila do stupnja koji bi pružio snažne empirijske dokaze o boljim prognostičkim pokazateljima ili ishodima liječenja u bolesnika s vratoboljom. Jedna od klasifikacija jest i ona koja s obzirom na patološke promjene i ograničavanje u svakodnevnom funkcioniranju, a u svrhu procjene kliničkog stanja i vrste liječenja, bolesnike s vratoboljom klasificira u četiri stupnja. Prvi stupanj uključuje bol u vratu bez znakova velikih patoloških promjena uz minimalno ograničavanje dnevnih aktivnosti. Drugi stupanj uključuje bol u vratu bez znakova velikih patoloških promjena, uz ograničavanje u dnevnim aktivnostima. Treći je stupanj bol u vratu udružena s neurološkim simptomima ili znakovima (radikulopatija), a četvrti stupanj bol u vratu praćena velikim patološkim promjenama (prijelomom, neoplazmom, infekcijom ili mijelopatijom).[37,72]

Klinički pristup bolesniku s vratoboljom

Čimbenici rizika i etiopatogeneza vratobolje su različiti, a često je u istog bolesnika prisutno više čimbenika koji doprinose nastanku, razvoju i težini stanja. Na neke od njih ne možemo utjecati (npr. dob, spol, prethodne ozljede), a neki su modifibilni (npr. postura prilikom radnog procesa, psihosocijalni čimbenici). Stoga, glavna pitanja na koja kliničar mora odgovoriti u pristupu bolesniku s vratoboljom jesu: 1. Je li vratobolja uzrokovana ozbiljnom bolesti/stanjem? 2. Koji su čimbenici rizika/uzroci vratobolje? i 3. Kakva je prognoza? U tome ključnu ulogu imaju anamneza i klinički status. Iako se ponekad na temelju anamneze i kliničkog statusa ne može utvrditi točan uzrok vratobolje, prvenstveno zbog daljnjeg pristupa, odnosno ocjene prognoze korisno je bolesnika svrstati u neku od kategorija: nespecifična vratobolja, vratobolja povezana sa specifičnim uzrocima (npr. hernija i.v. diska ili neka druga strukturna promjena), vratobolja zbog sistemskog uzroka (npr. upalna reumatska bolest) ili vratobolja zbog patoloških promjena na visceralnim organima (npr. na plućima, srcu, jetri).[63]

Anamneza

Informacije koje bi bilo dobro dobiti od bolesnika s vratoboljom primarno uključuju: čimbenike rizika (npr. ergonomski uvjeti na poslu, aktivnosti svakodnevnog života, prethodne traume), obilježja i trajanje boli (npr. način početka, jačina, lokalizacija) te ostale simptome (npr. osjećaj trnjenja, smanjeni osjet, mišićna slabost, glavobolja, vrtoglavica, poremećaji vida). Bol (i popratni simptomi) mogu biti akutni (do 6 tjedna), subakutni (između 6–12 tjedana) te kronični

(dulje od 12 tjedana). Kada ocjenjujemo bol kao dominantni simptom, najčešće se određuje njezina glavna dimenzija, jačina. Pri tome možemo koristiti različite ljestvice, npr. vizualnu analognu ljestvicu (engl. *visual analogue scale*, skr. VAS), numeričke ljestvice (npr. 0–10) te gradacijske verbalne ljestvice (npr. bez boli, blaga, umjerena, jaka i vrlo jaka bol) ili složene multidimenzionalne upitnike (npr. *Brief Pain Inventory*, *McGill Pain Questionnaire*).[74] Korisno je i vođenje dnevnika boli u koji bolesnik konsekutivno upisuje jačinu i druga obilježja boli tijekom dana (i noći). Kod sumnje na neuropatsku sastavnicu boli preporučuje se upotrijebiti neki od upitnika koji su osmišljeni i validirani u tu svrhu, a u cilju razlikovanja neuropatske od nociceptivne ili mehaničke boli među njima su dva najčešće korištena: upitnik *painDETECT* i ljestvica boli S-LANSS (*Self-report Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*).[75,76] Ako je izvorište boli u zigoapofizealnim zglobovima, bolesnici će često navesti i jutarnju ukočenost.

Posebnu pažnju treba obratiti na ozbiljne uzroke koje svrstavamo u tzv. crvene zastave i koji zahtijevaju odgovarajuću i promptnu evaluaciju (tablica 3).[37]

U bolesnika s kroničnom vratoboljom anamneza bi se trebala proširiti na psihosocijalne čimbenike/obilježja (npr. anksioznost, depresija, disfunkcionalne misli, katastrofiranje, kineziofobija, loša strategija nošenja, patološka dinamika obiteljskih i drugih interpersonalnih odnosa, pogoršanje drugih okolinskih i kontekstualnih prilika).[37,50]

Klinički pregled

Inspekcija (s prednje, stražnje i lateralnih strana) ima dobru reproducibilnost između ispitivača glede razlikovanja zdravih osoba prema onima s vratoboljom ili radikulopatijom.[77] Kod palpacije su od posebnog značenja bolne i "okidačke" točke uz dobru reproducibilnost između ispitivača, koja se poboljšava primjenom algometra.[77,78] Ocjena snage mišića je važna kako u cilju evaluacije statusa bolesnika, tako i zbog planiranja liječenja/rehabilitacije, a reproducibilnost ocjene snage mišića vrata i gornjih ekstremiteta između ispitivača također je dobra.[79,80]

U bolesnika s vratoboljom potrebno je učiniti mjerenje opsega pokreta (inklinacija, reklinacija, laterofleksija, rotacije), a reproducibilnost takvog mjerenja relativno je dobra ako to radi iskusni kliničar, s razlikama kod ponavljanog mjerenja od strane istog ispitivača od 10° i razlikama između ispitivača od 20°.[80–82] U svrhu što točnijeg mjerenja opsega pokreta u kliničkom radu se mogu koristiti različiti instrumenti, a s obzirom na njihova klinimetrijska obilježja i praktičnost preporučuje se koristiti jednostruki inklinometar ili klinički vratni goniometar (engl. *cervical range of motion instrument*, skr. CROM).[83]

U bolesnika u kojih postoji sumnja na neurološke znakove obvezno treba obratiti pažnju na trofiku te ispitati snagu, taktilni osjet i duboke vlastite reflekse. Pravu neurološku slabost treba razlikovati od slabosti koja je uzrokovana boli. U bolesnika s oštećenjem živaca može se naći slabost mišića i/ili hipotrofija/atrofija, ali mora se imati na umu da i oko 10% asimptomatskih osoba može imati odsutne ili asimetrične reflekse. Glede osjetnih poremećaja, hipersenzitivnost na lagane dodire pouzdaniji je znak od smanjene osjetljivosti u pojedinim dermatomima glede zahvaćenosti korjenova spinalnih živaca. U bolesnika u kojih se sumnja na simuliranje ispitivanje refleksa može biti najvažniji objektivni klinički alat.[36] U bolesnika sa sumnjom na mijelopatiju pregled treba proširiti na donje ekstremitete, balans i hod.[80,84] Kada govorimo o neurološkom pregledu važno je napomenuti da njegova pouzdanost između ispitivača ima umjerenu snagu, s *kappa* vrijednostima između 0,4 i 0,64.[85]

U kliničkom pregledu provokacija boli nam može ukazati na izvorište boli, ali se mora imati na umu da je njihova specifičnost uglavnom niska. Tako se na primjer radikularna bol, bol kod foraminalne stenoze ili bol iz zigoapofizealnog zgloba pogoršava kod ipsilateralne rotacije i laterofleksije, dok se bol smanjuje abdukcijom ruke ipsilateralne strane; diskogena bol se pogoršava kod inklinacije, miofascijalna bol kod kontralateralne rotacije, a bol kod stenoze spinalnog kanala kod reklinacije.[86,87]

Više je kliničkih testova predloženo za identifikaciju sindroma gornje torakalne aperture, kao što su na primjer stres-test podignute ruke, Adsonov test ili palpatorna bolnost u području skalenskog trokuta ili na inserciju *m. pectoralis minora*, ali nijedan nema visoku specifičnost.[62]

Među specifičnim provokacijskim kliničkim testovima kod cervikobrahijalnog sindroma posebno se ističe Spurlingov test za izazivanje simptoma cervikalne radikulopatije. Iako je opisano nekoliko verzija navedenog testa, njegova inačica kojom se najpouzdanije izazivaju simptomi u ruci uključuje reklinaciju i lateralnu fleksiju u vratu, uz aksijalnu kompresiju.[88] Osjetljivost Spurlingovog testa je 0,50, a specifičnost 0,85–0,95 pa se može preporučiti u kliničkoj praksi. Ostali klinički testovi koji se mogu preporučiti i upućuju na cervikalnu radikulopatiju jesu test trakcije/cervikalne distrakcije (osjetljivost 0,4–0,5; specifičnost 0,9) i Valsalvin manevar (osjetljivost 0,22; specifičnost 0,94), dok ga negativan neurodinamički test može isključiti (osjetljivost 0,17–0,78; specifičnost 0,72–0,83).[86,89,90] Test cervikalne trakcije izvodi se tako da se bolesniku koji je u ležećem položaju na leđima obuhvati dio ispod donje čeljusti i nježno učini trakcija vrata, što bi trebalo smanjiti simptome.[90,91] Valsalvin manevar je provokacijski test kojim se izaziva bol

kod zadržavanja daha 3 sekunde i istovremenog napinjanja.[89,91]

Među kliničkim testovima za cervikogenu glavobolju najbolje performanse ima test cervikalne fleksije i rotacije (engl. *cervical flexion-rotation test*, skr. CFRT), s osjetljivosti 0,70 i specifičnosti 0,91.[92] Test se izvodi na takav način da u bolesnika koji leži na leđima ispitivač maksimalno pasivno inklinira vrat i potom ga rotira ulijevo i udesno, a pozitivnim se smatra ograničenje u opsegu pokreta rotacije s graničnom vrijednosti od 32° ili smanjenje vizualno ocijenjenog opsega za 10° sa svake strane.[93–95]

U bolesnika s mijelopatijom pozitivni mogu biti: Lhermittéov znak – osjećaj poput prolaska električne struje niz kralježnicu ili u ruke kod pasivne inklinacije vrata (osjetljivost < 0,2, specifičnost > 0,9), Hoffmanov znak – fleksija-adukcija I. i II. prsta uzrokovana naglom fleksijom distalne falange III. i IV. prsta (osjetljivost 0,5–0,8; specifičnost 0,78), Babinskijev znak – dorzifleksija nožnog palca i ponekad dorzifleksija i abdukcija ostalih nožnih prstiju kod uzdužne stimulacije tabana oštrim predmetom (osjetljivost 0,1–0,75, specifičnost > 0,9), a karakteristično se nađu hiperrefleksija i klonus.[96]

Iako sveukupno postoji blaži, a u nekim slučajevima i umjereni stupanj varijabilnosti i nekoherentnosti u anamnezi i kliničkom statusu u odnosu na etiopatogenezu i stupanj težine pa i prognoze vratobolje, svi panelisti radne skupine suglasni su s preporukom stupnja A da su detaljna anamneza i klinički status temelj koji se mora napraviti u svih bolesnika s vratoboljom.

Složeni upitnici

Osim za ocjenu boli, u cilju određivanja prvenstveno funkcionalnog statusa bolesnika s vratoboljom mogu se primijeniti generički upitnici (npr. *Short-Form 36* ili *EuroQol-5D*) ili upitnici osmišljeni upravo za bolesnike s vratoboljom. Koriste se u cilju kvantifikacije stupnja onesposobljenosti, utvrđivanja percepcije bolesti, psihofunkcionalnog funkcioniranja, identifikacije najboljega terapijskog pristupa i/ili monitoriranja razvoja bolesti tijekom vremena (uključivo i učinka terapije). Postoji nekoliko specifičnih upitnika za vratobolju, a s obzirom na metodološka obilježja među njima se izdvajaju *Neck Disability Index* (NDI) i *Patient-Specific Functional Scale* (PSFS).[37] Zbog pouzdanosti i dobrih psihometrijskih osobina u ocjeni bolesnika s vratoboljom može se preporučiti upitnik *Neck Disability Index*.[97,98] Radi se o validiranom multidimenzionalnom upitniku samoocjenjivanja koji je istražen i primjenjivan u različitim stanjima vratobolje te je preveden na mnoge jezike.[99]

Kako dijagnostika i liječenje bolesnika s vratoboljom zahtijevaju kompleksan timski multidisciplinarni biopsihosocijalni pristup, preporučljivo je i u svakodnevnoj praksi koristiti probirne instrumente, a bolesnike koji na probirnim instrumentima zadovoljavaju kriterije za depresivni ili anksiozni poremećaj treba uputiti na dijagnostički psihijatrijski pregled. Do sada je više instrumenata korišteno za probir pacijenata s boli u leđima i u vratu. U tu svrhu mogu se između ostalih preporučiti *Patient Health Questionnaire* verzije 9 i 15, *Generalised Anxiety Disorder-7* te *Hospital Anxiety and Depresion Scale*, koji su validirani i na hrvatskoj populaciji.[49,100,101]

Članovi radne grupe mišljenja su da se zbog svojih obilježja upitnici (generički, a napose specifični) trebaju koristiti ne samo u kliničkim ispitivanjima, već i u svakodnevnom kliničkom radu, sa snagom preporuke A.

Laboratorijska dijagnostika

U bolesnika s najčešćim oblicima vratobolje laboratorijska dijagnostika nema značenje pa se stoga ne preporučuje u dijagnostičkoj obradi bolesnika s vratoboljom, a bez znakova „crvenih zastava". Međutim, u slučaju sumnje da je u podlozi vratobolje sistemska neinfekcijska upala, infekcija ili tumor, laboratorijska dijagnostika može biti od velike pomoći.[102,103] Dakle, u većine bolesnika s vratoboljom dodatna dijagnostička laboratorijska obrada nije potrebna, a razumna primjena laboratorijske dijagnostike poboljšava dijagnostiku i sveukupnu zdravstvenu skrb za neke bolesnike s vratoboljom. Radna skupina smatra da je vrijednost primjene laboratorijske dijagnostike u velike većine bolesnika s vratoboljom, a s obzirom na dominantno degenerativnu etiopatogenezu mala te su sveukupno za istu dali preporuku C, uz napomenu da ipak ona može biti ključna kod određenih patoloških stanja.

Slikovna dijagnostika

Slikovna dijagnostika se ne bi trebala rutinski primjenjivati u bolesnika s vratoboljom, već samo kod opravdane kliničke indikacije. Nativna radiografija u standardnim projekcijama (eventualno dopunjena funkcionalnim slikama i/ili kosim projekcijama) preporučuje se kod sumnje na specifične uzroke vratobolje te ako se bol značajno ne smanjuje nakon jednog mjeseca liječenja. Mora se imati na umu da promjene zakrivljenosti kralježnice ili suženje i.v. prostora značajno ne koreliraju sa simptomima.[36] U bolesnika koji imaju neurološke simptome, prvenstveno simptome kompresije, najčešće se koriste kompjuterizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR). Iako se obje metode koriste u dijagnozi pritiska na korjenove živaca i korisne su u određivanju razine radikularne boli, među njima postoje određene razlike. Naime, CT s dobrom rezolucijom detektira prvenstveno koštane promjene pa tako na primjer ima dobru reproducibilnost za dijagnostiku stenoze spinalnog ka-

nala.[104] MR je najosjetljivija metoda za detekciju promjena na mekim tkivima, uključujući i.v. diskove.[105] Međutim, treba imati na umu da je stopa abnormalnih nalaza u asimptomatskih osoba relativno visoka i kreće se između 60% u osoba u četrdesetim godinama života do više od 80% u osoba starijih od 60 godina.[106,107] Sustavni pregled literature populacijski temeljenih istraživanja pokazao je da čak 80–90% osoba u dobi od 50 godina ima barem neke elemente degeneracije i.v. diska na MR-u.[108] Stoga, MR treba koristiti u cilju isključenja tzv. crvenih zastava u bolesnika s progresivnim neurološkim deficitom te u onih bolesnika u kojih dolaze u obzir intervencijske ili kirurške procedure.

Blanpied i sur. u recentnoj reviziji kliničkih praktičnih smjernica povezanih s Međunarodnom klasifikacijom nesposobnosti i zdravlja predlažu primjenu slikovnih metoda prema potkategorijama bolesnika s vratoboljom, o čemu će biti više riječi u daljnjem tekstu.[85] Prema toj podjeli u bolesnika s vratoboljom i s deficitom pokretljivosti i odsutnosti znakova i simptoma koji upućuju na tzv. crvene zastave nije indicirana nikakva slikovna dijagnostika. U bolesnika s vratoboljom i iradirajućom boli koji imaju normalan nativni radiogram, a prisutne neurološke simptome i znakove, treba učiniti MR koji uključuje kraniocervikalni prijelaz i gornju torakalnu regiju, a u slučaju kontraindikacije za MR preporučuje se CT mijelografija s multiplanarnom rekonstrukcijom. U bolesnika s perzistirajućom radikulopatijom ili progresivnom mijelopatijom MR je uobičajeno preferabilna metoda, s tim da se u slučaju sumnje na onkološku bolest, infekciju, neinfektivnu upalu ili vaskularne uzroke koristi kontrast s gadolinijem.

U slučaju traumatske mijelopatije prioritet je odrediti mehaničku stabilnost kralježnice. Kod koštane ili ligamentarne ozljede CT je superiorniji u odnosu na nativni radiogram, dok se MR primjenjuje kod predoperativnog planiranja i u slučajevima kada se ozljeda ne može objasniti koštanim promjenama. U bolesnika koji imaju vratobolju s poremećenom koordinacijom pokreta (uključivo i trzajnu ozljedu vrata) slikovne metode često ne pokazuju nikakve strukturne promjene. Iako se MR-om mogu dobro vizualizirati ligamentarne strukture gornjeg dijela vratne kralježnice, malo je dokaza da bi se MR alarnih i transverzalnog ligamenta trebala rutinski koristiti u bolesnika s trzajnom ozljedom vrata. Postoje dokazi o vrijednosti MR-a u muskularnoj morfologiji, ali je potrebno više kvalitetnih istraživanja za identifikaciju potencijalnih uzroka i utjecaja na tijek oporavka.

Degenerativne promjene su vrlo česte na nativnim radiogramima pa je od osobite kliničke važnosti odrediti postupnik za primjenu slikovnih metoda u tih bolesnika. Prema Američkom društvu radiologa, čije preporuke podupiremo, u bolesnika koji imaju degenerativne promjene u vratnom segmentu kralješnice preporuke su sljedeće[109]:

A) u bolesnika s degenerativnim promjenama na nativnom radiogramu koji nemaju neurološki deficit, a imaju trajnu bol koja ne prolazi uz konzervativnu terapiju:

- MR bez intraartikularne aplikacije kontrastnog sredstva
- CT vratne kralješnice bez intravenske aplikacije kontrastnog sredstva – nakon konzervativne terapije i u slučaju da je MR kontraindiciran
- CT mijelografija – za bolesnike u kojih postoji razlika između kliničkog i radiološkog nalaza kao dio predoperativne pretrage
- scintigrafija – s ciljem ranog otkrivanja patologije kod nejasnih kliničkih simptoma, a može uputiti na odgovarajuće promjene segmenta prije CT pregleda
- provokacijska diskografija – za dijagnostiku glavnoga generatora boli
- epiduralne steroidne infiltracije (ESI) mogu se jednako tako koristiti za određivanje glavnoga generatora boli, ali one imaju i terapeutsku vrijednost.

B) u bolesnika s degenerativnim promjenama na nativnom radiogramu koji imaju neurološki deficit:

- MR bez intraartikularne aplikacije kontrastnog sredstva
- CT uz intravensku aplikaciju kontrastnog sredstva za bolesnike kod kojih postoji kontraindikacija za MR
- CT-mijelografija za bolesnike kod kojih postoji kontraindikacija za MR, kao dio predoperativne obrade
- funkcijski MR – kod izražene stenoze spinalnog kanala, formiranih masivnih spondilofita, cervikalne mijelomalacije.

Epiduralne steroidne infiltracije (ESI) mogu se koristiti za određivanje glavnoga generatora boli, ali tek nakon pretrage MR-om ili CT-om.

Scintigrafija – s ciljem ranog otkrivanja patologije kod nejasnih kliničkih simptoma.[109]

Zaključno, radna grupa smatra da je radiološka dijagnostika vrlo vrijedan alat u identificiranju etiopatogeneze i težine strukturnih promjena vratne kralježnice, uz razinu preporuke A, ali samo ako se pridržavamo odgovarajućih indikacija.

Elektromioneurografska obrada

U bolesnika s vratoboljom koji imaju neurološka oštećenja, prvenstveno radikulopatiju, koriste se metode elektroneurofiziologije. Povjerenstvo Američke akademije neuroloških znanosti (AANEM) ocjenjuje da je senzitivnost elektromioneurografske obrade u

dijagnostici cervikalnih radikulopatija približno 50–71%.[110] Uz elektromiografiju gornjih ekstremiteta i ramenog obruča, standardno se izvode i mjerenja maksimalnih motornih i senzornih brzina provođenja, kao i refleksološka ispitivanja F-vala i H-refleksa, što povećava i senzitivnost i specifičnost dijagnostičkog postupka. Kod sumnje na oštećenja cervikalne medule primjenjuje se ispitivanje somatosenzornih i motornih potencijala kore mozga.

Elektromiografska obrada je ključna u dokumentiranju akutne i kronične mišićne denervacije povezane s radikulopatijom. Može se provesti pomoću standardnih koncentričnih iglenih elektroda ili površinskom elektrodom, uz poštivanje poznatih ograničenja. Kod obiju vrsta ispitivanja to je moguće učiniti koristeći kvalitativnu, subjektivnu procjenu ispitivača ili kvantitativne metode uz objektivizaciju parametara bioelektričkog signala, kao što su amplituda, trajanje, vrijeme rasta, broj faza i drugo. Iglena elektromioneurografija je uvijek abnormalna u bolesnika s motornim deficitom, a vrlo rijetko je abnormalna u klinički asimptomatskim miotomima. U 65–85% bolesnika postoji dobra korelacija između radioloških i elektrofizioloških ispitivanja (specifičnost).[110] Dakle, čini se da ispitivanje pomoću iglenog EMG-a ima umjerenu senzitivnost i visoku specifičnost kod postavljanja dijagnoze cervikalne radikulopatije. Ukoliko su nalazi elektrofiziološke obrade konzistentni s dijagnozom cervikalne radikulopatije, potrebno je definirati specifične spinalne korjenove na kojima su vidljivi znakovi oštećenja te procijeniti težinu i trajanje oštećenja.[111]

Algoritam elektromiografskog ispitivanja gornjih ekstremiteta zamišljen je tako da budu zastupljeni mišići inervirani od svih korjenova u segmentima C5-Th1, na takav način da se uvijek ispituju po dva mišića inervirana od istih korjenova, ali od različitih živaca. Tako se već na temelju distribucije promjena s velikom vjerojatnošću može utvrditi jesu li promjene radikulopatske, polineuropatske ili mononeuropatske. Prema standardnom algoritmu za gornje ekstremitete najčešće se ispituju *m. deltoideus*, *m. biceps brachii*, *m. triceps brachii*, *m. brachioradialis*, *m. extensor digitorum communis*, *m. opponens pollicis* i *m. abductor digiti minimi*.[111] Kod sumnje na miopatije ili proksimalne neuropatije dodaju se obično *m. trapezius* i/ili *supraspinatus*.[112] U svrhu boljeg ograničavanja područja oštećenja mogu se ispitati i cervikalni paravertebralni mišići.

U okviru neurografske obrade standardno se ispituju *n. medianus* i *n. ulnaris*, u motornom i senzornom segmentu, rjeđe *n. radialis*, a još rjeđe, ovisno o indikacijama, *n. axillaris*, *n. musculocutaneus* i cervikalne grane *n. accessoriusa*.[112] Značaj neurografske obrade primarno leži u diferenciranju radikulopatskih od neuropatskih oštećenja i kanalikularnih sindroma, a ako ne sumnjamo na njih, neurografska obrada nije potrebna. Ispitivanja somatosenzornih i/ili motornih evociranih potencijala živca medianusa i/ili ulnarisa obično se primjenjuju ukoliko postoje poteškoće u razlikovanju medulopatskih oštećenja (prednji rog, dorzalne kolumne) od oštećenja korjenova ili pleksusa.

Smjernice za provođenje elektromioneurografske obrade kod vratobolje prvi put je donijelo Američko neurofiziološko društvo (*American Association of Electrodiagnostic Medicine*, AANEM) 1999. godine, a obnovljene su i potvrđene 2015. godine.[110,113] Za njih postoji konsenzus, kako glede procedure tako i glede opravdanosti primjene navedenih pretraga pa ih se svakako može preporučiti. Ovisno o snazi te na temelju kvalitete i konzistentnosti nalaza dosadašnjih ispitivanja, definirane su kao smjernice ili opcije, a uzete su u obzir i eventualne komplikacije, korist i troškovi.[114]

Preporuke AANEM-a su sljedeće:

1. smjernica

Iglena elektromioneurografija barem jednog mišića inerviranog od strane spinalnih korjenova C5, C6, C7, C8 i Th1 na simptomatskoj strani, koju provodi u tu svrhu posebno educiran liječnik.

Potrebno je ispitati i cervikalne paraspinalne mišiće na jednoj ili više razina, u skladu s kliničkom prezentacijom simptoma (osim kod pacijenata s prethodno izvršenom cervikalnom laminektomijom stražnjim pristupom).

Ako se klinički posumnja na specifičan korijen ili se uoče abnormalnosti na inicijalnom EMG-ispitivanju, daljnje ispitivanje provodi se po slijedećem postupku:

Ispitivanje jednog ili dvaju dodatnih mišića inerviranih od strane istog korijena za koji se sumnja da je oštećen, ali od strane drugoga perifernog živca.

Demonstracija normalnog nalaza iznad i ispod oštećenog korijena.

2. smjernica

Ispitivanje brzina provođenja na barem jednom motornom i jednom senzornom živcu na klinički zahvaćenom ekstremitetu, u svrhu isključivanja kanalikularnih sindroma i polineuropatije.

Ako simptomi sugeriraju sindrom karpalnog kanala ili uklještenje ulnarnog živca, potrebno je provesti mjerenje i senzornih i motornih brzina provođenja na ovim živcima.

Ako su jedna ili više brzina provođenja abnormalne ili su kliničke karakteristike suspektne na polineuropatiju, daljnja evaluacija može zahtijevati uključenje još mjerenja brzina provođenja na drugim živcima ipsi i kontralateralno, da se utvrdi distribucija (a djelomice i uzrok) abnormalnosti.

Opcije

3. opcija

Ukoliko je iglena elektromioneurografija abnormalna na zahvaćenoj strani, potrebno je ispitati još jedan

ili više kontralateralnih mišića u svrhu razlikovanja bilateralne radikulopatije od polineuropatije, bolesti motornih neurona ili bolesti spinalne medule i drugih neuromišićnih bolesti.

4. opcija

Izmjeriti latencije F-vala na živcu medianusu i/ili ulnarisu ako se sumnja na radikulopatiju C8-Th1. Usporediti sa suprotnom stranom ukoliko je neophodno.

5. opcija

Elektromiografija pri stimulaciji cervikalnih korjenova.

6. opcija

Ispitivanja H-refleksa na *m. flexor carpi radialis* kao pomoć pri razlučivanju patoloških promjena od strane cervikalnih korjenova C6 i C7.

Uzimajući u obzir obilježja metode, radna grupa je konsenzusom donijela mišljenje da je EMNG-obrada indicirana u nekih bolesnika s vratoboljom, na razini preporuke B.

Minimalno invazivne dijagnostičke procedure

Anesteziranje medijalnih ogranaka stražnje grane vratnih spinalnih živaca

Konvencionalne kliničke i neuroradiološke tehnike nisu u mogućnosti pouzdano dijagnosticirati fasetnu bol vratne kralješnice.[115] Dijagnostička blokada fasetnih ili zigoapofizealnih zglobova na vratnoj kralješnici obavlja se intraartikularnim anesteziranjem samih zglobova ili češće anesteziranjem medijalnih ogranaka stražnje grane spinalnih živaca koji su zaduženi za njihovu inervaciju.[116,117]

Kod cervikocefalnog sindroma obavlja se blokada trećega okcipitalnog živca koji je medijalni ogranak stražnje grane trećega cervikalnog spinalnog živca i nalazi se uz zglobnu čahuru CII/CIII.[118]

Pravovaljane informacije o izvorima boli dobivaju se korištenjem tzv. kontroliranih blokada, koje se izvode ili u obliku placebo-injekcija odnosno injekcija s fiziološkom otopinom ili korištenjem različitih vrsta lokalnih anestetika. Razlog za korištenje dijagnostičke blokade fasetnih zglobova temelji se na činjenici da su navedeni zglobovi sposobni uzrokovati bol jer su inervirani od strane malih živčanih završetaka stražnje grane vratnih spinalnih živaca. Svaki je zglob inerviran od dva susjedna medijalna ogranka stražnje spinalne grane spinalnog živca. Iako rijetke, među najčešće opisane komplikacije blokade fasetnih zglobova ubrajaju se krvarenje, punkcija duralne ovojnice, trauma medule, infekcije, intraarterijska ili intravenska aplikacija lijeka te kemijski meningitis. Razina dokaza za blokadu fasetnih zglobova vratne kralješnice iz dostupne medicinske literature jest I. [117,129]

Intraartikularno anesteziranje lateralnog atlanto-aksijalnog zgloba

Intraartikularno anesteziranje lateralnog atlanto-aksijalnog zgloba dijagnostička je minimalno invazivna procedura kojom se nastoji dokazati da je navedeni zglob uzrok cervikocefalnog sindroma, a preporučuje se ljudima kod kojih su kao uzrok glavobolje isključeni drugi uzroci među kojima su infekcije, tumori, vaskularne bolesti te neke metaboličke bolesti. Pozitivni rezultati intraartikularnog anesteziranja lateralnog atlanto-aksijalnog zgloba primijećeni su kod ljudi koji se primarno žale na zatiljnu glavobolju te bol u gornjem dijelu vrata, kod ljudi koji opisuju napetost u navedenoj regiji te napetost na palpaciju vrha transverzalnog nastavka CI kralješka te kod ljudi koji imaju bolne i ograničene rotacijske pokrete u segmentu CI i CII, a pri kojima dolazi do pogoršanja glavobolje.[120]

S obzirom na to da se navedena procedura ne koristi često u svakodnevnoj praksi, u relevantnoj medicinskoj literaturi nema podataka o razini dokaza te o stupnjevima preporuke za intraartikularno anesteziranje lateralnog atlanto-okcipitalnog zgloba. Vrijednost navedene procedure prvenstveno je u smislu dijagnostičke potvrde izvora bolova te posljedičnog preveniranja pogrješne terapije ili nepotrebnih dodatnih dijagnostičkih pretraga. Ovu bi proceduru, radi bliskog odnosa vertebralne arterije te potencijalno kobnih komplikacija, trebali izvoditi samo iskusni liječnici koji dobro poznaju tehniku izvođenja ove minimalno invazivne intervencije te anatomiju gornjih vratnih kralježaka. U literaturi također postoji nekoliko radova gdje je ljudima nakon pozitivne blokade učinjena artrodeza navedenog zgloba.

Stimulacijska diskografija na vratnoj kralježnici

Cilj je stimulacijske diskografije na vratnoj kralježnici identificirati bolan intervertebralni disk te prikazati unutarnji ustroj samoga intervertebralnog diska.[121] Upotrebom ove procedure jasno se može dokazati da je intervertebralni disk uzrok boli i u situacijama kada nema hernije samoga diska ili radikulitisa. Stimulacijska diskografija na vratnoj kralježnici indicirana je kod onih ljudi kod kojih se metodom eliminacije postavila sumnja da je intervertebralni disk uzrok vratobolje.

Rezultati se smatraju pozitivnim ako se tijekom stimulacije diska izazove konkordantna bol s intenzitetom od barem 7 na skali od 10 bodova, ako se pri prestanku stimulacije bol smanji barem za 70% te ako susjedna dva diska ne izazivaju bol pri aplikaciji malog volumena kontrasta koji se daje pod malim tlakom. Za razliku od slabinske kralježnice, prijenos tlaka kod stimulacije diska na vratnoj kralježnici moguć je na susjedne intervertebralne diskove, što uzrokuje više lažno pozitivnih rezultata. Upravo zbog ovoga razloga,

a u suprotnosti od slabinske kralježnice, ova se procedura u modernoj kliničkoj praksi pomalo napušta. Komplikacije ove procedure podrazumijevaju discitis, formaciju subduralnih, epiduralnih ili paravertebralnih apscesa, ozljedu kralježnične moždine te ozljedu krvnih žila.[122]

Na temelju kriterija kvalitete dokaza[117,119], razina dokaza za stimulacijsku diskografiju na vratnoj kralježnici iz dostupne medicinske literature jest III.

Anesteziranje spinalnih živaca na vratnoj kralježnici

Anesteziranje spinalnih živaca na vratnoj kralježnici označava minimalno invazivnu dijagnostičku proceduru tijekom koje se aplicira mala količina lokalnog, kratkodjelujućeg anestetika u neposrednu blizinu spinalnog živca s ciljem njegovog anesteziranja (slika 1).

Navedenim se postupkom kratkotrajno prekida provođenje bolnih impulsa kroz spinalni živac, nakon čega se promatra subjektivni odgovor bolesnika koji se bilježi u posebnom obrascu. Procedura se izvodi u slučajevima kada se neuroradiološkom obradom kod bolesnika s cervikobrahijalnim sindromom nađu multiple protruzije intervertebralnih diskova pa se ne može sa sigurnošću odrediti koja je od njih klinički značajna. Procedura se provodi i kod svih drugih stanja kada kliničkim pregledom ne možemo sa sigurnošću utvrditi koji spinalni živac uzrokuje tegobe. Pozitivnim odgovorom na ovu vrstu blokade smatra se potpuni prestanak boli u inervacijskom području anesteziranog živca ili njezino značajno (80%) smanjenje koje se podudara s vremenom trajanja učinka lokalnog anestetika. Ako se bol nije značajno smanjila ili nije potpuno prestala, zaključujemo da anesterizirani živac nije izvor bolova te se odlučujemo za blokadu susjednoga spinalnog živca. Jednako se čini i u slučaju kada je bol prestala na duži vremenski period koji se ne može objasniti kratkotrajnim djelovanjem lokalnog anestetika.

Sveukupno za minimalno invazivne dijagnostičke procedure radna skupina je konsenzusom donijela preporuku za primjenu navedenih metoda na razini B.

Zaključak

Prikazane su prve hrvatske smjernice, popraćene sveobuhvatnim narativnim pregledom za dijagnozu bolesnika s vratoboljom. Naglasak je stavljen na degenerativne promjene jer su one i najprevalentniji uzrok vratobolje. Ovaj dio koji se odnosi na dijagnostiku komplementaran je drugom dijelu rada istih autora, a odnosi se na liječenje vratobolje. Vjerujemo da ćemo ovim smjernicama koje se temelje na konsenzusu stručnjaka iz ovog područja pridonijeti boljoj skrbi za te bolesnike. Kao i svake druge smjernice, i ove će trebati ažurirati kada budemo imali nove spoznaje u ovom području.

LITERATURA

1. *Haldeman S, Carroll L, Cassidy JD.* Findings from the bone and joint decade 2000 to 2010 task force on neck pain and its associated disorders. J Occup Environ Med. 2010;52:424–7.
2. *Guzman J, Hurwitz EL, Carroll LJ, Haldeman S, Côté P, Carragee EJ i sur.* Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. A new conceptual model of neck pain: linking onset, course, and care: the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. Spine (Phila Pa 1976). 2008;33 (4 Suppl):S14–23.
3. *Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ.* Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. 1995 Dec;274(22):1800–4.
4. *Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B i sur.* Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. Am Fam Physician. 2004 Feb 1;69(3):548–56.
5. *Hoy DG, March L, Woolf A, Blyth F, Brooks P, Smith E i sur.* The global burden of neck pain: estimates from the global burden of disease 2010 study. Ann Rheum Dis 2014 Jul;73 (7):1309–15.
6. *Murray CJL, Atkinson C, Bhalla K, Birbeck G, Burnstein R, Chou D i sur.* The state of US health, 1990–2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. JAMA. 2013 Aug 14;310 (6):591–608.
7. *Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M i sur.* Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012 Dec 15;380(9859):2163–96.
8. *Hoy DG, Protani M, De R, Buchbinder R.* The epidemiology of neck pain. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010 Dec;24 (6):783–92.
9. *Hogg-Johnson S, van der Velde G, Carroll LJ, Holm LW, Cassidy JD, Guzman J i sur.* Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. The burden and determinants of neck pain in the general population: results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. Spine (Phila Pa 1976). 2008 Feb 15;33(4 Suppl):S39–51.
10. *Radhakrishnan K, Litchy WJ, O'Fallon WM, Kurland LT.* Epidemiology of cervical radiculopathy. A population-based study from Rochester, Minnesota, 1976 through 1990. Brain. 1994 Apr;117(Pt 2):325–35.
11. *Wu JC, Ko CC, Yen YS, Huang WC, Chen YC, Liu L i sur.* Epidemiology of cervical spondylotic myelopathy and its risk of causing spinal cord injury: a national cohort study. Neurosurg Focus. 2013 Jul;35(1):E10.
12. *Boogaarts HD, Bartels RH.* Prevalence of cervical spondylotic myelopathy. Eur Spine J. 2015 Apr;24 Suppl 2:139–41.
13. *Kelly JC, Groarke PJ, Butler JS, Poynton AR, O'Byrne JM.* The natural history and clinical syndromes of degenerative cervical spondylosis. Adv Orthop. 2012;2012:393642.
14. *Lv Y, Tian W, Chen D, Liu Y, Wang L, Duan F.* The prevalence and associated factors of symptomatic cervical spondylosis in Chinese adults: a community-based cross-sectional study. BMC Musculoskelet Disord. 2018 Sep 11;19(1):325.
15. *Huisstede BM, Wijnhoven HA, Bierma-Zeinstra SM, Koes BW, Verhaar JA, Picavet S.* Prevalence and characteristics of complaints of the arm, neck, and/or shoulder (CANS) in the open population. Clin J Pain. 2008;24:253–9.

16. *Hush JM, Lin CC, Michaleff ZA, Verhagen A, Refshauge KM.* Prognosis of acute idiopathic neck pain is poor: a systematic review and meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil. 2011 May; 92(5):824–9.
17. *Fehlings MG, Wilson JR, Yoon ST, Rhee JM, Shamji MF, Lawrence BD.* Symptomatic progression of cervical myelopathy and the role of nonsurgical management: a consensus statement. Spine (Phila Pa 1976). 2013 Oct 15;38(22 Suppl 1): S19–20.
18. *Linton SJ, van Tulder MW.* Preventive interventions for back and neck pain problems: what is the evidence? Spine (Phila Pa 1976). 2001 Apr 1;26(7):778–87.
19. *Kim R, Wiest C, Clark K, Cook C, Horn M.* Identifying risk factors for first-episode neck pain: A systematic review. Musculoskelet Sci Pract. 2018;33:77–83.
20. *Demyttenaere K, Bruffaerts R, Lee S, Posada-Villa J, Kovess V, Angermeyer MC i sur.* Mental disorders among persons with chronic back or neck pain:Results from the world mental health surveys. Pain. 2007;129:332–42.
21. *Elsamadicy AA, Adogwa O, Cheng J, Bagley C.* Pretreatment of depression before cervical spine surgery improves patients' perception of postoperative health status: A retrospective, single institutional experience. World Neurosurg. 2016;87: 214–9.
22. *Al-Khazali HM, Ashina H, Iljazi A, Lipton RB, Ashina M, Ashina S i sur.* Neck pain and headache ater whiplsh injury: a systematic review and meta analysis. Pain. 2020;161:880–8.
23. *Carroll LJ, Hogg-Johnson S, Côté P, van der Velde G, Holm LW, Carragee EJ i sur.*; Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. Course and prognostic factors for neck pain in workers: results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. Spine (Phila Pa 1976). 2008;33 (4 Suppl):S93–100.
24. *Oude Hengel KM, Visser B, Sluiter JK.* The prevalence and incidence of musculoskeletal symptoms among hospital physicians: a systematic review. Int Arch Occup Environ Health. 2011;84:115–9.
25. *Farioli A, Mattioli S, Quaglieri A, Curti S, Violante FS, Coggon D.* Musculoskeletal pain in Europe: The role of personal, occupational, and social risk factors. Scand J Work Environ Health. 2014;40:36–46.
26. *Côté P, van der Velde G, Cassidy JD, Carroll LJ, Hogg-Johnson, Holm LW i sur.*; Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. The burden and determinants of neck pain in workers: results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task force on neck pain and its associated disorders. Spine (Phila Pa 1976). 2008;33(4 Suppl): S60–74.
27. *Long MH, Bogossian FE, Johnston V.* The prevalence of work-related neck, shoulder, and upper back musculoskeletal disorders among midwives, nurses, and physicians: a systematic review. Workplace Health Saf. 2013;61:223–9.
28. *Marcus M, Gerr F, Monteilh C, Ortiz DJ, Gentry E, Cohen S i sur.* A prospective study of computer users: II. Postural risk factors for musculoskeletal symptoms and disorders. Am J Ind Med. 2002;41:236–49.
29. *Ariëns GA, Bongers PM, Douwes M, Miedema MC, Hoogendoorn WE, van der Wal G i sur.* Are neck flexion, neck rotation, and sitting at work risk factors for neck pain? Results of a prospective cohort study. Occup Environ Med. 2001;58: 200–7.
30. *Gustafsson E, Thomée S, Grimby-Ekman A, Hagberg M.* Texting on mobile phones and musculoskeletal disorders in young adults: A five-year cohort study. Appl Ergon. 2017;58: 208–14.
31. *Verwoerd M, Wittink H, Maissan F, de Raaij E, Smeets RJEM.* Prognostic factors for persistent pain after a first episode of nonspecific idiopathic, non-traumatic neck pain: A systematic review. Musculoskelet Sci Pract. 2019;4213–37.
32. *Vasseljen O, Woodhouse A, Bjørngaard JH, Leivseth L.* Natural course of acute neck and low back pain in the general population: the HUNT study. Pain. 2013;154:1237–44.
33. *Wilkens P, Scheel IB, Grundnes O, Hellum C, Storheim K.* Prognostic factors of prolonged disability in patients with chronic low back pain and lumbar degeneration in primary care: a cohort study. Spine (Phila Pa 1976). 2013;38:65–74.
34. *Enthoven P, Skargren E, Carstensen J, Oberg B.* Predictive factors for 1-year and 5-year outcome for disability in a working population of patients with low back pain treated in primary care. Pain. 2006;122:137–44.
35. *Bovim G, Schrader H, Sand T.* Neck pain in the general population. Spine. 1994. 19:1307–9.
36. *Cohen SP.* Epidemiology, diagnosis, and treatment of neck pain. Mayo Clin Proc. 2015;90:284–99.
37. *Nordin M, Carragee EJ, Hogg-Johnson S, Schecter Weiner S, Hurwitz EL, Peloso PM i sur.* Assessment of neck pain and its associated disorders. Results of the Bone And Joint Decade 2000– 2010 Task Force on Neck Pain and its Associated Disorders. Spine. 2008;33(Suppl):S101–22.
38. *Lotz JC, Ulrich JA.* Innervation, inflammation, and hypermobility may characterize pathologic disc degeneration: review of animal model data. J Bone Joint Surg Am. 2006;88 Suppl 2:76–82.
39. *Feng C, Liu H, Yang M, Zhang Y, Huang B, Zhou Y.* Disc cell senescence in intervertebral disc degeneration: causes and molecular pathways. Cell Cycle. 2016;15: 1674–84.
40. *Farrell SF, de Zoete RMJ, Cabot PJ, Sterling M.* Systematic inflammatory markers in neck pain: a systematic review with meta-analysis. Eur J Pain. 2020. Online ahead of print.
41. *Grazio S, Grgurević L, Perović D, Schnurrer Luke Vrbanić T, Kovač Z, Božić B i sur.* Novosti u etiopatogenezi, dijagnostici i liječenju bolesnika s degenerativnim promjenama intervertebralnoga diska slabinskoga dijela kralješnice. Liječ Vjesn. 2020;143. Prihvaćeno za tisak.
42. *Peng B, Bogduk N.* Cervical discs as a source of neck pain: An analysis of the evidence. Pain Med. 2019;20:446–55.
43. *Inami S, Shiga T, Tsujino A, Yabuki T, Okado N, Ochiai N.* Immunohistochemical demonstration of nerve fibers in the synovial fold of the human cervical facet joint. J Orthop Res. 2001;19:593–6.
44. *Cooper G, Bailey B, Bogduk N.* Cervical zygapophysial joint pain maps. Pain Med. 2007;8:344–53.
45. *Perolat R, Kastler A, Nicot B, Pellat JM,Tahon F, Attye A i sur.* Facet joint syndrome: from diagnosis to interventional management. Insights Imaging. 2018; 9: 773–89.
46. *Benoist M.* Natural history of the aging spine. Eur Spine J. 2003;12 Suppl 2:S86–9.
47. *Jackson R.* The Classic: The Cervical Syndrome. Clin Orthop Relat Res. 2010;468:1739–45.
48. *Malfliet A, Kregel J, Cagnie B, Kuiper M, Dophens M, Roussel N i sur.* Lack of evidence for central sensitization in idiopathic, non-traumatic neck pain: a systematic review. Pain Physician. 2015;18:223–36.
49. *Edwards RR, Dworkin RH, Sullivan MD, Turk DC, Wasan AD.* The Role of Psychosocial Processes in the Development and Maintenance of Chronic Pain. J Pain. 2016;17(9 Suppl): T70–92.

50. *Gore DR.* The evaluation of patients with neck pain. Medscape Orthopaedics & Sports Medicine eJourn. 2001;5(4).
51. *Voorhies RM.* Cervical spondylosis: recognition, differential diagnosis, and management. Ochsner J. 2001;3:78–84.
52. *Netter FH.* Atlas of human anatomy. 3. izdanje. Teterboro (NJ): Icon Learning Systems; 2003.
53. *Robinson J, Kothari M.* Clinical features and diagnosis of cervical radiculopathy. Dostupno na: http://www.uptodate.com/. Pristupljeno: 07.12 2017.
54. *Honet JC, Ellenberg MR.* What you always wanted to know about the history and physical exam of neck pain but were afraid to ask. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2003;14:473–91.
55. *Bogduk N.* The anatomy and pathophysiology of neck pain. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2011;22:367–82.
56. *Carette S, Fehlings MG.* Cervical radiculopathy. N Engl J Med. 2005;353:392–9.
57. *Fukui S, Ohseto K, Shiotani M, Ohno K, Karasawa H, Naganuma Y i sur.* Referred pain distribution of the cervical zygapophyseal joints and cervical dorsal rami. Pain. 1996;68: 79–83.
58. *Aprill C, Dwyer A, Bogduk N.* Cervical zygapophyseal joint pain patterns, II: A clinical evaluation. Spine (Phila Pa 1976). 1990;15(6):458–61.
59. *Simons DG, Travell JG, Simons LS.* Travell and Simons' myofascial pain and dysfunction: The trigger point manual. 2. izdanje, Vol. 1. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1999. str. 11–93.
60. *Dillingham TR, Lauder TD, Andary M, Kumar S, Pezzin LE, Stephens RT i sur.* Identification of cervical radiculopathies: optimizing the electromyographic screen. Am J Phys Med Rehabil. 2001;80:84–91.
61. *Tong HC, Haig AJ, Yamakawa K.* The Spurling test and cervical radiculopathy.Spine (Phila Pa 1976). 2002;27:156–9.
62. *Freischlag J, Orion K.* Understanding thoracic outlet syndrome. Scientifica (Cairo). 2014;2014:248163.
63. *Tracy JA, Bartleson JD.* Cervical spondylotic myelopathy. Neurologist. 2010;16:176–87.
64. *Evans G.* Identifying and treating the causes of neck pain. Med Clin N Am. 2014;98:645–61.
65. *Spitzer WO, LeBlanc FE, Dupuis M, Abenhaim L, Belanger AY, Bloch R i sur.; Quebec Task Force on Spinal Disorders, Institute for Workers' Health and Safety of Quebec.* Scientific approach to the assessment and management of activity-related spinal disorders. A monograph for clinicians. Report of the Quebec Task Force on Spinal Disorders. Spine (Phila Pa 1976).1987; 12:S1–59.
66. *Kongsted A, Kent P, Jensen TS, Albert H, Manniche C.* Prognostic implications of the Quebec task force classification of back-related leg pain: an analysis of longitudinal routine clinical data. BMC Musculoskelet Disord. 2013;14:171.
67. *Atlas SJ, Deyo RA, Patrick DL, Convery K, Keller RB, Singer DE.* The Quebec Task Force classification for spinal disorders and the severity, treatment, and outcomes of sciatica and lumbar spinal stenosis. Spine. 1996;21:2885–92.
68. *Loisel P, Vachon B, Lemaire J, Durand MJ, Poitras S, Stock S i sur.* Discriminative and predictive validity assessment of the quebec task force classification. Spine. 2002;27(8):851–7.
69. *Rasmussen H, Kent P, Kjaer P, Kongsted A.* In a secondary care setting, differences between neck pain subgroups classified using the Quebec task force classification system were typically small – a longitudinal study. BMC Musculoskelet Disord. 2015;16:150.
70. *Wang WT, Olson SL, Campbell AH, Hanten WP, Gleeson PB.* Effectiveness of physical therapy for patients with neck pain: an individualized approach using a clinical decision-making algorithm. Assoc Acad Physiatrists. 2003;82:203–18.
71. *Childs JD, Fritz JM, Piva SR, Whitman JM.* Proposal of a classification system for patients with neck pain. J Orthop Sports Phys Ther. 2004;34:686–96.
72. *Guzman J, Haldeman S, Carroll L, Carragee EJ, Hurwitz EL, Peloso P i sur.* Clinical practice implications of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and its associated disorders: from concepts and findings to recommendations. Spine. 2008;33(4Suppl):S199–213.
73. *Haldeman S, Kopansky-Giles D, Hurwitz EL, Hoy D, Erwin WM, Dagenais S i sur.* Advancements in the management of spine disorders. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2012;26: 263–80.
74. *Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Breivik EK i sur.* Assessment of pain. Br J Anaesth. 2008;101:17–24.
75. *Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR.* painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin. 2006; 22:1911–20.
76. *Bennett M.* The LANSS Pain Scale: the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs. Pain. 2001;92:147–57.
77. *Viikari-Juntura E.* Interexaminer reliability of observations in physical examinations of the neck. Phys Ther. 1987;67: 1526–32.
78. *Olson SL, O'Connor DP, Birmingham G, Broman P, Herrera L.* Tender point sensitivity, range of motion, and perceived disability in subjects with neck pain. J Orthop Sports Phys Ther. 2000;30:13–20.
79. *Salerno DF, Franzblau A, Werner RA, Chung KC, Schultz JS, Becker MP i sur.* Reliability of physical examination of the upper extremity among keyboard operators. Am J Ind Med. 2000;37:423–30.
80. *Pool JJ, Hoving JL, de Vet HC, van Mamern H, Bouter LM.* The interexaminer reproducibility of physical examination of the cervical spine. J Manipulative Physiol Ther. 2004;27:84–90.
81. *van Trijffel E, Anderegg Q, Bossuyt PM, Lucas C.* Inter-examiner reliability of passive assessment of intervertebral motion in the cervical and lumbar spine: a systematic review. Man Ther. 2005;10:256–69.
82. *Hoving JL, Pool JJ, van Mameren H, Deville WJLM, Assendelft WJJ, De Vet HCW i sur.* Reproducibility of cervical range of motion in patients with neck pain. BMC Musculoskelet Disord. 2005;6:59.
83. *de Koning CHP, van den Heuvel SP, Staal JB, Smiths-Engelsman BCM, Hendriks EJM.* Clinimetric evaluation of active range of motion measures in patients with non-specific neck pain: a systematic review. Eur Spine J. 2008;17:905–21.
84. *Toomingas A, Nemeth G, Alfredsson L.* Self-administered examination versus conventional medical examination of the musculoskeletal system in the neck, shoulders, and upper limbs. J Clin Epidemiol. 1995;48:1473–83.
85. *Blanpied PR, Gross A, Elliott JM, Devaney LL, Clewley D, Walton DM i sur.* Neck pain: Revision 2017. Clinical practice guidelines linked to the International classification of functioning disability and health from Orthopaedic section of the American physical therapy association. J Orthop Sports Phys Ther. 2017;47(7):1–83.
86. *De Hertogh WJ, Vaes PH, Vijverman V, De Cordt A, Duquet W.* The clinical examination of neck pain patients: the validity of group testing. Man Ther. 2007;12:50–5.

87. *Fast A, Parikh S, Marin EL.* The shoulder abduction relief sign in cervical radiculopathy. Arch Phys Med Rehabil. 1989;70:402–3.
88. *Anekstein Y, Blecher R, Smorgick Y, Mirovsky Y.* What is the best way to apply the Spurling test for cervical radiculopathy? Clin Orthop Relat Res. 2012;470:2566–72.
89. *Rubinstein SM, Pool JJ, van Tulder MW, Riphagen II, de Vet HC.* A systematic review of the diagnostic accuracy of provocative tests of the neck for diagnosing cervical radiculopathy. Eur Spine J. 2007;16:307–19.
90. *Malanga GA, Landes P, Nadler SF.* Provocative tests in cervical spine examination: historical basis and scientific analyses. Pain Physician. 2003;6:199–205.
91. *Wainner RS, Fritz JM, Irrgang JJ, Boninger ML, Delitto A, Allison S.* Reliability and diagnostic accuracy of the clinical examination and patient self-report measures for cervical radiculopathy. Spine. 2003;28:52–62.
92. *Rubio-Ochoa J, Benítez-Martínez J, Lluch E, Santacruz-Zaragozá S, Gómez-Contreras P, Cook CE.* Physical examination tests for screening and diagnosis of cervicogenic headache: A systematic review. Man Ther. 2016;21:35–40.
93. *Hall T, Briffa K, Hopper D, Robinson K.* Long-term stability and minimal detectable change of the cervical flexion-rotation test. J Orthop Sports Phys Ther. 2010;40:225–9.
94. *Hall TM, Robinson KW, Fujinawa O, Akasaka K, Pyne EA.* Intertester reliability and diagnostic validity of the cervical flexion-rotation test. J Manipulative Physiol Ther. 2008;31: 293–300.
95. *Ogince M, Hall T, Robinson K, Blackmore AM.* The diagnostic validity of the cervical flexion-rotation test in C1/2-related cervicogenic headache. Man Ther. 2007;12:256–62.
96. *Cook CE, Hegedus E, Pietrobon R, Goode A.* A pragmatic neurological screen for patients with suspected cord compressive myelopathy. Phys Ther. 2007;87:1233–42.
97. *Vernon H, Mior S.* The Neck Disability Index: a study of reliability and validity. J Manipulative Physiol Ther. 1991;14: 409–15.
98. *Vernon H.* The psychometric properties of the Neck Disability Index. Arch Phys Med Rehabil. 2008;89:1414–5.
99. *Schellingerhout JM, Verhagen AP, Heymans MW, Koes BW, de Vet HC, Terwee CB.* Measurement properties of disease-specific questionnaires in patients with neck pain: a systematic review. Qual Life Res. 2012;21:659–70.
100. *He J, Xiong W, Li F, Luo W, Gao SC.* Depression influences pain and function after cervical disc arthroplasty. J Neurosurg Sci. 2017;61:39–45.
101. *MacDowall A, Robinson Y, Skeppholm M, Olerud C.* Anxiety and depression affect pain drawings in cervical degenerative disc disease. Ups J Med Sci. 2017;122:99–107.
102. *Rubenstein SM, van Tulder M.* A best-evidence review of diagnostic procedures for neck and low-back pain. Best Pract Clin Rheumatol. 2008;22:471–82.
103. *Dreyer SJ, Boden SD.* Laboratory evaluation in neck pain. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2003;14:589–604.
104. *Stafira JS, Sonnad JR, Yuh WT, Huard DR, Acker RE, Nguyen DL i sur.* Qualitative assessment of cervical spinal stenosis: observer variability on CT and MR images. AJNR Am J Neuroradiol. 2003;24:766–9.
105. *Sengupta DK, Kirollos R, Findlay GF, Smith ET, Peatson JC, Pigott T.* The value of MR imaging in differentiating between hard and soft cervical disc disease: a comparison with intraoperative findings. Eur Spine J. 1999;8:199–204.
106. *Matsumoto M, Fujimura Y, Suzuki N, Nishi Y, Nakamura M, Yabe Y i sur.* MRI of cervical intervertebral discs in asymptomatic subjects. J Bone Joint Surg Br. 1998;80:19–24.
107. *Boden SD, McCowin PR, Davis DO, Dina TS, Mark AS, Wiesel S.* Abnormal magnetic-resonance scans of the cervical spine in asymptomatic subjects. A prospective investigation. J Bone Joint Surg Am. 1990;72:1178–84.
108. *Brinjikji W, Luetmer PH, Comstock B, Bresnahan BW, Chen LE, Deyo RA i sur.* Systematic literature review of imaging features of spinal degeneration in asymptomatic populations. AJNR Am J Neuroradiol. 2015;36:811–6.
109. *American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria®, Dostupno na: https://acsearch.*acr.org/docs/69426/Narrative/ Pristupljeno: 07.12.2017.
110. *American Association of Electrodiagnostic Medicine: Literature review of the usefulness of nerve conduction studies and electromyography in the evaluation of patients with ulnar neuropathy at the elbow.* Muscle Nerve. 1999;22:(suppl 8): S175–205.
111. *Dillingham TR.* Electrodiagnostic medicine II: Clinical evaluation and findings. U: Braddom RL, Chan L, Harrast MA, ur. Physical Medicine and Rehabilitation, 4. izdanje. Philadelphia, PA: Elsevier; 2011. str.211.
112. *Mackin GA, Horowitz SH, Leonard Jr JA, Musick DW; American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine.* Guidelines for ethical behavior relating to clinical practice issues in electrodiagnostic medicine. Muscle Nerve. 2005;31:400–5.
113. *Woods BI, Hilibrand AS.* Cervical radiculopathy: epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment. J Spinal Disord Tech. 2015;28:251–9.
114. *Iyer S, Kim HJ.* Cervical radiculopathy. Curr Rev Musculoskelet Med. 2016;9:272–80.
115. *Manchikanti L, Helm S, Singh V, Benyamin RM, Datta S, Hayek SM i sur.* An algorithmic approach for clinical management of chronic spinal pain. Pain Physician. 2009;12: E225–64.
116. *Manchikanti L, Singh V, Falco FJ, Cash KM, Fellows B.* Cervical medial branch blocks for chronic cervical facet joint pain: a randomized, double-blind, controlled trial with one-year follow-up. Spine (Phila Pa 1976). 2008;33:1813–20.
117. *Falco FJ, Manchikanti L, Datta S, Wargo BW, Geffert S, Bryce DA i sur.* Systematic review of the therapeutic effectiveness of cervical facet joint interventions: an update. Pain Physician. 2012;15:E839–68.
118. *Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Benyamin RM, Boswell MV, Buenaventura RM i sur.* An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: guidance and recommendations. Pain Physician. 2013;16(2 Suppl):S49–283.
119. *Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch i sur.* Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. Am J Prev Med. 2001; 20(3 Suppl):21–35.
120. *Aprill C, Axinn MJ, Bogduk N.* Occipital headaches stemming from the lateral atlanto-axial (C1-2) joint. Cephalalgia. 2002;22:15–22.
121. *Kapural L, Houra K, Radić A.* Complications associated with discography and intradiscal treatment techniques. U: Neal JM, Rathmell JP, ur. Complications in regional anesthesia and pain medicine. 2. izdanje. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. str.317–26.
122. *Kelley MJ, Shaffer MA, Kuhn JE, Michener LA, Seitz AL, Uhl TL i sur.* Shoulder pain and mobility deficits: adhesive capsulitis. J Orthop Sports Phys Ther. 2013;43:A1–31.

Liječ Vjesn 2021;143:163–173
https://doi.org/10.26800/LV-143-5-6-2

Izvorni rad | Original article

Potpuni i djelomični anomalni utok pulmonalnih vena: 10-godišnja retrospektivna studija dijagnostičkih i terapijskih postupaka te ishoda bolesti

Complete and partial anomalous pulmonary venous return: a 10-year retrospective study of diagnostic and therapeutic procedures and disease outcomes

Ivan Malčić[1]✉, Ida Nađ[2], Dorotea Šijak[3], Maja Hrabak Paar[4], Andrija Miculinić[5]

[1] Zavod za kardiologiju, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Zavod za neonatologiju, Klinika za ženske bolesti i porode, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[3] Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[4] Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[5] Klinika za pedijatriju, Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb

Deskriptori
ANOMALNI UTOK PLUĆNIH VENA – dijagnoza, kirurgija, komplikacije; PLUĆNE VENE – anomalije; PLUĆNA CIRKULACIJA; CIJANOZA – etiologija; TAHIPNEA – etiologija; PRIROĐENE SRČANE GRJEŠKE – dijagnoza, komplikacije; PLUĆNA HIPERTENZIJA – dijagnoza, komplikacije; SINDROM HETEROTAKSIJE – komplikacije; ISHOD LIJEČENJA; STOPA PREŽIVLJENJA; RETROSPEKTIVNA ISTRAŽIVANJA

Descriptors
SCIMITAR SYNDROME – complications, diagnosis, surgery; PULMONARY VEINS – abnormalities; PULMONARY CIRCULATION; CYANOSIS – etiology; TACHYPNEA – etiology; HEART DEFECTS, CONGENITAL – complications, diagnosis; HYPERTENSION, PULMONARY – complications, diagnosis; HETEROTAXY SYNDROME – complications; TREATMENT OUTCOME; SURVIVAL RATE; RETROSPECTIVE STUDIES

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Ivan Malčić,
https://orcid.org/0000-0002-1060-0988
Zavod za kardiologiju, Klinika za pedijatriju,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Zagreb,
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: ivan.malcic1@gmail.com

Primljeno 11. siječnja 2021.,
prihvaćeno 17. svibnja 2021.

SAŽETAK. *Uvod:* Potpuni anomalni utok pulmonalnih vena (engl. *Total Anomalous Pulmonary Venous Return* – TAPVR) jest rijetka prirođena srčana grješka (PSG) s očekivano lošom prognozom ako nema točne i rane dijagnoze i adekvatnog liječenja. Zbog napretka u struci ishod je bolesti s vremenom sve bolji. *Cilj:* Prikazati kliničke simptome, dob pri dijagnozi i ishod bolesti. Sporedni cilj jest prikazati TAPVR ne samo kao izoliranu anomaliju, već i u sklopu složenih PSG-a, uključujući i sindrom heterotaksije te sporadičnu pojavu parcijalnoga anomalnog utoka pulmonalnih vena (engl. *Parcial Anomalous Pulmonary Venous Return* – PAPVR). U studiju nisu uključena djeca s atrijskim septalnim defektom (ASD) tipa *sinus venosus* koji redovito imaju PAPVR. *Metode:* Podatci su prikupljeni na osnovi raspoloživih povijesti bolesti u vremenskom razdoblju od 10 godina. Evaluirana je klinička slika, rutinske pretrage (EKG, rendgenska slika i ultrazvuk), a u većine bolesnika učinjena je kateterizacija srca i selektivna angiokardiografija te račun po Ficku. U dijela bolesnika učinjen je prikaz kompjutoriziranom tomografijom (CT) ili magnetnom rezonancijom (MR), osobito kod PAPVR-a. Učinjena je deskriptivna analiza prema spolu, dobi kod dijagnoze, naravi srčanih simptoma, pridruženosti drugih srčanih anomalija, plućne hipertenzije i kratkoročnog ishoda bolesti. *Rezultati:* Od 35 pacijenata s TAPVR-om i PAPVR-om 18 (51%) ih je muškog spola (M:Ž = 1:1). Od toga je 25 (71,4%) bilo s TAPVR-om, 10 (28,6%) s PAPVR-om, od čega jedan (2,9%) sa sindromom *scimitar*, a 9 (25,7%) s drugim anomalnim utocima PV. Vrijeme dijagnosticiranja bilo je u skupini s TAPVR-om prije navršenoga prvog mjeseca života u 24 (68,6%) bolesnika, a kod PAPVR-a u većine djece dijagnoza je postavljena nakon šestog mjeseca života. U ukupnom zbiru, tijekom prvog mjeseca života dijagnosticirano je 26 (74,2%), od 2 do 4 mjeseca života jedan (2,9%) i poslije šestog mjeseca 8 (22,9%) bolesnika. Kod 23 (65,7%) bolesnika postoji polisimptomatska klinička slika, a dominira tahidispneja i cijanoza. Kod 20 (57,1%) bolesnika ne nalazimo plućnu arterijsku hipertenziju (PAH), u koju su svrstani svi sa srednjim tlakom u plućnoj arteriji (mPA) 20 ili manje od 20 mmHg. U skupinu s blagom, odnosno početnom PAH smatramo bolesnike s mPA više od 20 i manje od 25 mmHg, ali još bez porasta plućnog vaskularnog otpora (PVR<2,5 WU/m^2), a teškom PAH smatrali smo bolesnike s patološkom porastom mPA (> 25 mmHg) i uz porast PVR > 3 WU/m^2 u 13 (37,1%). Dva bolesnika (5,7%) nisu kateterizirana. Dobar ishod, uz blage rezidue i s dobrim oporavkom nalazimo u 13 (37,1%) bolesnika, a kod istog broja postoje teže i višestruke komplikacije. Smrtni ishod zabilježen je u 8 (22,9%) bolesnika. Ukupna stopa preživljavanja u 10-godišnjem praćenju (*follow-up*) je 74%. *Zaključak:* Najučestaliji klinički simptomi u novorođenčadi s TAPVR-om su tahipneja i cijanoza. Dijagnoza se uz poznavanje nozoloških obilježja TAPVR-a može postaviti rutinskim kardiološkim metodama, a kod kompleksnih grješaka i PAPVR-a važno je koristiti prednosti CT-a i MR-a. Ishod bolesti se poboljšava s ukupnim napretkom struke usprkos mogućem smrtnom ishodu i postoperativnim komplikacijama. Potrebno je temeljitije spoznati nozološka obilježja i poboljšati dijagnostički i terapijski postupak.

SUMMARY. *Introduction:* Total anomalous pulmonary venous return (TAPVR) is a rare congenital heart defect (CHD) with an expectedly poor prognosis if there is no accurate and early diagnosis and adequate treatment. Due to advances in the profession, the outcome of the disease has improved over time. *Objective:* The aim of the study is to present clinical symptoms, age at diagnosis and disease outcome. A secondary goal is to present TAPVR not only as an isolated anomaly, but also as a part of complex CHD, including heterotaxia syndrome and the sporadic occurrence of partial abnormal pulmonary venous return (PAPVR). Children with atrial septal defect (ASD) of the sinus venosus type who regularly have PAPVR were not included in the study. *Methods:* Data were collected based on available medical histories over a period of ten years. The clinical presentation, routine examinations (ECG,

X-ray and echo) were evaluated, and in most patients cardiac catheterization and selective angiocardiography were performed, as well as Fick's calculation. In some patients, computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) was performed (especially in PAPVR). A descriptive analysis was performed according to gender, age at diagnosis, nature of cardiac symptoms, associated other cardiac anomalies, pulmonary hypertension, and short-term disease outcome. *Results:* Of the 35 patients with TAPVR and PAPVR, 18 (51%) were male (M: F = 1: 1). Of these, 25 (71.4%) were with TAPVR, ten (28.6%) with PAPVR, of which one (2.9%) with Scimitar syndrome, and nine (25.7%) with other abnormal inflows of PV. The time of diagnosis in the group with TAPVR was before the first month of life in 24 (68.6%) patients, and in PAPVR in most children the diagnosis was made after the sixth month of life. In total, 26 (74.2%) patients were diagnosed during the first month of life and eight (22.9%) after the sixth month. In 23 (65.7%) there was a polysymptomatic clinical picture, dominated by tachypnea and cyanosis. In 20 (57.1%) patients we did not find pulmonary arterial hypertension (PAH), which includes all with a mean pulmonary artery pressure (mPA) of 20 or less than 20 mmHg. In the group with mild or initial PAH we considered patients with mPA more than 20 and less than 25 mmHg, but still without increase in pulmonary vascular resistance (PVR <2.5 WU / m2), and as severe PAH we considered patients with pathological increased mPA (> 25 mmHg), and with an increase in PVR> 3 WU / m2 in 13 (37.1%). A good outcome, with mild residues and good recovery was found in 13 (37.1%) patients, and in the same number there were more severe and multiple complications. Death outcome was recorded in eight (22.9%) patients. The overall survival rate in a 10-year follow-up is 74%. Conclusion: The most common clinical symptoms in neonates with TAPVR are tachypnea and cyanosis. Diagnosis with knowledge of the nosological features of TAPVR can be made by routine cardiac methods, and in complex anatomy and PAPVR it is important to take advantage of CT and MRI. The outcome of the disease improves with the overall progress of the profession despite the possible fatal outcome and postoperative complications. It is necessary to better understand the nosological features and improve the diagnostic and therapeutic procedure.

Potpuni anomalni utok pulmonalnih vena (engl. *Total Anomalous Pulmonary Venous Return* – TAPVR*)* spada među najrjeđe prirođene srčane grješke s incidencijom u novorođenčadi 1,5 – 2,6%. Pulmonalne vene (PV) dreniraju se direktno ili indirektno putem abnormalnih konekcija u desnu umjesto u lijevu pretklijetku. Mogu biti zahvaćene sve (potpuni anomalni utok) ili samo pojedinačne vene (parcijalni anomalni utok).[1,2] Prema studiji *Evelina fetal* (St. Thomas Hospital, London) u fetalnoj dobi otkrije se samo 0,1% bolesnika, što svjedoči o težini intrauterine dijagnoze.[3] U spektru anomalnih utoka razlikujemo četiri osnovna tipa TAPVR-a. Kod suprakardijalnog ili supradijafragmalnog tipa (45–50%) pulmonalne se vene dreniraju putem takozvane vertikalne vene u lijevu venu *brachiocephalicu* (*innominatu*) ili direktno u desnu gornju šuplju venu, u venu *azygos* ili u perzistirajuću lijevu gornju šuplju venu (tip I), kod intrakardijalnog (13–30%) direktno u desni atrij ili koronarni sinus (tip II), kod infradijafragmalnog ili infrakardijalnog (15–25%) pulmonalne vene ulijevaju se iz konfluensa putem descedentne vertikalne vene u portalni venski sustav, venozni duktus ili donju šuplju venu ispod dijafragme (tip III), a kod miješanog oblika (5%) svaka vena može utjecati u različite pritočne krvne žile kardinalnog venskog sustava (tip IV).[4] S hemodinamskog i patofiziološkog stajališta sva se četiri tipa mogu subklasificirati prema vjerojatnosti dodatne opstrukcije pulmonalnih vena. Iako svaki tip može imati i dodatnu opstrukcijsku leziju, najskloniji opstrukciji je infrakardijalni tip, što ovisi o mjestu konekcije pulmonalnih vena za subdijafragmalni dio kardinalnoga venskog sustava. Postoperativna opstrukcija najčešće je vezana uz kiruršku tehniku i moguća je kod svakog tipa.[5,6] Parcijalni anomalni utok se opisuje ako se venska drenaža iz desnoga srednjeg i donjega plućnog režnja drenira u donju šuplju venu (takozvani sindrom *scimitar*). Popraćen je hipoplazijom desnog pluća i dekstropozicijom srca (tipično). Pri tome može postojati i abnormalna arterijska opskrba desnog pluća iz descedentne aorte.[7] Anomalni utok pulmonalnih vena nerijetko je udružen s kompleksnim srčanim grješkama i to najviše s atrijskim izomerizmom.[6] Usprkos značajnom napretku u dijagnosticiranju i liječenju ove rijetke anomalije, pacijenti su još uvijek izloženi visokoj stopi rane smrtnosti, čak do 20%.[6,8,9] Na osnovi ovih istraživanja može se izračunati da bismo u našoj zemlji na 350–400 PSG koje se rađaju godišnje u Hrvatskoj mogli očekivati 6–10 bolesnika s dijagnozom TAPVR-a. Ovim istraživanjem želimo našim čitateljima prikazati kroz 10-godišnju retrospektivnu studiju rezultate dijagnosticiranja i liječenja djece s potpunim i parcijalnim utokom pulmonalnih vena. Iz istraživanja su isključeni parcijalni anomalni utoci pulmonalnih vena kod pacijenata s ASD-om tipa *sinus venosus* koji redovito imaju PAPVR kao dio osnovne grješke i predmet su drugog istraživanja.

Metode

Podatci su prikupljeni na osnovi raspoloživih povijesti bolesti u vremenskom razdoblju od 10 godina (od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2019.). Evaluirana je klinička slika, rutinske pretrage (EKG, rendgenska slika i ultrazvuk), a u većine bolesnika učinjena je kateterizacija srca i selektivna angiokardiografija te račun

Tablica 1. Bolesnici s anomalnim utokom pulmonalnih vena prema tipu i subklasifikaciji
Table 1. Patients with anomalous pulmonary venous return according to type and subclassification

Tip anomalnog utoka PV Type of anomalous pulmonary venous return	Subklasifikacija Subclassification	Pacijenti N (%) Patients N (%)
Potpuni anomalni utok / Total anomalous pulmonary venous return (TAPVR)	Suprakardijalni / Supracardiac	16 (45,7%)
	Intrakardijalni / Intracardiac	0
	Infrakardijalni / Infracardiac	4 (11,4%)
	Miješani / Mixed	1 (2,9%)
	Koronarni / Coronary	0
	Kod heterotaksije / With heterotaxia)	4 (11,4%)
Parcijalni anomalni utok (bez ASD-a – sinus venosus) / Partial anomalous pulmonary venous return (PAPVR) (without ASD – sinus venosus)	Scimitar sindrom / Scimitar syndrome)	1 (2,9%)
	Ostali / Other	9 (25,7%)
Ukupno / Total		35 (100%)

PV – pulmonalne vene / pulmonary veins; TAPVR – potpuni anomalni utok plućnih vena / total anomalous pulmonary venous return; PAPVR – djelomični anomalni utok plućnih vena / partial anonomalous pulmonary venous return; ASD – atrijski septalni defekt / atrial septal defect

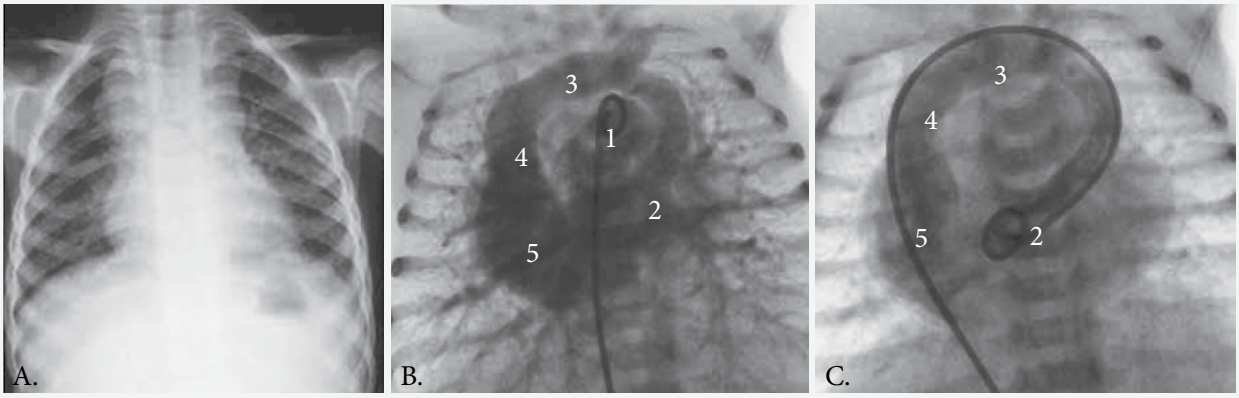
po Ficku. U dijela bolesnika učinjen je prikaz kompjutoriziranom tomografijom (CT) ili magnetnom rezonancijom (MR), osobito kod PAPVR-a. Učinjena je deskriptivna analiza prema spolu, dobi kod dijagnoze, naravi srčanih simptoma, pridruženosti drugih srčanih anomalija, plućne hipertenzije i kratkoročnog ishoda bolesti.

Rezultati istraživanja

U posljednjih 10 godina u našem je Centru dijagnosticirano i liječeno 35 pacijenata s anomalnim utokom pulmonalnih vena; 25 (71,4%) s TAPVR-om [16 (45%) supradijafragmalni, 4 (11,4%) infradijafragmalni, 1 (2,9%) miješani tip, 4 (11,4%) kod heterotaksije, a niti jedan koronarni, odnosno intrakardijalni] te 10 (28,6%) s PAPVR-om, od čega jedan (2,9%) sa sindromom *scimitar* (kao osobitim entitetom), a 9 (25,7%) s drugim PAPVR-om (tablica 1). Nalazimo 18 (51%) pacijenata muškog spola (M:Ž = 1:1). Prikazujemo nekoliko uobičajenih slikovnih prikaza. Najčešći tip TAPVR-a ima tipičnu rendgensku snimku srca i pluća sa širokom sjenom medijastinuma, a koja se uspoređuje sa snjegovićem, s pojačanim centralnim pulmonalnim vaskularnim crtežom i oskudnijom perifernom vaskularizacijom (moguća prisutnost plućne hipertenzije) (slika 1A). Može se prikazati i angiokardiografski, bilo injekcijom kontrasta u trunkus plućne arterije (slika 1B) ili direktnim ulazom katetera kroz sustav gornje šuplje vene u konfluens pulmonalnih vena (slika 1C). Infradijafragmalni tip TAPVR-a u našem je radu prikazan kod djeteta s trikuspidalnom atrezijom IB nakon injekcije kontrasta u lijevu klijetku (LV) i angiografskim prikazom protoka kontrasta iz plućne arterije (PA) putem konfluensa pulmonalnih vena i vertikalne descedentne vene do subdijafragmalno u sustav hepatalnih vena i *ductus venosus Arantii* (slike 2A,B,C). Za prikaz miješanog tipa TAPVR-a potrebna je prethodna segmentalna analiza ultrazvukom, a potom selektivna angiokardiografija uz minuciozno praćenje pulmonalnih vena koje se ulijevaju na različitim mjestima kardinalnoga venskog sustava (slike 3 A, B, C – shematski prikaz). Za što egzaktniji prikaz parcijalnoga anomalnog utoka pulmonalnih vena neophodno je koristiti se prednostima pretraga CT-om i MR-om (slike 4 A, B, C). Među našim bolesnicima nismo zabilježili niti jednoga s dijagnozom intrakardijalnog, odnosno utoka u koronarni sinus (CS).

Vrijeme dijagnosticiranja bolesnika s TAPVR-om bilo je vrlo rano, tako da je do navršenoga prvog mjeseca života dijagnoza postavljena u 24 (68,6%) bolesnika i još kod jednog (2,9%) između drugog i četvrtog mjeseca života. Obrnuta je situacija kod PAPVR-a, gdje je tijekom prvog mjeseca života dijagnoza postavljena samo u 2 (5,7%), a u ostalih 8 (22,9%) poslije šestog mjeseca života. U ukupnom zbiru, tijekom prvog mjeseca života dijagnosticirano je 26 (74,2%), od 2 do 4 mjeseca života jedan (2,9%) i poslije šestog mjeseca 8 (22,9%) bolesnika (tablica 2).

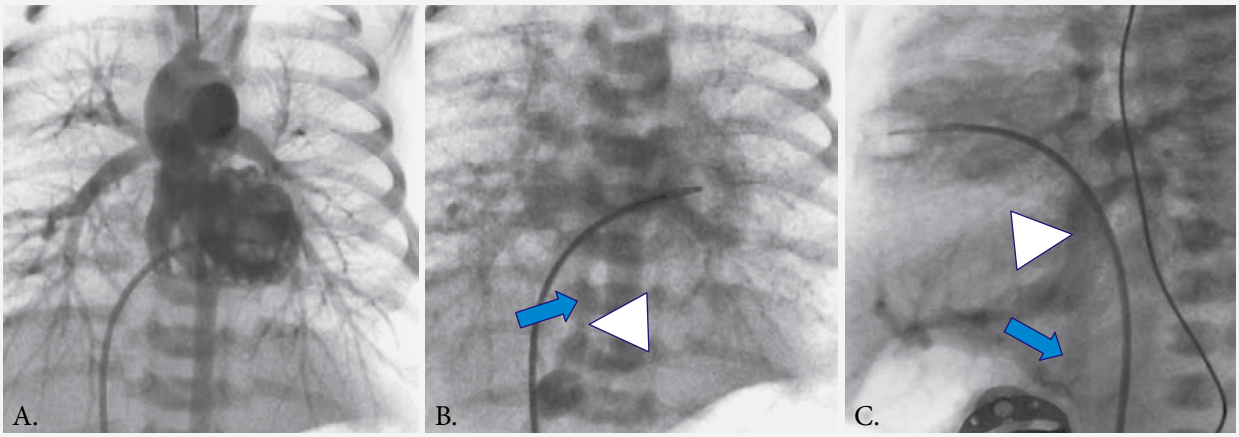
Kod jednog djeteta s TAPVR-om dijagnoza anomalnog utoka pulmonalnih vena postavljena je u novorođenačkoj dobi, ali nekompletno, i zbog drugih okolnosti nije rano operiran. Njegova dijagnoza se očitovala u TAPVR-u s konfluensom na mjestu utoka gornje šuplje vene u desnu pretklijetku, odnosno zajedničkim ušćem VSC-a i *v. verticalis*. Pacijent je svrstan u skupinu 1, a operiran je tek u dobi od 8 mjeseci uz potpunu okluziju interatrijskog septuma, s teškom plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH), ali s otvorenim arterijskim duktusom putem kojega je održavao život. U nastavku slijedi opširnije razmatranje.



Slika 1. Supradijafragmalni tip TAPVR-a (najčešći oblik). A. Tipična rendgenska slika srca i pluća, kontura srca i medijastinuma u obliku snjegovića. B. Angiografski prikaz nakon injekcije kontrasta u deblo plućne arterije (1), od konfluensa PV(2), a putem vertikalne vene (strjelica) arterijska krv ulazi u brahicefaličku venu (*v. anonima*) (3), putem nje u gornju šuplju venu (4) i u desnu pretklijetku (5). C. Direktna injekcija kontrasta u konfluens pulmonalnih vena.

Figure 1. Supradiaphragmatic type of TAPVR (most common form). A. Typical X-ray with snowman shape of the heart and mediastinum. B. Angiographic presentation after contrast application into the trunk of the pulmonary artery (1), from confluence of PV (2), and through the vertical vein (arrow), arterial blood flows into the brachiocephalic vein (3) and then through the superior vena cava (4) into the RA (5). C. Direct application of contrast into PV confluence.

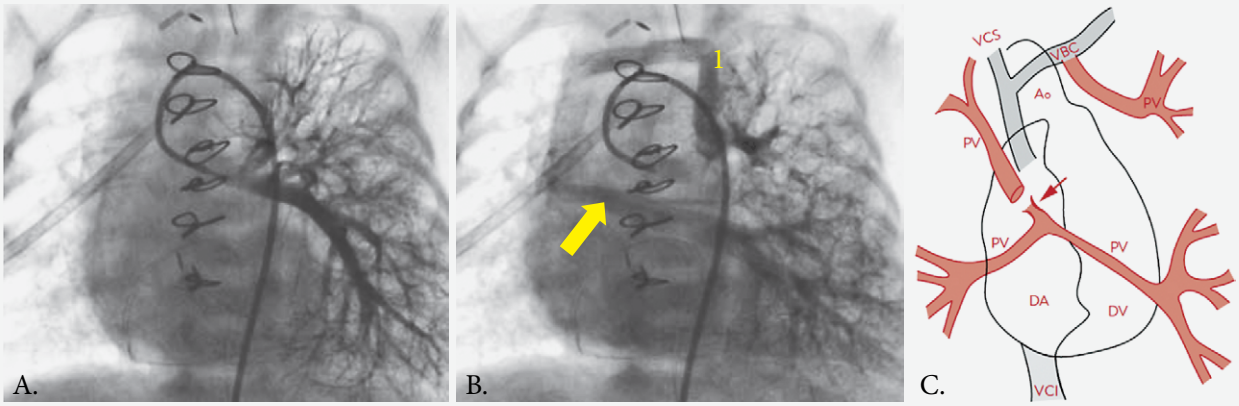
Legenda / Legend: TAPVR – potpuni anomalni utok plućnih vena / total anomalous pulmonary venous return; PV – pulmonalne vene / pulmonary vein; RA – desna pretklijetka / right atrium



Slika 2. Infradijafragmalni tip TAPVR-a kod trikuspidalne atrezije tip IB. A. Angiografski prikaz trikuspidalne atrezije IB nakon injekcije kontrasta u LV – prikazuje se normalna lijeva klijetka, hipoplastična desna klijetka i normalan anatomski odnos velikih krvnih žila na bazi srca. B. Nakon recirkulacije kontrasta kroz pluća (lijevo-desni pretok na razini arterijskog duktusa), vidi se konfluens pulmonalnih vena od kojega se krv usmjerava putem vertikalne vena subdijafragmalno (bijela glava strjelice) – posteroanteriorna projekcija. C. Lateralna projekcija – vertikalna vena ulijeva se u područje jetre, a potom putem donje šuplje vene (plava strjelica) dalje prema desnoj pretklijetki.

Figure 2. Infradiaphragmatic type of TAPVR with tricuspid atresia type IB. A. Angiographic presentation of tricuspid atresia type IB after contrast application into the LV – normal left ventricle is shown, along with hypoplastic right ventricle and ordinary anatomy of blood vessels at heart base. B. After contrast recirculation through the lungs (L-R shunt via ductus arteriosus), a confluence of pulmonary veins is shown, from which blood is directed downwards (subdiaphragmatic) by the vertical vein (white head arrow) – posteroanterior projection. C. Lateral projection – vertical vein flows into the liver area, then into the VCI (blue arrow) and further into the RA.

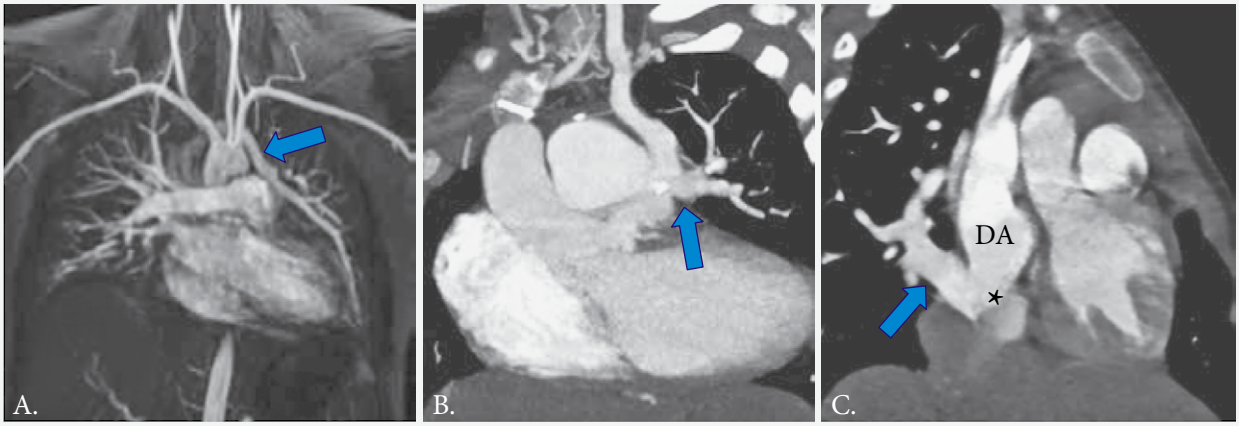
Legenda / Legend: TAPVR – potpuni anomalni utok plućnih vena / total anomalous pulmonary venous return; TA IB – trikuspidalna atrezija tip IB / tricuspid atresia type IB; LV – lijeva klijetka / left ventricle, VCI – donja šuplja vena / vena cava inferior; RA – desna pretklijetka / right atrium



Slika 3. Miješani tip TAPVR-a u djeteta s kompleksnom PSG (jedinstveni ventrikul desnoventrikulskog tipa, pulmonalna atrezija, mezokardija). A. Kateter je uveden u deblo pulmonalne arterije putem aorte preko arterijskoga duktusa, gdje je injiciran kontrast. B. Nakon recirkulacije kontrasta pulmonalne vene utječu na različite načine u sustav gornje šuplje vene ili direktno u desnu pretklijetku iz različitih dijelova pluća, s time da prije utoka imaju stenozu zajedničkog debla (strjelica). C. Shematski prikaz venske drenaže miješanoga tipa TAPVR-a. Lijeva pretklijetka i klijetka se ne prikazuju.

Figure 3. Mixed type of TAPVR in a child with complex CHD (single ventricle of dextroventricular type, pulmonary valve atresia, mesocardia). A. The catheter was inserted into the pulmonary trunk through the aorta and duct and then contrast was applied. B. After contrast recirculation, pulmonary veins with different inflow into the superior vena cava or directly into the right atrium were shown, as well as stenosis, at the common orifice of two veins from different parts of the lungs (arrow). C. Schematic image of venous drainage in mixed type of TAPVR. Left atrium and ventricle are not shown.

Legenda / Legend: VCS – gornja šuplja vena / vena cava superior; VBC – vena brachiocephalica / brachiocephalic vein; Ao – aorta; PV – pulmonalne vene / pulmonary vein; RA – desna pretklijetka / right atrium; RV – desna klijetka / right ventricle; PSG – prirođena srčana grješka / congenital heart defect; CHD – složena urođena bolest srca / complex congenital heart disease



Slika 4. Parcijalni anomalni utok pulmonalnih vena. A. Prikaz MR-a anomalnog utoka lijeve gornje pulmonalne vene (strjelica) u gornju šuplju venu putem *v. brachicephalicae*. B. Prikaz CT-a anomalnog utoka lijeve gornje pulmonalne vene u perzistirajuću lijevu gornju šuplju venu (strjelica). C. Sindrom *scimitar*: kompletna arterijska krv iz pulmonalnih vena desnog pluća drenira se putem zajedničkog konfluensa (strjelica) u suprahepatični segment donje šuplje vene (zvjezdica).

Figure 4. Partial anomalous pulmonary venous return. A. MR scan of an anomalous inflow of the left superior pulmonary vein (arrow) into the superior vena cava by the left v. brachiocephalica. B. CT scan of an anomalous inflow of the left superior pulmonary vein into the persistent left superior vena cava (arrow). C. Scimitar syndrome: whole right lung has been drained by one pulmonary vein (arrow), which has anomalous inflow into the suprahepatic segment of the inferior vena cava (asterisk).

Legenda / Legend: RA – desna pretklijetka / right atrium; CT – računalna tomografija / computed tomography; MR – magnetska rezonanca / magnetic resonance

Tablica 2. Dob djeteta u trenutku dijagnoze
Table 2. The age of the child at the time of diagnosis

Dob djeteta pri dijagnosticiranju The age of the child at the time of diagnosis	Pacijenti N (%) Patients N (%)
TAPVR 0–1 mjesec / month	24 (68,5%)
2–4 mjeseca / months	1 (2,9%)
4–6 mjeseci / months	0
> 6 mjeseci / months	0
PAPVR 0–1 mjesec / month	2 (5,7%)
2–4 mjeseca / months	0
4–6 mjeseci / months	0
> 6 mjeseci / months	8 (22,9%)
Ukupno / Total 0–1 mjesec / month	26 (74,2%)
2–4 mjeseca / months	1 (2,9%)
4–6 mjeseci / months	0
> 6 mjeseci / months	8 (22,9%)
Ukupan broj pacijenata / Total number of patients	35 (100%)

TAPVR – potpuni anomalni utok plućnih vena / total anomalous pulmonary venous return; PAPVR – djelomični anomalni utok plućnih vena / partial anomalous pulmonary venous return

Samo jedan bolesnik bio je bez simptoma, a svi su redom imali simptome, među kojima je cijanozu imalo 20 (57,1%), dispneju 26 (45,7%), respiracijsku insuficijenciju 9 (25,7%), zamaranje pri naporima (dojenje) 20 (57,1%), a šum na srcu nađen je tek u 10 (28,6%) bolesnika. Polisimptomatskih je bilo 23 (65,7%), a monosimptomatskih 12 (34,3%) (tablica 3).

Tablica 3. Učestalost kliničkih simptoma
Table 3. Frequency of clinical symptoms

Zastupljenost kliničkih simptoma Frequency of clinical symptoms	Pacijenti N (%) Patients N (%)
cijanoza / cyanosis	20 (57,1%)
dispneja / dyspnea	16 (45,7%)
respiratorna insuficijencija / respiratory insufficiency	9 (25,7%)
srčana insuficijencija / cardiac insufficiency	3 (8,6%)
zamor pri naporu / fatigue	20 (57,1%)
šum na srcu / heart murmur	10 (28,6%)
polisimptomatski / polysymptomatic	23 (65,7%)
monosimptomatski / monosymptomatic	12 (34,3%)
asimptomatski / asymptomatic	1 (2,8%)
Ukupni broj pacijenata / Total number of patients	35 (100%)

Pridružene intrakardijalne anomalije kod anomalnog utoka pulmonalnih vena očituju se većinom na razini atrija i to u 19 (54,3%) bolesnika (ASDI, ASD II, *single atrium*), na razini ventrikula u 4 (11,4%) bolesnika (VSD, LV hipoplazija, *single ventricle*), a slijede anomalije na razini velikih krvnih žila u 9 (25,7%) bolesnika (TGA, DORV, hipoplazija PA, CoAo), na atrioventrikularnoj razini u 5 (14,3%), ventrikuloarterijskoj razini u 6 (17,1%) i s atrijskim izomerizmom u 2 (5,7%) bolesnika. Višestruke dodatne anomalije nalazimo u 10 (28,6%), izolirane dodatne anomalije u 12 (34,3)%, a tek 13 (37,1%) bolesnika nema nikakvu dodatnu intrakardijalnu anomaliju (tablica 4).

Tablica 4. Zastupljenost intrakardijalnih anomalija
Table 4. Prevalence of intracardiac anomalies

Intrakardijalne anomalije Intracardiac anomalies	Pacijenti N (%) Patients N (%)
na razini atrija* / atrial level	19 (54,3%)
na razini ventrikla** / ventricular level	4 (11,4%)
na razini velikih arterija (PA, Ao)*** / great arteries level	9 (25,7%)
na atrioventrikularnoj razini / atrioventricular level	5 (14,3%)
na ventrikuloarterijskoj razini / ventriculoarterial level	6 (17,1%)
atrijski izomerizam / atrial isomerism	2 (5,7%)
s višestrukim anomalijama / multiple anomalies	10 (28,6%)
s jednom intrakardijalnom anomalijom / one intracardiac anomaly	12 (34,3%)
bez intrakardijalnih anomalija / without intracardiac anomalies	13 (37,1%)
Ukupno / Total	35 (100%)

PA – plućna arterija / pulmonary artery; Ao – aorta
* ASD I, ASD II – atrijski septalni defekt / atrial septal defect; uniatrijsko srce / uniatrial heart
** VSD – ventrikularni septalni defekt / ventricular septal defect; hipoplazija lijevog ventrikla / left ventricular hypoplasia; univentrikulsko srce / univentricular heart
*** TGA – transpozicija velikih arterija / transposition of great arteries; DORV – dvostruki izlaz iz desnog ventrikla / double outlet right ventricle; hipoplazija plućne arterije / hypoplasia of pulmonary artery; CoAo – koarktacija aorte / coarctation of aorta

Stanje plućne arterijske hipertenzije ocjenjivali smo prema kriterijima donesenim na međunarodnom simpoziju o PAH-u, Dana Point, 2008. (*4th World Symposium on Pulmonary Hypertension held in Dana Point, California, in 2008*), a koji su kasnije objavljeni u recentnoj literaturi.[21] Po tim kriterijima blagu, odnosno početnu PAH (mPA > 20, <25 mmHg, PVR < 2,5 WU/m^2) (engl. *Wood units* – Woodovih jedinica) nalazimo kod jednog bolesnika (7,8%), srednje tešku

Tablica 5. Stupanj plućne hipertenzije
Table 5. Severity of pulmonary hypertension

Stupanj plućne arterijske hipertenzije (PAH) kod anomalnog utoka plućnih vena Severity of pulmonary hypertension (PAH) at anomalous inflow of pulmonary veins)	Pacijenti N (%) Patients N (%)
blaga / mild (mPA>20,<25mmHg, PVR<2,5Wj/m^2)*	1 (7,8%)
umjerena / moderate (mPA>25mmHg, PVR<2,5–3Wj/m^2)	6 (46,1%)
teška / severe (mPA>25 mmHg, PVR> 3 Wj/m^2)	6 (46,1%)
Ukupno s plućnom hipertenzijom / Total with pulmonary hypertension	13 (37,1%)
nepoznato – nekateterizirani / unknown-not catheterized	2 (5,7%)
bez plućne hipertenzije / without pulmonary hypertension (mPA<20mmHg, PVR<2,5Wj/m^2)*	20 (57,1%)
Ukupno / Total	35 (100%)

* (4th World Symposium on Pulmonary Hypertension held in Dana Point, California, in 2008), a koji su kasnije objavljeni u recentnoj literaturi – Souza R, Simonneau G. Clinical Classification of Pulmnonary Hypertension. JCC. 2010;55(3):355–69 (lit. 21)

Tablica 6. Ishod bolesti kod anomalnog utoka pulmonalnih vena
Table 6. Disease outcome in anomalous inflow of pulmonary veins

Ishod bolesti kod anomalnog utoka pulmonalnih vena Disease outcome in anomalous inflow of pulmonary veins)	Pacijenti N (%) Patients N (%)
dobar* / good outcome	13 (37,1%)
preživljenje uz komplikacije** / survival with complications	13 (37,1%)
nepoznati ishod / unknown outcome	1 (2,9%)
smrtni ishod / fatal outcome	8 (22,9%)
Ukupno / Total	35 (100%)

* bez komplikacija / without complications
** teže, višestruke komplikacije / severe, multiple complications

PAH (mPA > 25 mmHg, PVR < 2,5–3 WU/m^2) nalazimo u 6 bolesnika (46,1%), a tešku PAH (mPA > 25 mmHg, PVR > 3 WU/m^2) također u 6 bolesnika (46,1%). Dakle, od 35 bolesnika njih 13 (37,1%) imalo je plućnu hipertenziju, 20 (57,1%) ih je bilo bez evidentirane plućne hipertenzije (mPA < 20mmHg, PVR < 2,5WU/m^2), a dva bolesnika (5,7%) nisu kateterizirana (tablica 5).

Od ukupnog broja bolesnika njih 13 (37,1%) imalo je dobar ishod bez komplikacija ili uz minimalne rezidue s dobrim oporavkom. Kod 13 (37,1%) bolesnika bilo je težih, višestrukih komplikacija koje su zahtijevale reoperacije i druge intervencije (dilatacija postoperativno stenoziranih pulmonalnih vena i ugradnja stentova u pulmonalne vene). Smrtni ishod zabilježen je u 8 (22,9%) bolesnika, sudbina jednog djeteta ostala je nepoznata, a ukupna stopa preživljavanja je 74% (tablica 6).

Rasprava

Iako je incidencija TAPVR-a i PAPVR-a prema različitim epidemiološkim studijama vrlo niska[1,3,7], na osnovi retrospektivnih studija koje prikazuju neposredno postoperativno preživljavanje te srednje i dugoročno preživljavanje vidljivo je kako i na maloj skupini bolesnika s PSG-om pedijatrijska kardiologija očituje svoj veliki napredak s dijagnostičkog i terapijskog stajališta. Neovisno o oskudnoj verbalnoj ekpresiji same grješke, posrijedi je zapravo spektar morfoloških i hemodinamskih osobitosti koje zahtijevaju širok nozološki pristup, etiopatogenetsku analizu spektra drugih PSG-a[2,4,5], uključujući i sindromne bolesti[6,8,9] te entitetske oblike kardiovaskularnih anomalija u novorođene djece.[10,11] Dodamo li tome raspravu o razlici između obliterativne i venookluzivne PAH te najnovije stavove o opstukcijskim preoperacijskim i postoperacijskim lezijama na pulmonalnim venama[5,7,12,13], temeljito poznavanje ovog problema sigurno znači napredak u pedijatrijskoj kardiologiji.

Od ukupno 35 bolesnika koje smo dijagnosticirali u desetgodišnjoj retrospektivnoj studiji, njih 25 (71,4%) ima TAPVR, a 10 (28,6%) ih ima PAPVR, uz jedan entitetski oblik koji se naziva sindrom *scimitar* (slika 4C). Najčešći je supradijafragmalni tip TAPVR-a nađen u 16 bolesnika (45,7%), a potom slijedi infradijafragmalni tip u njih 4 (11,4%). Tek je u jednog (2,9%) bolesnika nađen inače vrlo rijedak oblik TAPVR-a koji se naziva miješani tip. U 4 (11,4%) bolesnika s TAPVR-om nalazimo sindrom heterotaksije. Iz tablice 1 vidljivo je da nismo dijagnosticirali niti jedan direktan utok u desnu pretklijetku, odnosno u koronarni sinus, premda se u literaturi spominje čak kod 13–25% bolesnika s direktnim utokom arterijske krvi u desnu pretklijetku. Razlog je teško komentirati, ali je moguće da je riječ o bolesnicima koji su zbog težine anomalije umrli prije dolaska u Kliniku ili je teoretski moguće da su uz TAPVR u desnu pretklijetku ili koronarni sinus imali široki defekt interatrijskog septuma, pa su praćeni samo kao ASD II do kasnije životne dobi, neovisno o subjektivnim tegobama. Među bolesnicima s PAPVR-om u jednog (2,9%) nalazimo sindrom *scimitar*[10], koji usto ima i dosad neopisanu kombinaciju s traheoezofagealnom fistulom IIB.[11]

Autor Lee u skupini od 29 operiranih pacijenata s TAPVR-om nalazi u 69,0% suprakardijalni tip, 13,8% intrakardijalni tip, 13,8% infrakardijalni i 3,4% miješa-

ni tip.[14] Atik raspravlja o važnosti širokog defekta interatrijskog septuma koji je rijetko restriktivan, a L-D pretok može biti čak 5:1, a ovisi o rastegljivosti, odnosno prilagodbi (engl. „*compliance*") obiju klijetki, kao i o odnosu sistemskoga i plućnoga vaskularnog otpora.[15] Ovo razmišljanje je možda izlika zašto u našoj skupini nema niti jednog djeteta s intrakardijalnim tipom TAPVR-a (u desnu pretklijetku ili u koronarni sinus). Moguće je da je i zbog širokog, nerestriktivnoga interatrijskog septuma, uz dobru rastegljivost obaju ventrikula i bez stenoze pulmonalnih vena (neovisno o tipu) dio pacijenata smatran samo širokim ASD II pa su odloženi za kasniju terapiju. Sporadični egzitus pacijenata nakon kardiokirurškog zatvaranja interatrijskog defekta, a da se nije dijagnosticirao anomalni utok pulmonalnih vena u koronarni sinus, može biti razlogom rane dramatične postoperativne smrti. Ovaj članak služi također i za upoznavanje cijelih timova s nasušnom potrebom za analizom pulmonalnih vena zbog toga što TAPVR sa svojim karakteristikama (hipertrofija desne klijetke, desna električna os, nepotpuni blok desne grane tipa Willson – rSR', umjerena plućna hipertenzija) može istovremeno obilježiti i ASD II. Shodno tomu, bolesnik iz naše skupine sistematiziran u skupinu 1, a s atipičnim utokom *v. verticalis* u proksimalno ušće VCS-a, s potpunom opstrukcijom interatrijskog septuma, uz tešku plućnu hipertenziju, ali s otvorenim arterijskim duktusom, bude uspješno operiran u dobi od 8 mjeseci. Jamačno je interakcija medije pulmonalnih vena i arterija dopustila pad PAH-a postoperativno, rastegljivost LV-a je prihvatio minutni volumen i dijete sada ima NYHA I. Ovo je dokaz da se svaki pacijent drugačije ponaša zbog pridruženih interakcija obaju ventrikula u prilagodljivosti i interakcije medije pulmonalnih arterija, pa kod dijagnoze to valja uzeti u obzir.[16] I Madry[2] opisuje kasno otkrivanje TAPVR-a u djeteta od 5,5 mjeseci s ulijevanjem u proksimalni dio VCS-a kao kod našeg bolesnika. Dijete je uz cijanozu imalo plućnu hipertenziju i jako opterećenje desne klijetke. Dijagnoza je postavljena na osnovi ehokardiografije i CT-a, a dijete je imalo i restritkivan interatrijski septum, ali ne i potpuno zatvoren septum kao kod našeg bolesnika.[16] Zbog težine i jasnoće kliničkih simptoma u većine bolesnika s TAPVR-om otkriva se bolest već u novorođenačkoj dobi, a razumljivo je da se kod PAPVR-a bolest otkrije kasnije jer je veličina L-D pretoka ovisna o broju anomalnih pulmonalnih vena pa simptomi mogu biti katkada zanemarivo mali (vidjeti tablicu 2).

Kada je riječ o pulmonalnoj hipertenziji kod anomalnog utoka pulmonalnih vena, onda je raspravu nemoguće razdvojiti od istovremenog razmatranja moguće stenoze ili hipoplazije pulmonalnih vena, kao i od razvoja opstukcijskih lezija kod infradijafragmalnog tipa ako *v. verticalis* ne utječe u donju šuplju venu, nego u sustav hepatalne vene i venoznog duktusa. Yamaki smatra da je plućna hipertenzija rezultat interakcije između hipertrofije mišićnog sloja (medije) pulmonalnih vena i arterija. Ako je propusnost na razini interatrijskog septuma velika, distenzibilnost ventrikula odlična, a nema opstrukcijske lezije pulmonalnih vena, onda pacijent može imati simptome vrlo kasno, a inače se zbog pulmonalnog zastoja (opstukcije pulmonalnih vena) ili restrikcije lijeve klijetke, odnosno porasta tlaka u desnoj klijetki uslijed razvoja PAH-a, mogu brzo razviti simptomi s cijanozom i sa srčanom insuficijencijom zbog niskoga srčanog izbačaja.[17] Prema Darlingu najteže komplikacije nastaju kod infradijafragmalnog tipa jer se *vena verticalis* ulijeva u portalnu venu ili *ductus venosus*, a rijetko u donju šuplju venu, pa je ta činjenica sigurno čimbenik rizika za ranu smrtnost. Zato je precizna dijagnoza vrlo važna za stupanj određivanja hitnosti operacije kod infradijafragmalnog tipa TAPVR-a. Ta činjenica govori u prilog tezi da je od izuzetne važnosti dijagnostički isključiti moguću stenozu pulmonalnoga venskog pritoka. Darling je analizirao promjene stanja pulmonalnih vena i arterija kod 17 djece sa smrtnim ishodom kod infradijafragmalnoga tipa. Uzrok smrti je opstrukcija sustava pulmonalnih vena do desne pretklijetke, više nego razvoj same plućne hipertenzije.[18] Darling je svoj obdukcijski nalaz objavio još 1957. godine, kada je jamačno umirao velik broj djece s TAPVR-om, osobito infradijafragmalnim tipom, ali se mišljenje najsuvremenije literature ne razlikuje od njegovih rezultata, samo je ishod bolesti odličan, za razliku od njegovog vremena. Atik na osnovi studije 65 pacijenata s miješanim i infradijafragmalnim tipom nalazi odlične rezultate ako je dijagnoza postavljena rano i egzaktno, uz suvremenu anesteziju i suvremeni način kirurškog šivanja pulmonalnih vena. Od 65 pacijenata samo je jedan umro s infradijafragmalnom stenozom pulmonalnih vena i konsekutivnim multiorganskim zatajenjem.[15] Ipak se ovdje vode rasprave zbog proturječnih stavova. Iako većina autora smatra da su opstrukcijske lezije kod infradijafragmalnoga tipa važan problem, Bando sa suradnicima ovaj problem više ne smatra rizičnim čimbenikom ako se postavi točna rana dijagnoza i primijeni suvremeni pristup operacijskim tehnikama.[13] Isto se tako vode proturječne rasprave o dobi operacije, kao i palijativnoj balonskoj atrioseptostomiji (BAS) radi otklanjanja restrikcije na razini interatrijskog septuma. Neki autori smatraju da je kasna dijagnoza i dob kod operacije glavni rizični čimbenik. Munsi navodi da 80% djece do prve godine završava letalno bez operacije.[7] Nema sumnje da u sredinama koje nisu u stanju iz praktičnih razloga učiniti ranu operaciju kod TAPVR-a valja respektirati i palijativne operacije kao što je balonska atrioseptostomija, odnosno otklanjanje restrikcije na razini interatrijskoga septuma na drugi način.

U našoj studiji nalazimo 10 (28,6%) pacijenata s višestrukim dodatnim anomalijama, 12 (34,3%) s jednom dodatnom anomalijom i 13 (37,1%) bez dodatnih anomalija. Većina se nalazi na razini septuma (ASD II, VSD perimembranozni), a slijedi razina velikih krvnih žila (PS, CoAo) i razina ventrikula (vidjeti tablicu 4). Prema etiopatogenetskoj osnovi PSG-a (Clark[19]) razvidno je da među dodatnim anomalijama pretežu anomalije koje pripadaju poremećajima protoka, a nisu etiopatogenetski vezane za molekularnogenetičke čimbenike (poremećaj migracije neuroektoderma, poremećaj apoptoze ili sinteze endocelularnog matriksa). Same anomalije utoka pulmonalnih vena zauzimaju prema Clarku poglavlje koje se naziva „defekti poremećaja usmjerenog rasta".[19] Stoga smatramo da su dodatne anomalije (ukoliko nisu sindromna oboljenja) samo posljedica osnovne anomalije, dakle, poremećaji protoka (vidjeti tablicu 4). Također nema značajne razlike između broja bolesnika koji nemaju dodatnu anomaliju, onih koji imaju jednu dodatnu anomaliju i onih koji imaju višestruke anomalije. Zbog malog broja bolesnika nismo mogli odgovoriti na pitanje o utjecaju dodatnih anomalija na ishod bolesti. No, prema mišljenju Caldaronea i suradnika[20], operativni mortalitet kod jednostavnih TAPVR-a pada s vremenom od 26% na 8%, a kod pridruženih kompleksnih grješaka zadržava se stalno na razini 52%. Na osnovi multivarijantne analize univentrikularno srce s pridruženim lezijama važan je prediktor operativnog ili ranog postoperativnog mortaliteta koji iznosi čak 30%. Od naših bolesnika u tu skupinu svakako spada dijete s miješanim tipom TAPVR-a (vidjeti sliku 3) koje je postoperativno zadesila iznenadna smrt.

Iako se PAH u nekim radovima smatra rizičnim čimbenikom za ishod TAPVR-a, kod naših bolesnika nalazimo tek njih 13 (37,1%) s plućnom hipertenzijom, uvažavajući najnovije kriterije za PAH.[21] Ovo je prema našem mišljenju rizični čimbenik samo za TAPVR s pridruženim kompleksnim grješkama koje su same po sebi razlogom razvoja PAH-a ili pak kod djece kod kojih je grješka kasno prepoznata. Uz obvezatan izračun PVR-a po Ficku neophodno bi bilo dokazati histološke promjene prema Heat-Edwardsovoj klasifikaciji, makar su ti kriteriji predstavljeni još 1958. godine.[22] Kod TAPVR-a se raspravlja o plućnoj hipertenziji uvjetovanoj hemodinamskim odnosima, za razliku od očekivanih histoloških promjena u 6 stupnjeva prema pretvaranju (engl. „*remodeling*") plućnih arteriola kod obliterativne PAH, sve do pleksiformnih, terminalnih oblika. Može se tvrditi da je pulmonalni venski zastoj uslijed TAPVR-a u prvom redu venookluzivna bolest (osobito kod dodatne opstrukcijske lezije ili hipoplazije pulmonalnih vena), a ne obliterativna arterijska opstrukcija. U raspravi valja uzeti u obzir već spomenutu interakciju medije pulmonalnih vena i reaktivne muskulature pulmonalnih arteriola, mogući proces apoptoze uslijed stresa, a tek onda razvoj obliteracije potaknute upalnom proliferacijom. Stoga je napomena o plućnoj hipertenziji kao rizičnom čimbeniku možda nedovoljno argumentirana izračunom PVR-a prema Ficku. Kod naših smo bolesnika, dakle, našli samo 37% bolesnika sa srednjim tlakom u plućnoj arteriji višim od 25 mmHg i PVR višom od 3 WU/m^2. Zato mislimo da niti jedan bolesnik nije stradao zbog PAH uvjetovane progresivnom obliteracijom plućnih arteriola. Konačno, poznato je da se ireverzibilna plućna hipertenzija razvija do šestog mjeseca života samo kod teških konotrunkusnih anomalija (Taussig-Bingova anomalija, zajednički arterijski trunkus, aortopulmonalni prozor), a kod većine drugih grješaka ne razvija se ireverzibilna PAH prije navršene druge godine života (ako nije posrijedi primarna PAH). Zato mislimo da i bolesnik kojega opisujemo u našoj literaturi s osobitim oblikom TAPVR-a[16] doživljava regresiju plućne hipertenzije vrlo brzo. To bi moglo ići u prilog mišljenju da je PAH kod TAPVR-a uvjetovana obliteracijskim procesom u plućnim arteriolama kao posljedica hiperreaktivnosti plućnih arteriola nakon duge venookluzivne provokacije, ali je ipak riječ o reverzibilnom procesu nakon operacije. Tomu u prilog ide i studija Caldaronea i sur. prema kojoj su ugroženija djeca s kompleksnim dodatnim anomalijama nego djeca bez dodatnih kompleksnih grješaka jer se u većem vremenskom razdoblju smanjuje postoperacijska smrtnost kod cijele skupine, osim kod skupine TAPVR-a koja ima pridruženu kompleksnu srčanu grješku.[20] Ova razmatranja u cijelosti su u skladu s najnovijim stavovima o plućnoj hipertenziji kod pacijenata s bolešću lijevog srca (engl. *left heart disease* – LHD) gdje se vodi široka rasprava relaciji između Ipc-PH-LHD (izolirana postkapilarna plućna hipertenzija kod bolesti lijevog srca) i Cpc-PH-LHD (kombinirana postkapilarna i prekapilarna plućna hipertenzija kod bolesti lijevog srca), usklađeno sa stavovima i preporukama šestog simpozija Svjetske zdravstvene organizacije o plućnoj hipertenziji iz 2018. godine.[23,24,25]

U našoj studiji našli smo smrtni ishod kod 8 (23%) bolesnika, s postoperativnim komplikacijama bilo ih je 13 (37%), a također je 13 bolesnika imalo odličan postoperativni tijek bolesti (vidjeti tablicu 6). Iako ovi rezultati nisu znatno lošiji od ranije objavljenih u literaturi[1,5,7,9], najnovija izvješća pokazuju izuzetno visok stupanj preživljavanja s urednim razvojem djece poslije operacije. Pri tome se razmatraju rizični čimbenici. Treba uzeti u obzir da je prva operacija TAPVR-a učinjena još 1953. godine te da se u međuvremenu prikazuju rezultati sa smrtnošću 10–50% [12,13,20], a da se ozbiljnije analize ishoda javljaju u posljednje vrijeme zajedno s analizom rizičnih čimbenika. Zato Lee sa suradnicima[14] navodi postoperativnu smrtnost 6% i to se uglavnom odnosi na TAPVR s opstrukcijskim lezija-

ma pulmonalnih vena, u prvom redu kod infradijafragmalnoga tipa. Dobri rezultati postižu se zahvaljujući preciznoj dijagnozi i ocjeni hemodinamskih zbivanja (CT, MRI) te primjeni suvremenih kardiokirurških pristupa bez cirkulacijskog aresta i bez duboke hipotermije, kao i osobitom bešavnom zatvaranju pulmonalnih vena prema lijevoj pretklijetki. Autori također smatraju da prethodni boravak djeteta na respiratoru nema negativnog utjecaja na ishod bolesti. Bando sa suradnicima[13] razmatra rizične čimbenike kod 105 operiranih bolesnika i pri tome glavnim rizičnim čimbenicima smatra difuzno suženje pulmonalnih vena, odnosno njihovu hipoplaziju. Navodi podatak da je smrtnost do 1996. godine bila 13%, nakon toga usvajanjem novih metoda u dijagnostici i kardiokirurškom pristupu operativno je preživljavanje 95%, a kasna krivulja preživljavanja 98% s NYHA stupnjem I. Autori smatraju da tip TAPVR-a nema utjecaja na smrtnost uz dobar dijagnostički i kardiokirurški pristup, a osobitu pozornost pridaju kirurškim tehnikama šivanja pulmonalnih vena. Glavni razlog smrtnost prema njima je mali konfluens pulmonalnih vena i njegova hipoplazija.

Karamlou i suradnici[26] u velikoj studiji analiziraju 377 djece s TAPVR-om (1946. – 2005.) i nalaze srednju vrijednost preživljavanja 65%, a trenutačno preživljavanje čak 97%. Nalaze da je osnovni rizični čimbenik opstrukcijski proces u pulmonalnim venama, bilo incijalno, bilo postoperativno (važnost operacijske tehnike), ali i preciznost preoperativne dijagnoze. Glavne su pridružene anomalije na razini interatrijskog i interventrikulskog septuma te PDA, rijetko PS-a. Smatraju da je dobra ehokardiografska i angiokardiografska analiza dostatna za definitivnu dijagnozu. Nalaze čak 21% intrakardijalnih TAPVR-a, od čega njih 88% ima takozvani *„unroofed" coronary sinus*.

Ovaj pojam označava spektar anomalija koje se očituju nedostatkom zida između koronarnog sinusa i lijeve pretklijetke. Ovoj anomaliji često je pridružena perzistirajuća lijeva gornja šuplja vena. Samu dijagnozu teško je postaviti jer su simptomi nespecifični i nemaju jaku kliničku ekspresiju. Ovo valja napomenuti kao važan nozološki čimbenik, odnosno poznavanje uzroka i pojavu simptoma. Čini se da je CT važna metoda za dijagnozu ovog tipa TAPVR-a koji se u našim uvjetima rijetko raspoznaje. Nadamo se da će i ova publikacija u budućnosti poboljšati ukupan odnos prema TAPVR-u i u našim uvjetima.

Zaključak

Potpuni i/ili parcijalni anomalni utok pulmonalnih vena uz dobro poznavanje nozoloških svojstava anomalije, korištenje suvremenih dijagnostičkih mogućnosti te uvažavanje definicije i tipa plućne hipertenzije prema globalno usvojenim smjernicama dopuštaju uz blagovremeni i suvereni kardiokirurški pristup visok stupanj preživljavanja, s malim brojem postoperativnih komplikacija i s odličnom kvalitetom života.

LITERATURA

1. *Harada T, Nakano T, Oda S, Kado H.* Surgical results of total anomalous pulmonary venous connection repair in 256 patients. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2019 Mar 1;28(3): 421–6.
2. *Mądry W, Karolczak MA, Rygier W, Kunikowski R, Buczyński M, Roik D.* Late diagnosis of total anomalous pulmonary venous drainage in a 5.5-month-old infant. J Ultrason. 2019; 19(76):75–9.
3. *Sharland G.* Fetal cardiac screening and variation in prenatal detection rates of congenital heart disease: why bother with screening at all? Future Cardiol. 2012 Mar;8(2):189–202.
4. *Kitagawa Y, Kim KS, Kawataki M, Ono S, Yanagi S, Ueda H.* Fetal case of right atrial isomerism with infracardiac total anomalous pulmonary venous connection and agenesis of the ductus venosus. J Obstet Gynaecol Res. 2019 Nov;45(11): 2275–9.
5. *Aluja Jaramillo F, Hernandez C, Garzón JP, Sánchez Herrera AP, Velasco Morales ML.* Infracardiac type total anomalous pulmonary venous return with obstruction and dilatation of portal vein. Radiol Case Rep. 2017 Feb 24;12(2):229–32.
6. *Zou Y, Wu J, Wang G, Zhou C, Dong N.* Infracardiac total anomalous pulmonary venous return in a patient with Williams syndrome: A case report. Medicine (Baltimore). 2019 Jun;98(26):e16276.
7. *Munsi AS, Hussain M, Rima R, Biswas R, Sayeed A.* Clinical profile of patients with total anomalous pulmonary venous return and their short-term outcome in pediatric cardiac centre at Dhaka Shishu Hospital. Bangladesh J Med Sci 2015; 14(3):270–274.
8. *Magalhães SP, Moreno N, Loureiro M, França M, Reis F, Alvares S i sur.* Anomalous pulmonary venous connection: An underestimated entity. Rev Port Cardiol. 2016 Dec;35(12):697. e1-697.e6. English, Portuguese.
9. *Berdjis F, Wells WJ, Starnes VA.* Truncus arteriosus with total anomalous pulmonary venous return and interrupted arch. Ann Thorac Surg. 1996 Jan;61(1):220–2.
10. *Manso PH, Moreira VM, Aiello VD.* Scimitar sign in the absence of anomalous pulmonary venous drainage: a case report. Eur Heart J Case Rep. 2019 Jun 1;3(2):ytz050.
11. *Nađ I, Šijak D, Miculinić A, Hrabak-Paar M, Malčić I.* Scimitar syndrome and distal tracheoesophageal fistula with esophageal atresia (type IIIb) – diagnostic and therapeutic approach. U tisku. (Ped Cardiol)
12. *Stark J.* Anomalies of pulmonary venous return. World J Surg. 1985 Aug;9(4):532–42.
13. *Bando K, Turrentine MW, Ensing GJ, Sun K, Sharp TG, Sekine Y i sur.* Surgical management of total anomalous pulmonary venous connection. Thirty-year trends. Circulation. 1996 Nov 1;94(9 Suppl):II12–6.
14. *Lee Y, Cho JY, Kwon OY, Jang WS.* Outcomes of Surgery for Total Anomalous Pulmonary Venous Return without Total Circulatory Arrest. Korean J Thorac Cardiovasc Surg. 2016 Oct;49(5):337–43.
15. *Atik FA, Irun PE, Barbero-Marcial M, Atik E.* Drenagem anômala total das veias pulmonares: terapêutica cirúrgica dos

tipos anatômicos infracardíaco e misto [Total anomalous drainage of the pulmonary veins – surgical therapy for the infradiaphragmatic and mixed anatomical types]. Arq Bras Cardiol. 2004 Mar;82(3):259–63. Portuguese.

16. *Planinc M, Malčić I, Anić D.* Supracardiac Total Anomalous Pulmonary Venous Return Repair: From Near Death to Thriving Child. U tisku (Texas Heart Journal)
17. *Yamaki S, Tsunemoto M, Shimada M, Ishizawa R, Endo M, Nakayama S, et al.* Quantitative analysis of pulmonary vascular disease in total anomalous pulmonary venous connection in sixty infants. J Thorac Cardiovasc Surg. 1992 Sep;104(3): 728–35.
18. *Craig JM, Darling RC, Rothney WB.* Total pulmonary venous drainage into the right side of the heart: report of 17 autopsied cases not associated with other major cardiovascular anomalies. Lab Invest. 1957 Jan–Feb;6(1):44–64.
19. *Clark EB, Nakazava M, Takao A.* Etiology and morphogenesis of congenital Heart Disease. Twenty years of Progress in genetics and Developmental Biology. New York: Futura Publishing Company; 2000.
20. *Caldarone CA, Najm HK, Kadletz M, Smallhorn JF, Freedom RM, Williams WG i sur.* Surgical management of total anomalous pulmonary venous drainage: impact of coexisting cardiac anomalies. Ann Thorac Surg. 1998 Nov;66(5):1521–6.
21. *Souza R, Simonneau G.* Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. JCC. 2010; 55(3):355–69.
22. *Sakao S, Voelkel NF, Tanabe N, Tatsumi K.* Determinants of an elevated pulmonary arterial pressure in patients with pulmonary arterial hypertension. Respir Res. 2015 Jul 8;16(1):84.
23. *Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S i sur.* Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. Eur Respir J. 2019 Jan 24;53(1):1801916.
24. *Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M i sur.* Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019 Jan 24;53(1):1801913.
25. *Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M i sur.* Pulmonary hypertension due to left heart disease. Eur Respir J. 2019 Jan 24;53(1):1801897.
26. *Karamlou T, Gurofsky R, Al Sukhni E, Coles JG, Williams WG, Caldarone CA i sur.* Factors associated with mortality and reoperation in 377 children with total anomalous pulmonary venous connection. Circulation. 2007 Mar 27;115(12):1591–8.

Vijest | News

Hrvatsko vertebrološko društvo HLZ-a

u suradnji

s Klinikom za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
i Klinikom za neurokirurgiju KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

organizira simpozij

DEFORMACIJE KRALJEŽNICE DJECE I ODRASLIH

Voditelji simpozija: prof. dr. sc. Simeon Grazio i izv. prof. dr. sc. Boris Božić
Mjesto i datum: virtualni simpozij/ video-platforma
ili u prostorijama Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti
(točna obavijest naknadno)
Kontakt osoba: Veronika Jurić, mob. 098-594281, e-mail: veronika.juric@moment.hr
Kotizacija: 300,00 kn, a za članove Hrvatskoga vertebrološkog društva HLZ-a
koji su uplatili članarinu za 2021. godinu 100,00 kn.
Web-stranica: www.hvdsimp-2021.com

Liječ Vjesn 2021;143:174–180
https://doi.org/10.26800/LV-143-5-6-3

Izvorni rad | Original article

Mehanizam nastanka prijeloma nadlaktične kosti zagrebačke djece

Mechanisms of humeral fractures in Zagreb children

Anko Antabak[1]✉, Tomislav Vlahek[1], Dino Papeš[1], Tomislav Đapić[2], Krešimir Bulić[1], Tomislav Luetić[1]

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

Deskriptori
Prijelomi nadlaktične kosti – epidemiologija, etiologija;
Nezgodan pad – statistički podatci;
Sportske ozljede – epidemiologija, etiologija;
Nezgode kod kuće – statistički podatci;
Hospitalizacija – statistički podatci;
Spolna podjela; Dobna podjela;
Hrvatska – epidemiologija

SAŽETAK. Prijelomi humerusa vrlo su česti. Većinom zahtijevaju bolničko liječenje, prate ih komplikacije i loši ishodi. Smanjenje pojavnosti prevencijom moguće je poznavanjem mehanizama nastanka prijeloma. Mehanizam nastanka uvjetovan je tjelesnim aktivnostima, životnom dobi i socijalnim okruženjem. U radu se analiziraju uzroci, aktivnosti i mjesta nastanka prijeloma humerusa u zagrebačke djece. Od 2015. do 2019. godine u KBC-u Zagreb zbog prijeloma nadlaktične kosti liječeno je 301 dijete, a u radu je analizirano 243 djece. Bilo je 143 dječaka (58,8%) i 100 djevojčica (41,2%). Prosječna starost bila je 7,5 godina, dječaka 7,9, a djevojčica 7,0 godina. Najviše djece, njih 147 (60,5%) bilo je u dobi od 5 do 9 godina. Češće je lomljena lijeva ruka (62%). Od 243 djece, njih 22 (9%) zadobilo je prijelom gornjeg, petero (2%) srednjeg i 216 (88%) donjeg dijela nadlaktične kosti. Bolnički je liječeno 223 (91,8%) djece s prijelomom humerusa. Druge teške ozljede imalo je 29 (12%) djece (6% ozljeda ulnarnog i po 3% medinusa i radijalnog živca). Uzrok prijeloma u 224 (92,2%) djece bio je pad, prometne nesreće u 5 (2,1%), a u 3 (1,2%) djece prijelom je nastao zbog direktnog udarca. Od svih prijeloma padom u razini, njih 22,4% su padovi s bicikla i 13% u igri nogometa. Kod padova s bicikla najčešća su djeca dobne skupine 5–9 godina (60%). Kod padova s male visine najčešći su pad s ljuljačke, s tobogana i trampolina (60%). S tobogana i trampolina padaju djeca predškolske dobi, a s ljuljačke u svim dobnim skupinama. Kod kuće nastaje četvrtina svih prijeloma (26,7%), na rekreacijskim terenima 28,8%, u školi 14,4%, a u prometu 14%. U zagrebačke djece najčešći mehanizmi ozljede su pad u istoj razini (kod vožnje bicikla i u igri nogometa) te padovi s male visine (trampolin, tobogan, ljuljačka).

Descriptors
Humeral fractures – epidemiology, etiology;
Accidental falls – statistics and numerical data;
Athletic injuries – epidemiology;
Accidents, home – statistics and numerical data;
Hospitalization – statistics and numerical data;
Sex distribution; Age distribution;
Croatia – epidemiology

SUMMARY. Humeral fractures in children are very common. In most cases hospital treatment is necessary, with complications and poor outcome sometimes occurring. To reduce the incidence of humeral fractures, it is necessary to know the mechanisms of injury and circumstances in which they occur. The aim of this paper is to analyze activities and locations related to humeral fracture occurrences. The paper analyzed 243 children treated at the University Hospital Center Zagreb for fractures of the upper arm in the period from 2015 to 2019. There were 143 (58.8%) boys and 100 (41.2%) girls. Mean age was 7.5 years (boys 7.9, girls seven years). Most children, 147 (60.5%) of them, were between ages five and nine. Left-sided fractures were more common (62%). Of 243 humeral fractures, 22 (9%) were proximal fractures, five (2%) were shaft fractures, and 216 (88%) were located in the distal humerus. Hospitalization was required in 223 patients (91.8%). Associated nerve injuries were present in 29 (12%) patients (ulnar nerve 6%, median nerve 3%, radial nerve 3%). The fractures were caused by falling in 224 patients (92.2%), traffic accident in five patients (2.1%), and direct blow in three patients (1.2%). Of same level falls, 22.4% were falls of bicycle and 13% occurred while playing football. Falls of bicycle were most common in children between ages five and nine (60%). Falls from height mostly occur from swing, slide and trampoline (60%), with falls from slide and trampoline being more common in pre-school children, and falls from swing occurring in all age groups. Injuries occurred at home in 26.7% of patients, on sports/recreation grounds in 28.8%, at school in 14.4%, and in traffic in 14% of children. The most common causes of injury were same level falls (from bicycle and during football), and falls from height (swing, slide, and trampoline).

Prijelomi nadlaktične kosti (humerusa) česti su prijelomi, osobito u djece. U odraslih nastaju mehanizmom izravnog udarca na rame i pretežno ih vidimo u gornjem dijelu (kirurški vrat humerusa).[1] U djece su to posebno česti prijelomi (jedan od dva najčešća prijeloma), ustvari najčešći prijelomi djece predškolske dobi. Zadnja dva-tri desetljeća bilježi se značajan porast prijeloma humerusa u djece, ali i broja prijeloma koji su operacijski liječeni. U istom periodu sve mlađa djeca igraju se rizičnim napravama (skaču na trampolinu, voze se električnim napravama…). S mijenjanjem navika tjelesnih aktivnosti u djece mijenjaju se i okolno-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Anko Antabak, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-6139-7799
Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb,
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: aantabak@kbc-zagreb.hr

Primljeno 2. kolovoza 2020., prihvaćeno 20. listopada 2020.



Slika 1. Reverzija fiziološkog valgusa desnog lakta nakon suprakondilarnog prijeloma

Figure 1. Loss of physiological valgus with varus deformity following supracondylar fracture

sti nastanka prijeloma. Standardni mehanizam nastanka prijeloma humerusa u djece jest pad na ispruženu ruku s laktom u hiperekstenziji, u razini tla ili s male visine. Indirektna sila dovodi do pucanja humerusa u golemoj većini u suprakondilarnoj regiji. Tu je humerus tanak, prijelomi su intrartikularni, nestabilni su i teško se reponiraju, prati ih velika mogućnost razvoja komplikacija (angularne deformacije, ishemijske kontrakture, ozljede živaca).[2,3] Najčešća kasna komplikacija jest manja promjena nosećeg kuta lakatnog zgloba. Promjenom nosećeg kuta u *kubitus varus* (reverzija fiziološkog valgusa), nastane ozbiljan estetski nedostatak (slika 1). Oko 80% prijeloma humerusa u djece liječi se operativno, uz rizik ijatrogene ozljede ulnarnog živca.[5,6] Biološki potencijal pregradnje i modeliranja zaostalih deformacija u distalnom dijelu humerusa je malen pa se prijelomi trebaju liječiti preciznom repozicijom i sigurnom stabilizacijom prelomljenih ulomaka kroz tri tjedna. Velika pojavnost i mehanizam nastanka prijeloma nadlaktične kosti u djece uvjetovani su nerazmjerom tjelesnih aktivnosti i biomehaničkih svojstava kosti. Poznato je kako većina prijeloma u djece najčešće nastane padom uz različite okolnosti.[7] Izučavanjem okolnosti u kojima je nastao prijelom (mehanizama nastanka), odnosno tjelesnih aktivnosti, mogu se odrediti specifični mehanizmi nastanka po dobnim skupinama. Poznavanjem specifičnosti nastanka, preventivnim postupcima ti se događaji mogu spriječiti.[8] Za prijelom humerusa najugroženija su djeca predškolskog uzrasta i ona u ranoj školskoj dobi (5–8 godina života). Kod njih je koštano tkivo humerusa male čvrstoće, tako da sile slaba intenziteta mogu istovremeno pokidati i korteks i periost (potpuni prijelom) ili samo korteks, a periost ostane djelomično ili potpuno čitav (subperiostalni ili prijelomi po tipu zelene grančice). Biomehanički najslabije područje humerusa u djece jest suprakondilarna regija. Ta se biomehanička svojstva ne mijenjaju ovisno o spolu, rasi, mikroklimatskim i socijalnim uvjetima.[9] Stoga se srednja životna dob djece s prijelomima humerusa neznatno razlikuje prema spolu, rasnoj i nacionalnoj pripadnosti, socijalnim i mikroklimatskim uvjetima. Za veliku pojavnost prijeloma humerusa u djece, pored biomehaničkog svojstva kosti, važni su čimbenici socijalno okruženje i pretežita tjelesna aktivnost djece.[10,11]

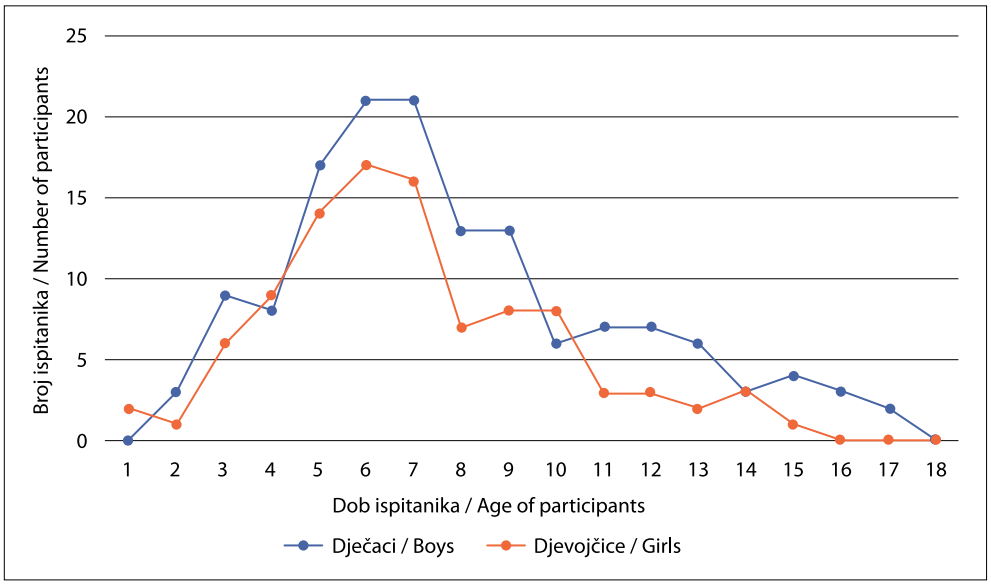
U agrarnim sredinama djeca sudjeluju u radu, ali i u igri na poljima i u kontaktu su s poljoprivrednim strojevima. U urbanim sredinama djeca se rano počinju baviti sportom.

Smatra se kako je najbolja dob za pristup sportu šesta godina života. Djeca glavninu motoričke i koordinacijske sposobnosti stječu i razvijaju od 10. do 14. godine života. Međunarodne smjernice preporučuju barem 60 minuta srednje teške tjelesne aktivnosti za djecu svaki dan. Zemlje, regije, gradovi i zajednice unutar grada često imaju suprotne stavove i navike u tjelesnim aktivnostima djece.[11] Tako u regijama u kojima su popularni zimski sportovi (Skandinavija, sportovi na snijegu), djeca su poticana na rekreaciju i sportove na snijegu. S druge strane, mediteranske zemlje potiču sportove na vodi i sportskim terenima. Zemlje Dalekog Istoka njeguju tradiciju borilačkih sportova. Djeca ih vježbaju rekreativno i u školi.[12] U američkoj nacionalnoj studiji koja je obuhvatila 370.000 prijeloma humerusa dominantan mehanizam nastanka je pad. A najčešće su ozljede u djece u rekreacijskim parkovima.[13] U Hrvatskoj je nogomet trenutno najpopularniji nacionalni sport. Pretežite aktivnosti naše djece su igre loptom. Nogomet je dobar za razvoj socijalizacije i koordinacije, no preporučuje se samo za djecu stariju od 7 godina. Na pojavnost i mehanizam nastanka prijeloma u djece značajno utječe i uređenost rekreacijskih površina, terena za vožnju biciklom, parkova, ali i stupanj provođenja prevencijskih mjera (provode ih educirani nastavnici tjelesnog odgoja, roditelji, liječnici…). U Zagrebu su popularne sportske škole i različite udruge s programima za djecu koji su verificirani od strane Ministarstva znanosti i Agencije za odgoj i obrazovanje. Pored padova u rekreativnim i sportskim aktivnostima, djeca su i osjetljiva skupina sudionika u prometu. U nas se provode akcije prevencije i sigurnosti djece u prometu (MUP RH). Po radovima naših autora o posljedicama, ali i preventivnim mjerama, tek manji dio djece s prijelomima zadobije ih sudjelujući u prometu.[14–16]

U ovom radu analiziraju se okolnosti nastanka (mehanizam), kritična mjesta i aktivnosti zagrebačke djece kod nastanka prijeloma nadlaktične kosti.

Bolesnici i metode

U ovu retrospektivnu studiju uključeno je 246 djece starosti do 18 godina, liječene u Kliničkom bolničkom



Grafikon 1. Pojavnost prijeloma u djece po spolu i dobi
Graph 1. Distribution of humeral fractures by age and gender

centru Zagreb zbog prijeloma nadlaktične kosti u razdoblju od 2015. do 2019. godine, uključujući obje godine. Podatci korišteni za studiju prikupljeni su iz bolničkog informacijskog sustava KBC-a. Pregledom povijesti bolesti, medicinske dokumentacije i protokola liječenja nađeni su podatci i stvorena je tablična datoteka. Za svako dijete dokumentirani su ovi podatci: datum i godina prijema, godišnje doba prijema, dio nadlaktične kosti koji je slomljen (gornji, srednji, donji), spol, dob pri ozljedi, strana ozljede, jesu li liječeni ambulantno ili bolnički, pridružene ozljede, uzrok prijeloma, mjesto događaja koji je uzrokovao prijelom, aktivnost koja je dovela do prijeloma. Uzrok i mjesto ozljede kodirani su pomoću MKB-10 klasifikacije. Pod ambulantnim liječenjem se smatra imobilizacija bez korištenja anestezije, dok je svako slanje u operacijsku salu smatrano bolničkim liječenjem. Iz analize su isključeni oni bolesnici koji su imali još neku bolest nadlaktične kosti ili koštanog sustava, zbog kojih bi se njihov prijelom klasificirao u patološke. Takvih je bilo ukupno troje djece, stoga je analizirano 243 djece. Za statističku analizu korištene su funkcije i grafikoni iz računalnog programa *Microsoft Office Excel*.

Rezultati

Spol i dob

Od 243 djece bilo je 143 dječaka (58,8%) i 100 djevojčica (41,2%). Prosječna starost bila je 7,5 godine. Prosječna starost dječaka bila je 7,9, a djevojčica 7,0 godina. Prema dobi djecu smo grupirali u četiri dobne skupine. U dobnoj skupini 0–4 godine bilo je 38 djece, u skupini 5–9 godina 147 djece, u skupini 10–14 godina 48 djece, a u skupini 15–18 godina 10 djece. Pojavnost prijeloma u djece po dobi i spolu prikazuje grafikon 1.

Vrsta prijeloma

Od 243 djece njih 22 (9%) je zadobilo prijelom gornjeg dijela, 5 (2%) srednjeg i 216 (88%) donjeg dijela nadlaktične kosti. U donjem dijelu nadlaktične kosti bilo je 150 suprakondilarnh prijeloma, 36 prijeloma lateralnog kondila te 34 ostala prijeloma, u koje ubrajamo transkondilarne prijelome, prijelome medijalnog i lateralnog epikondila i prijelome medijalnog kondila. Ukupno je bilo 92 (37,9%) prijeloma desne ruke i 151 (62,1%) prijelom lijeve ruke. Gledano po dobi godine, u proljeće je nastalo 93 (38,3%), u ljeto 82 (33,7%), u jesen 39 (16,1%) a u zimi 29 (8,5%) prijeloma.

Ambulantno je liječeno 20 djece (8,2%), ostalih 223 zahtijevalo je bolničko liječenje (91,8%). Kod jedne djevojčice, stare sedam godina, nastala je komplikacija u tijeku anestezije u obliku bronhospazma te je morala biti primljena na intenzivni odjel.

Pridružene ozljede imalo je 29 djece (12%). Od toga je bilo 9 luksacija lakta (31%), četiri prijeloma distalnog dijela palčane kosti (13,8%), četiri ozljede brahijalne arterije (13,8%), tri prijeloma lakatne kosti (10,3%), dvije ozljede ulnarnog živca, prijelom ključne kosti, prijelom srednjeg dijela palčane kosti, jedna ozljeda medijanog i jedna ozljeda radijalnog živca. Izoliranu ozljedu nadlaktične kosti imalo je 214 (88%) djece.

Podjela prema uzroku prijeloma

Prijelomi su raspodijeljeni prema šiframa MKB-10 poglavlje XX: Vanjski uzroci pobola i smrtnosti. U

Tablica 1. Značenje pojedinih šifri uzroka ozljede prema klasifikaciji MKB-10
Table 1. ICD-10 classification mechanism of injury codes

W00.0	Pad na istoj razini na ledu i snijegu / Fall due to ice and snow
W01.0	Pad na istoj razini prilikom okliznuća, spoticanja i posrtanja / Fall on same level from slipping, tripping and stumbling
W02.0	Pad prilikom klizanja, skijanja, koturanja ili vožnje na *skateboardu* / Fall involving ice-skates, skis, roller-skates or skateboards home while engaged in sports activity
W03.0	Drugi pad na istoj razini prilikom sudaranja ili guranja druge osobe / Other fall on same level due to collision with another person
W06.0	Pad s kreveta / Fall from bed
W07.0	Pad sa stolice / Fall from chair
W08.0	Pad s drugih dijelova pokućstva / Fall from other furniture
W10.0	Pad na stubištu ili sa stubišta ili stuba / Fall on and from stairs and steps
W13.0	Pad sa zgrade ili konstrukcije, iz nje ili kroz nju / Fall from, out of or through building or structure
W14.0	Pad sa stabla / Fall from tree
W17.0	Drugi pad s jedne razine na drugu / Other fall from one level to another
W19.0	Nespecificiran pad / Unspecified fall
W50.0	Udaranje, rušenje, udaranje nogom, savijanje, grizenje ili grebanje od strane druge osobe / Accidental hit, strike, kick, twist, bite or scratch by another person
V03.0	Pješak ozlijeđen u sudaru s automobilom, kamionetom ili dostavnim vozilom / Pedestrian injured in collision with car, pick-up truck or van
V13.0	Biciklist ozlijeđen u sudaru s automobilom, kamionetom ili dostavnim vozilom / Pedal cycle rider injured in collision with car, pick-up truck or van
V43.0	Osoba u automobilu ozlijeđena u sudaru s automobilom, kamionetom ili dostavnim vozilom / Car occupant injured in collision with car, pick-up truck or van
V80.0	Jahač ili osoba u vozilu sa životinjskom vučom ozlijeđena padom ili zbacivanjem sa životinje ili vozila sa životinjskom vučom u nezgodi bez sudara / Animal-rider or occupant of animal-drawn vehicle injured in transport accident

naše djece 17 je različitih uzroka prijeloma, a pojedinačno su po šifri MKB prikazani u tablici 1.

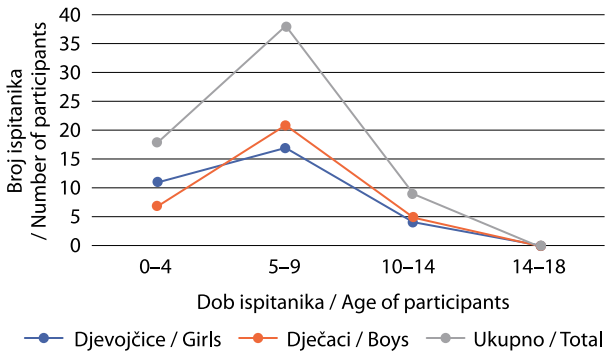
Prema uzroku, od 243 ispitanika, uzrok prijeloma u njih 224 bila je neka vrsta pada (92,2%), u petero djece prijelom je nastao u prometnoj nesreći (2,1%), dok je u troje djece prijelom nastao zbog direktne sile na nadlaktičnu kost, bilo u obliku direktnog udarca neke druge osobe ili zbog samostalnog udarca laktom u zid (1,2%). Za 11 djece podatak o uzroku nije bio pouzdan (4,5%). Od padova najčešća vrsta su padovi na istoj razini prilikom okliznuća, spoticanja i posrtanja (44%, 98 djece) te W17.0 – drugi pad s jedne razine na drugu (82 djece). Svi drugi padovi se redaju u nizu od jednog do devetero djece.

U skupini padova na istoj razini prilikom okliznuća, spoticanja i posrtanja (W01.0) zbog pada s bicikla nastala su 22 prijeloma (9% svih prijeloma, 22,4% prijeloma zbog pada u razini), pad prilikom igranja nogometa uzrokovao je 12 prijeloma (4,9% svih, 13% prijeloma zbog pada u razini). Pad u sklopu predmeta tjelesne i zdravstvene kulture uzrokovao je tri prijeloma, padovi na treningu rukometa, plivanja i trčanja uzrokovali su svaki po dva prijeloma, pad s romobila je uzrokom dvaju prijeloma (47 ih je označeno samo kao nespecificirani pad u razini). Kada se analiziraju padovi s bicikla po dobnim skupinama, 13 djece je bilo u skupini 5–9 godina, sedmero u skupini 10–14 godina i po jedno dijete u ostalim dvjema skupinama.

U skupini padova s jedne razine na drugu (W17.0) radi koje je nastalo 82 prijeloma (36%), padovi s ljuljačke uzrokovali su 17 prijeloma, padovi s tobogana i trampolina svaki po 13 prijeloma, padovi s ograde su uzrokovali sedam prijeloma, padovi s penjalice pet, dok su padovi s konja uzrokovali četiri prijeloma. Od sportova ističe se gimnastika, gdje je pad bio uzrokom triju prijeloma. U devetoro djece uzrok prijeloma bio je naveden samo kao nespecifičan pad s visine.

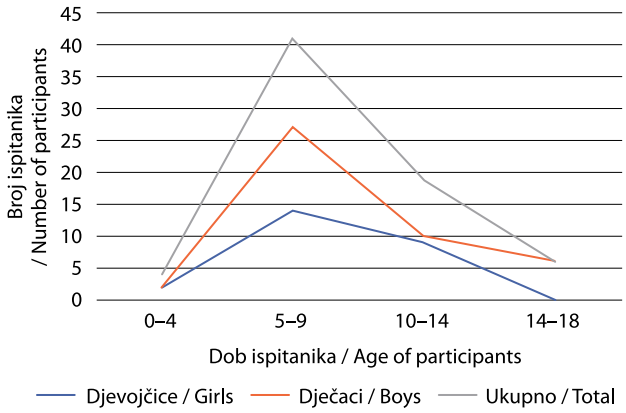
U prometu je prijelom nadlaktične kosti zadobilo petero djece. Od toga su tri prijeloma nastala u prometnoj nesreći gdje su djeca bili suvozači u automobilu, zbog naleta automobila na pješaka nastao je jedan prijelom te zbog naleta automobila na biciklista jedan prijelom nadlaktične kosti.

Zbog direktnog udarca u ruku nastala su dva prijeloma te je jedan prijelom nastao kao posljedica udarca lakta u zid.



Grafikon 2. Broj prijeloma nadlaktične kosti kod kuće po dobi i spolu

Graph 2. Distribution of humeral fractures occurring at home by age and gender



Grafikon 3. Prijelomi nadlaktične kosti na sportskim igralištima po dobi i spolu

Graph 3. Distribution of humeral fractures occurring at sports/recreation grounds by age and gender

Podjela po mjestu gdje se prijelom dogodio

Od 243 prijeloma, 65 ih se dogodilo kod kuće (26,7%), 35 u školi i drugim javnim ustanovama (14,4%), 70 ih se dogodilo u sklopu neke sportske i atletske površine, što uključuje i igrališta i parkove (28,8%), 34 ih se dogodilo na ulici, što uključuje padove s bicikla, rola, romobila te prometne nesreće (14%), dok za ostalih 39 nema podataka gdje se prijelom dogodio (16%).

Kod kuće je stradalo 32 djevojčice i 33 dječaka. Dobna i spolna distribucija prikazana je na grafikonu 2. Na sportskim i atletskim površinama ukupno je prijelom nadlaktične kosti zadobilo 25 djevojčica i 45 dječaka. Dobno-spolna distribucija prikazana je na grafikonu 3.

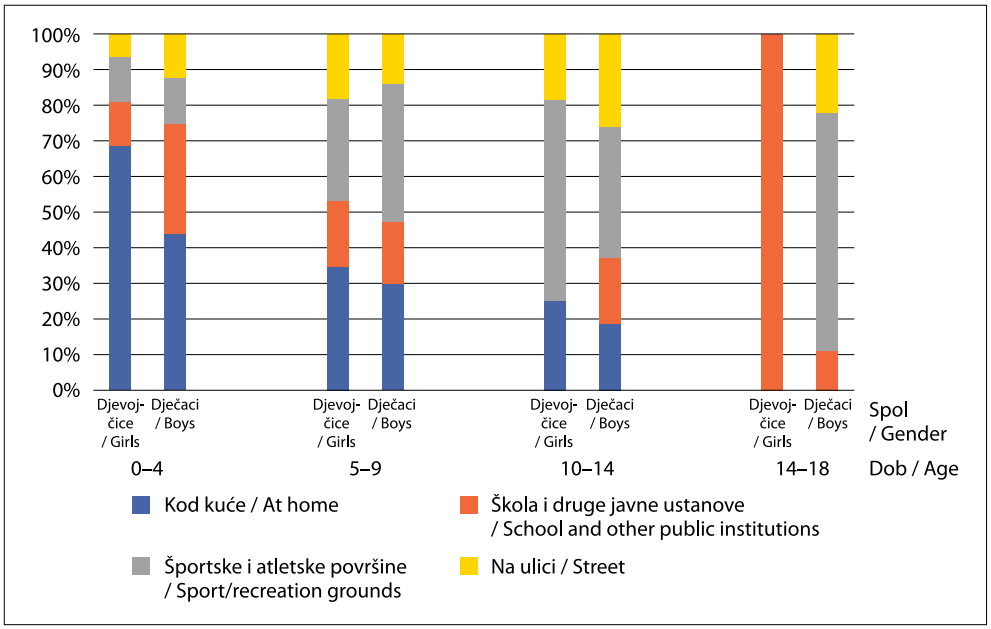
Ukupno je prijelom nadlaktične kosti na ulici zadobilo 13 djevojčica i 21 dječak. Na grafikonu 4 prikazan je udio pojedinih mjesta gdje se dogodio prijelom nadlaktične kosti, ovisno o dobi i spolu.

Rasprava

Prijelomi humerusa razlikuju se po mehanizmu nastanka prema dobi djeteta. Tako djeca unutar prve dvije godine života velikom većinom prijelom zadobiju padom s kreveta na pod.[18]

U kasnijoj životnoj dobi prijelomi su većinom vezani uz različite tjelesne aktivnosti.

Prijelomi humerusa u naše djece najčešće se događaju tijekom predškolske dobi i u prvim godinama osnovne škole. Češći su u muške djece, iako je incidencija u prve četiri godine podjednaka u oba spola. U



Grafikon 4. Udio pojedinih mjesta gdje se dogodio prijelom ovisno o dobi i spolu

Graph 4. Distribution of humeral fractures by location where injury occurred, age and sex

petoj godini života bilježi se porast incidencije i u dječaka i u djevojčica, ali je porast ipak veći u dječaka. Najveća učestalost prijeloma nadlaktične kosti kod djevojčica je oko šeste godine, dok je kod dječaka oko sedme godine. U djevojčica nakon sedme godine incidencija pada, dok u dječaka počne značajnije padati tek nakon devete godine. U vrijeme srednje škole prijelomi su rijetki u oba spola, a događaju se najčešće zbog pada tijekom bavljenja sportom. Slične podatke imaju i druge epidemiološke studije.[18,19] Većina prijeloma u naše djece nastala je u proljeće i ljeti, a značajnije manje u jesen i zimi. Bar i sur. također nalaze kako su mjeseci školskih praznika rizično vrijeme za nastanak prijeloma humerusa.[18]

Pretežite aktivnosti kod nastanka prijeloma u naše djece jesu igra, vožnja bicikla i nogomet (sezona suhog vremena i ljetnih praznika). Znatno češće djeca ozljeđuju lijevu ruku (62%). Najčešći prijelom je prijelom distalnog dijela (98%) humerusa. Od svih prijeloma distalnog dijela najčešći su suprakondilarni prijelomi (70%) a nakon njih dolaze prijelomi lateralnog kondila. Sličnu raspodjelu imaju i druge epidemiološke studije prijeloma humerusa u djece.[20,21,22] Većina tih prijeloma bila je nestabilna te se stoga zahtijevalo bolničko liječenje. Samo 20 (8,2%) prijeloma bilo je ambulantno liječeno (imobilizacija, bez repozicije u anesteziji). Bolničko liječenje je potrebito kod većine prijeloma nadlaktične kosti u djece. Fernandez i sur., analizirajući 665 brazilske djece (São Paulo) liječene zbog prijeloma humerusa u vremenu od 2012. do 2016. godine, zamjećuje kako je operativno liječeno 35,3% djece s prijelomom nadlaktične kosti.[21]

Analizirajući uzroke prijeloma uviđamo kako su padovi puno češći (92%) od direktnih udaraca ili ozljeda u prometu. Najčešći su padovi u razini (44%) i padovi s visine (36%). Kod padova u razini najviše se prijeloma dogodilo kao posljedica vožnje biciklom i padova tijekom igranja nogometa. Kod vožnje biciklom prijelomi su se najčešće događali u dobi između šeste i devete godine, nešto češće u muške djece. Od padova na nogometu najviše je stradalo muške djece stare sedam godina, iako se prijelom događao i u starijih i u mlađih dječaka. Zanimljivo je da je zbog pada na ledu, u pet godina ovog istraživanja, prijelom nadlaktične kosti zadobilo samo jedno dijete. Prilikom rolanja prijelom je zadobilo petero djece. Od ostalih sportova, prijelomi nadlaktične kosti dogodili su se i tijekom igranja rukometa, košarke ili na treningu trčanja, međutim znatno rjeđe nego zbog padova na nogometu. Prijelomi norveške djece u zimskom periodu najčešće nastaju tijekom *snowboardinga*, a ljeti u igri rukometa i rolanjem. Pad s bicikla i igra nogometa kod njih su rijetke aktivnosti tijekom kojih nastaju prijelomi.[23] Zbog padova s visine najviše su stradala djeca padajući u parkovima i dječjim igralištima. Najznačajnijim uzrokom prijeloma nadlaktične kosti pokazali su se padovi s ljuljačke, zatim podjednako padovi s tobogana i trampolina, a nešto rjeđe pojavljuju se kao uzrok padovi s ograde i penjalica.

U dobi do četiri godine najučestaliji uzrok je pad s trampolina u oba spola i nešto manje pad s tobogana. Pad s trampolina čini 47% uzroka kod djece s prijelomima koji su nastali na dječjim igralištima u djece liječene u bolnici Ipswich. U toj skupini zanimljivo je kako prijelomi padom nastaju u 4% djece padom s bicikla i 5% padom s konja.[19] Od pete godine raste i učestalost prijeloma zbog padova s ljuljački i tobogana, dok učestalost prijeloma zbog pada s trampolina pada. Trampolin je mjesto čestih prijeloma i drugih regija u djece predškolske dobi.[24] Najviše padova s ljuljačke dogodilo se u dobi od pete do devete godine, nešto češće u djevojčica, zatim se u dobi od desete do četrnaeste godine incidencija smanjila te nakon četrnaeste godine pala na nulu. Kod padova s tobogana najviše prijeloma je bilo u dobi od pete do šeste godine, podjednako u oba spola. U američke djece česte su ozljede padom s *„monkey bars"* sprave koja se sporadično nalazi i u našim parkovima za igru djece.[25] Ista sprava je uzrok čestih prijeloma humerusa i u Singapuru. Autori predlažu zakonsku regulativu prevencije prijeloma humerusa u igraonicama i na terenima za rekreaciju djece.[26] Analizirajući mjesto gdje se prijelom dogodio, uočavamo da su rizičnija mjesta sportske površine, koje uključuju i dječje parkove i igrališta te mjesto gdje dijete živi. Nešto manja pojavnost prijeloma bila je u školi, vrtićima i igraonicama te na ulici.

Na sportskim aktivnostima najčešće se ozljeđuju djeca između pete i devete godine (58%), dvostruko češće dječaci, te djeca između desete i četrnaeste godine (27%), podjednako u oba spola, no značajno manje od djece između pete i devete godine života.

Kod kuće se najviše ozljeđuju djeca od pete do devete godine (58%) te djeca mlađa od pet godina (28%). U školi kao i na ulici najviše se ozljeđuju djeca od pete do devete godine života (60% od svih školskih prijeloma te 56% od svih prijeloma na ulici). U vrtićima, igraonicama i školi češće se ozljeđuju muška djeca (66%). Također se i na ulici češće ozljeđuju dječaci (60%).

Analizirajući djecu po dobi, uočavamo da djeca mlađa od četiri godine najčešće zadobivaju prijelom nadlaktične kosti kod kuće (56%) te u jaslicama, vrtiću i igraonicama (22%). Kod kuće se češće ozljeđuju djevojčice, dok se u vrtiću i igraonici češće ozljeđuju dječaci mlađi od pet godina života. U dobi od pete do devete godine djeca najčešće zadobiju frakturu padom na sportskim površinama, parkovima, igralištima (34%), kod kuće (32%), u školi (18%) te na ulici (16%). U dobi od desete do četrnaeste godine najviše stradaju na sportskim površinama (44%), na ulici (23%), kod kuće (21%) i u školi (12%). U dobi od 15 do 18 godina dominiraju prijelomi nastali zbog padova na sportskim površinama (60%).

Kod kuće se djeca najčešće ozljeđuju padom u razini, padom s kreveta, padom sa stepenica, padom sa stolice i padom s drugih dijelova pokućstva te padom sa stabla, ograde i zida. U školi se djeca ozljeđuju padom u razini, padom na tjelesnom, padom na igralištu, padom zbog naguravanja s drugom djecom te zbog direktnog udarca, što smo u ovom istraživanju zabilježili samo jednom. Na sportskim površinama djeca se ozljeđuju padom sa sprava u parkovima te zbog padova u raznim sportskim aktivnostima, u kojima, kao što smo već napomenuli, dominira nogomet. Na ulici kao uzroci prijeloma dominiraju padovi s bicikla i rola, dok je prometna nesreća kao uzrok prijeloma u ovom istraživanju zabilježena u petero djece (2%).

Pridružene teške tjelesne ozljede imalo je 29 djece (12%). Najčešća je bila iščašenje lakta (31%), dodatni prijelom distalnog dijela palčane kosti (14%), ozljeda brahijalne arterije (10,3%). Od živaca najčešće je bio ozlijeđen ulnarni živac, a nešto rjeđe medijani i radijalni živac.

Zaključak

Glavni mehanizam nastanka prijeloma nadlaktične kosti u zagrebačke djece je pad. Pad u razini velikom većinom je uzrok prijeloma u djece koja su pala tijekom rekreacijske vožnje bicikla ili su igrala nogomet. Pad s male visine uzrokuje prijelome u mlađe djece, pretežito padom s trampolina, u nešto starije djece s tobogana, a u svim uzrastima s ljuljačke.

LITERATURA

1. *Pavić R, Hnatešen D, Margetić P.* Epidemiology of adult fractures in eastern Croatia. Acta Clin Croat 2017;56:494-504.
2. *Salonen A, Pajulo O, Lahdes-Vasama T, Välipakka J, Mattila VM.* Increased incidence of distal humeral fractures and surgical treatment in 0- to 18-year-old patients treated in Finland from 1987 to 2010. J Child Orthop. 2013 Dec;7(6):559-64.
3. *Skaggs DL, Frick S.* Weinstein SL, Flynn JM. Upper extremity fractures in children. Lovell and Winter's Pediatric Orthopaedics, 7 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014, str. 1694–772.
4. *Antabak A, Luetić T, Ćavar S, Davila S, Bogović M, Batinica S.* Rezultati liječenja suprakondilarnih prijeloma. Liječ Vjesn. 2010 Sep-Oct;132(9-10):272-6.
5. *Catena N, Calevo MG, Fracassetti D, Moharamzadeh D, Origo C, De Pellegrin M.* Risk of ulnar nerve injury during crosspinning in supine and prone position for supracondylar humeral fractures in children: a recent literature review. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2019 Aug;29(6):1169-75.
6. *Sananta P, Sintong L, Prasetio B, Putera MA, Andarini S, Kalsum U i sur.* Elbow Fracture in Children at Saiful Anwar General Hospital, Nine Years Experiences. Open Access Maced J Med Sci. 2019 Dec 12;7(23):4069-71.
7. *Farnsworth CL, Silva PD, Mubarak SJ.* Etiology of supracondylar humerus fractures. J Pediatr Orthop. 1998 Jan-Feb;18 (1):38-42.
8. *Gill AC, Kelly NR.* Pediatric injury prevention: Epidemiology, history, and application. 2020. https://www.uptodate.com/contents/pediatric-injury-prevention-epidemiology-history-and-application [pristupljeno 30.07.2020.].
9. *LiBrizzi CL, Klyce W, Ibaseta A, Shannon C, Lee RJ.* Sex-based differences in pediatric supracondylar humerus fractures. Medicine (Baltimore). 2020 May;99(20):e20267.
10. *Guifo ML, Tochie JN, Oumarou BN, Tapouh JRM, Bang AG, Ndoumbe A i sur.* Paediatric fractures in a sub-saharan tertiary care center: a cohort analysis of demographic characteristics, clinical presentation, therapeutic patterns and outcomes. Pan Afr Med J. 2017 May 18;27:46.
11. *Holt JB, Glass NA, Shah AS.* Understanding the Epidemiology of Pediatric Supracondylar Humeral Fractures in the United States: Identifying Opportunities for Intervention. J Pediatr Orthop. 2018 May/Jun;38(5):e245-e251.
12. *Cheng JC, Lam TP, Maffulli N.* Epidemiological features of supracondylar fractures of the humerus in Chinese children. J Pediatr Orthop B. 2001 Jan;10(1):63-7.
13. *Kim SH, Szabo RM, Marder RA.* Epidemiology of humerus fractures in the United States: nationwide emergency department sample, 2008. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 Mar; 64(3):407-14.
14. *Mujkić A.* Injury prevention and safety promotion for preschool children. Zagreb: UNICEF Ured za Hrvatsku; 2010.
15. *Crnica V, Mujkić A, Young T, Miškulin M, Peek-Asa C.* Healthcare providers' knowledge, attitudes and counselling on injury prevention for preschool children in Croatia. Matern Child Health J. 2013 Nov;17(9):1718-24.
16. *Meštrović J, Milunović P, Skelin A, Čarija R, Čatipović T, Meštrović M i sur.* Djeca s ozljedama liječena u bolničkim ambulantama hitnog prijma. Liječ Vjesn. 2012 Nov-Dec;134 (11-12):305-9.
17. *Antabak A, Andabak M, Barišić B, Papeš D, Romić I, Fuchs N i sur.* Prijelomi nadlaktične kosti u djece – okolnosti i uzroci nastanka. Liječ Vjesn [Internet]. 2016 [pristupljeno 30.07.2020.]; 138(3-4):0-0. Dostupno na: https://hrcak.srce.hr/172838
18. *Rosado N, Ryznar E, Flaherty EG.* Understanding humerus fractures in young children: Abuse or not abuse? Child Abuse Negl. 2017 Nov;73:1-7.
19. *Barr LV.* Paediatric supracondylar humeral fractures: epidemiology, mechanisms and incidence during school holidays. J Child Orthop. 2014 Mar;8(2):167-70.
20. *Houshian S, Mehdi B, Larsen MS.* The epidemiology of elbow fracture in children: analysis of 355 fractures, with special reference to supracondylar humerus fractures. J Orthop Sci. 2001;6(4):312-5.
21. *Fernandes JCF, Milan TV, Ribeiro HAMF, Stein HE, Ribas HC, Carula BC.* Distal humeral fracture: an epidemiological analysis of orthopedic patients for children. Acta Ortop Bras. 2019 Sep-Oct;27(5):261-4. URL: http://www.scielo.br/aob. [pristupljeno 30.07.2020.]
22. *Sinikumpu J, Victorzon S, Poka T, Lindholm E, Peljo T, Serlo W.* The long-term outcome of childhood supracondylar humeral fractures: A population-based follow up study with a minimum follow up of ten years and normal matched comparisons. Bone Joint J. 2016 Oct;98-B(10):1410-1417.
23. *Randsborg PH, Gulbrandsen P, Saltytė Benth J, Sivertsen EA, Hammer OL, Fuglesang HF i sur.* Fractures in children: epidemiology and activity-specific fracture rates. J Bone Joint Surg Am. 2013 Apr 3;95(7):e42.
24. *Wootton M, Harris D.* Trampolining injuries presenting to a children's emergency department. Emerg Med J. 2009 Oct; 26(10):728-31.
25. *LeMier M, Cummings P, West TA.* Accuracy of external cause of injury codes reported in Washington State hospital discharge records. Inj Prev. 2001 Dec;7(4):334-8.
26. *Mahadev A, Soon MY, Lam KS.* Monkey bars are for monkeys: a study on playground equipment related extremity fractures in Singapore. Singapore Med J. 2004 Jan;45(1):9-13.

Liječ Vjesn 2021;143:181–183
https://doi.org/10.26800/LV-143-5-6-4

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Gallstone ileus sigmoidnog kolona: prikaz slučaja

Gallstone ileus of the sigmoid colon: a case report

Goran Augustin[1,2]✉, Paula Batur[1], Tomislav Bruketa[2]

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

Deskriptori
ŽUČNI KAMENCI – dijagnostički slikovni prikaz, kirurgija, komplikacije; ILEUS – dijagnostički slikovni prikaz, etiologija, kirurgija; CRIJEVNA OPSTRUKCIJA – dijagnostički slikovni prikaz, etiologija, kirurgija; BOLESTI SIGMOIDNOG KOLONA – dijagnostički slikovni prikaz, etiologija, kirurgija; LAPAROTOMIJA; KOMPJUTORIZIRANA TOMOGRAFIJA

SAŽETAK. Mehanička opstrukcija crijeva žučnim konkrementom (engl. *gallstone ileus*) rijetka je komplikacija bilijarne kalkuloze, najčešće lokalizirana u tankom crijevu. *Gallstone ileus* kolona mnogo je rjeđi oblik *gallstone ileusa*. Najčešći je u osoba starije dobi s određenim pridruženim bolestima, u žena češći nego u muškaraca. Starija dob i pridružene bolesti povećavaju smrtnost koja je viša ukoliko se stanje kasno dijagnosticira i liječi. Budući da se crijevna opstrukcija uspješno liječi, potrebno je diferencijalno dijagnostički isključiti *gallstone ileus* kompjuteriziranom tomografijom (CT) ili nativnim RTG-om abdomena. Terapijske mogućnosti su otvorena ili laparoskopska kololitotomija i endoskopska litotripsija. Prikazujemo slučaj 63-godišnje žene koja se javila s abdominalnim bolovima po tipu kolika i povišenim serumskim upalnim parametrima. Na CT-u abdomena uočena je opstrukcija sigmoidnog kolona konkrementom veličine 4,8 cm te je uspješno izvršena laparotomija i kololitotomija.

Descriptors
GALLSTONES – complications, diagnostic imaging, surgery; ILEUS – diagnostic imaging, etiology, surgery; INTESTINAL OBSTRUCTION – diagnostic imaging, etiology, surgery; SIGMOID DISEASES – diagnostic imaging, etiology, surgery; LAPAROTOMY; TOMOGRAPHY, X-RAY COMPUTED

SUMMARY. Gallstone ileus is a rare form of mechanical bowel obstruction with a biliary calculus due to complicated biliary lithiasis. The most common obstructed segment is small bowel. Colonic gallstone ileus is much rarer. Older patients with comorbidities are affected more frequently, and also women more often than men. Older age and comorbidities increase the mortality rate, additionally if the diagnosis and treatment are delayed. Since gallstone ileus is curable, it is necessary to confirm it with an abdominal CT scan or plain abdominal X-ray. Therapeutic procedures include laparotomy or laparoscopy with cololithotomy and endoscopic lithotripsy. We present a case of a 63-year-old woman who came to the emergency department with colicky abdominal pain and elevated serum inflammatory markers. Obstruction of the sigmoid colon with 4.8 cm calculus is detected with the abdominal CT scan, and it was successfully treated with laparotomy and cololithotomy.

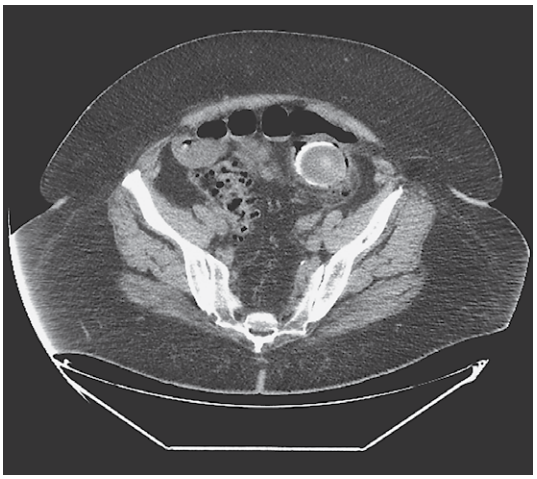
Gallstone ileus rijetka je komplikacija bilijarne kalkuloze s incidencijom 1–4%.[1] Prvi put ga je opisao Kasper Bartholin mlađi 1654. godine.[2] To je uzrok mehaničke opstrukcije crijeva koja najčešće nastane uglavljenjem žučnog kamena u terminalnom ileumu (60,5%), zatim u jejunumu (16,1%), dok je kolon mnogo rjeđa lokacija s incidencijom od 4,1%.[3] Javlja se najčešće u dobi od 60 do 84 godine[4], iako ima slučajeva i u mlađih i u starijih. Žene su sklonije ovoj komplikaciji, kao i osobe s određenim pridruženim bolestima kao što su *diabetes mellitus* i/ili divertikularna bolest kolona.[5,6] Ovdje je prikazan slučaj bolesnice s *gallstone ileusom* sigmoidnog kolona.

Prikaz slučaja

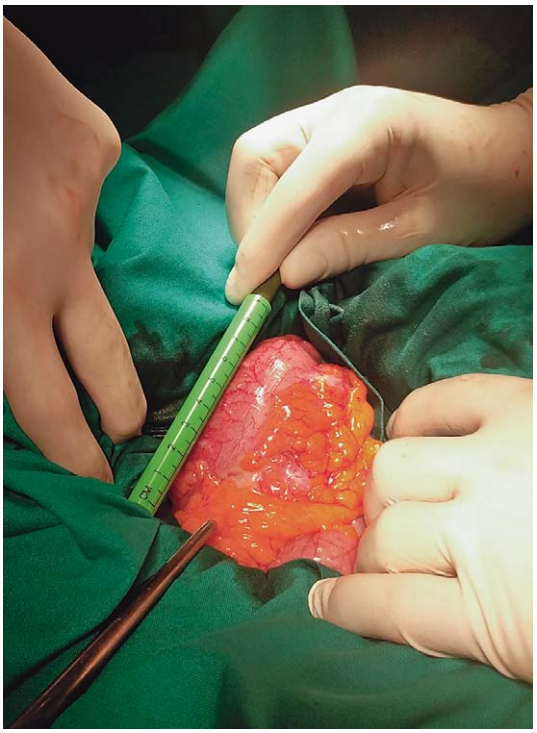
Šezdesettrogodišnja bolesnica javila se u objedinjeni hitni prijem Kliničkoga bolničkog centra Zagreb zbog bolova u trbuhu dominantno suprapubično sa širenjem u cijeli trbuh. Bol je konstantna s povremenim intenziviranjem po tipu kolika i traje unazad dva dana. Na dan prijema imala je zadnju stolicu koja je bila uredna, nije povraćala, a posljednje 24 sata temperatura je bila 37,9 C°. Četiri godine ranije učinjena je segmentektomija desne dojke s disekcijom aksile radi karcinoma. Patohistološki nalaz karcinoma bio je invazivni duktalni karcinom (NOS), CI, G3, T 2.5cm, N 0/9, luminal B. ER 100%, PR 100%, HER2 neg, Ki-67 47.5% i rubovi slobodni 15 mm. Provedena je kemoradioterapija te je u redovnim kontrolama onkologa. Ne puši i ne konzumira alkoholna pića. Stolica i urin su uredni, a apetit slabiji. Od lijekova uzima hormonsku terapiju zbog karcinoma dojke (letrozol-inhibitor aromataza), alergije negira. Pri prijemu je tahikardna (108/min), tlak 150/100 mmHg, SaO_2 96%, periferni pulsevi palpabilni na svim razinama. Fizikalnim nalazom prisutan distendiran abdomen, palpatorno bolan dominantno obostrano suprapubično. Jetra i slezena su nepalpabilne. Peristaltika je čujna, lumbalna sukusija negativna. U laboratorijskim nalazima Etc (4.26 $x10^{12}$/L), Hgb (120 g/L), Htc (0.363 L/L), MCV (85.2 fL), Leu (12.9$x10^9$/L), Ne (85.8%), Glc (7.4 mmol/L),

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Goran Augustin, dr. med., prim.
Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: augustin.goran@gmail.com

Primljeno 25. srpnja 2020., prihvaćeno 22. listopada 2020.



Slika 1. CT abdomena i zdjelice prikazuje konkrement veličine 4,8 cm u lumenu sigmoidnog kolona. Konkrement ima slojeve različitog intenziteta.
Figure 1. CT scan of abdomen and pelvis showing calculus 4.8 cm in size intraluminally in sigmoid colon. Calculus has layers of different intesity.



Slika 2. Konkrement u lumenu sigmoidnog kolona intraoperativno
Figure 2. Calculus in the lumen of the sigmoid colon intraoperatively

ukupni bilirubin (6 μmol/L), CRP (190.5 mg/L), u urinu Leu (3+), nitriti (1+), ketoni (2+), urobilinogen (3+). Učinjeni RTG srca i pluća bez osobitosti. Nativni CT abdomena i zdjelice prikaže pneumobiliju i opstrukciju sigmoidnog kolona intraluminalno smještenim konkrementom promjera 4,8 cm (slika 1). Nalaz



Slika 3. Žučni konkrement duljine 9 cm
Figure 3. Biliary calculus 9 cm in lenght

odgovara *gallstone ileusu*. Također, prisutna je komunikacija lumena žučnog mjehura s hepatalnom fleksurom kolona. Izražena je divertikuloza kolona, bez znakova divertikulitisa. Nema slobodne intraperitonealne tekućine ni pneumoperitoneuma. Difuzna steatoza jetre. Postavljena je nazogastrična sonda. Od terapije bolesnica je primila 500 ml fiziološke otopine i.v., Spasmex ampl. i.v. (spazmolitik), Reglan ampl. i.v. (antiemetik) i Ranital amp. i.v. (antacid). Indiciran je hitan operativni zahvat. Eksplorativnom laparotomijom nađe se kamen u sigmoidnom kolonu (slika 2) te se sigmoidotomijom proksimalno od mjesta opstrukcije izvadi konkrement dimenzija 9 x 4,5 cm (slika 3). Kolotomija se prešije. Postoperativni tijek bio je uredan te je bolesnica sedmoga postoperativnog dana puštena kući.

Rasprava

Gallstone ileus je komplikacija bilijarne litijaze koja se najčešće očituje opstrukcijom terminalnog ileuma (60,5%), no u literaturi se ističe da lokalizacija u kolonu čini 4,1% slučajeva opstrukcije.[3] Najčešća je lokalizacija u kolonu sigmoidni, zatim transverzalni kolon.[7] Osim veće pojavnosti u starijoj dobi, postoji i tri puta veća incidencija u žena[3] te pretilih, a neki autori su opisali povezanost komorbiditeta poput kardiovaskularnih bolesti, diabetesa mellitusa, divertikulitisa, radioterapije zdjelice i postoperativnih adhezija s pojavom ove bolesti.[5,6] Patofiziološki nastanak bolesti povezuje se s nastankom kolecistoenteralnih, odnosno kolecistokoličnih fistula. Smatra se da fistula nastaje zbog akutne upale žučnog mjehura s velikim kamenom koja zahvaća i okolne strukture te zbog nekroze dovede do perforacije stijenke žučnog mjehura i protruzije konkrementa u lumen crijeva. Zbog postojanja fistule radiološki se može prikazati zrak u bilijarnom sustavu (pneumobilija), no ne uvijek jer su opisani i

slučajevi spontanog zatvaranja fistule.[8] Na nastanak opstrukcije, osim stenoza i divertikula crijeva, utječe i veličina konkrementa. Naime, smatra se da konkrement veličine do 3 cm može spontano izaći *per vias naturales*, iako su opisani slučajevi opstrukcije konkrementima manjima od 3 cm.[9] Stanje se očituje ili parcijalnom ili potpunom crijevnom opstrukcijom. Simptomi mogu trajati i nekoliko tjedana prije javljanja liječniku.[10] Najčešće su prisutni simptomi: distenzija abdomena, bolovi koji mogu biti difuzni ili lokalizirani u abdomenu, kontinuirani ili intermitentni po tipu crijevnih kolika, može doći do povraćanja i opstipacije, febriliteta, a u najtežim slučajevima može se razviti potpuna crijevna opstrukcija s hemodinamskim šokom. Bilijarne tegobe u anamnezi navodi samo polovina bolesnika.[14] Diferencijalna dijagnoza uključuje adhezije, intususcepciju, volvulus, mezenterijsku trombozu, divertikulitis kolona, akutni apendicitis i bilijarne kolike.[12] Prolazni grčevi objašnjavaju se propagacijom konkrementa kroz crijevo, tj. naglim spazmima stijenke u namjeri da potisne konkrement distalno.[11] U fizikalnom nalazu peristaltika može biti pojačana pa sve do odsutnosti. Potrebno je učiniti radiološku obradu RTG-om ili CT-om abdomena kojima se može uočiti pneumobilija, aerolikvidni nivoi u lumenu crijeva i konkrement, što čini tzv. Riglerovu trijadu.[9] Budući da se bolest može manifestirati s intermitentnim pogoršanjima i poboljšanjima, u vidu prolaznih bolova, promjena peristaltike i eventualnih općih simptoma, odgađa se operativni zahvat i s njim mogućnost potpunog izlječenja, a postoji povezanost između vremena operacije i smanjenja smrtnosti.[9] Preoperativna dijagnoza postavlja se u manje od 50% slučajeva, što uz stariju dob i pridružene bolesti uzrokuje relativno visoku smrtnost.[3] Stoga bi određeni nalazi trebali potaknuti sumnju na *gallstone ileus*, a to su kontrast ili zrak na radiološkom nalazu u bilijarnom sustavu, direktna ili indirektna (kontrastna) vizualizacija konkrementa, promjena pozicije ranije detektiranog konkrementa i radiološki nalaz nepotpune ili potpune opstrukcije crijeva.[12] Terapija *gallstone ileusa* može biti neoperativna i operativna. Od neoperativne opisana je endoskopska litotripsija i evakuacija konkrementa te endoskopska litotripsija udarnim valovima (ESWL), a opративni zahvati su laparoskopska ili otvorena kololitotomija. Uz ekstrakciju konkrementa može se učiniti i kolecistektomija u istom aktu ili u odgođenoj operaciji.[6,13] Nije dokazano koji je zahvat optimalan te se odlučuje s obzirom na dob, fizikalni nalaz (prisutnost peristaltike, stupanj distenzije kolona proksimalno od opstrukcije, prisutnost aerolikvidnih nivoa, pneumobilije, vizualizacije konkrementa i njegove veličine), pridružene bolesti, opće stanje bolesnika – prisutnost ili odsutnost hemodinamskog šoka ili sepse.

Zaključak

Gallstone ileus kolona kao komplikacija bilijarne litijaze koja zahvaća starije, osobito s pridruženim bolestima koje mogu pogoršati tijek bolesti, te stanje s atipičnom simptomatologijom koje može dulje vrijeme progredirati, i dalje predstavlja dijagnostički i terapijski izazov. Izrazito rijetka pojavnost ove bolesti jedan je od razloga zbog kojega dijagnoza često promakne. Stoga, kod bolesnika starije životne dobi s gore opisanim simptomima treba na umu imati i opstrukciju žučnim konkrementom te provesti ciljanu radiološku dijagnostiku radi pravovremene preoperativne dijagnoze kako bi se donijela odluka o optimalnom liječenju. CT abdomena i zdjelice, s obzirom na brzinu i točnost dijagnostike, za sada je najbolji izbor. Budući da u literaturi nema sigurnih smjernica i preporuka za dijagnostiku i terapiju, dijagnostika i terapija će ovisiti o kliničkoj slici i općem stanju bolesnika.

LITERATURA

1. *Clavien PA, Richon J, Burgan S, Rohner A.* Gallstone ileus. Br J Surg. 1990 Jul;77(7):737–42.
2. *Bartholin C.* Obstetrics. [S. l., s. n.]; 1654, str. 243.
3. *Reisner RM, Cohen JR.* Gallstone ileus: A review of 1001 reported cases. Am Surg. 1994 Jun;60(6):441–6.
4. *Halabi WJ, Kang CY, Ketana N, Lafaro KJ, Nguyen VQ, Stamos MJ i sur.* Surgery for gallstone ileus: a nationwide comparison of trends and outcomes. Ann Surg. 2014 Feb;259(2):329–35.
5. *Okada K, Okamura S, Ono H.* A case of gallstone ileus with sigmoid colon perforation. J Jpn Surg Assoc. 2011;72:1786–90.
6. *Inukai K, Uehara S, Miyai H, Takashima N, Yamamoto M, Kobayashi K i sur.* Sigmoid gallstone ileus: A case report and literature review in Japan. Int J Surg Case Rep. 2018;49:51–4.
7. *Carr SP, MacNamara FT, Muhammed KM, Boyle E, McHugh SM, Naughton P i sur.* Perforated closed-loop obstruction secondary to gallstone ileus of the transverse colon: a rare entity. Case Rep Surg. 2015;2015:691713.
8. *Levowitz BS.* Spontaneous internal biliary fistulas. Ann Surg. 1961 Aug;154(2):241–51.
9. *Buetow GW, Glaubitz JP, Crampton RS.* Recurrent gallstone ileus. Surgery. 1963 Nov;54:716–24.
10. *Foss HL, Summers JD.* Intestinal obstruction from gallstones. Ann Surg. 1942 May;115(5):721.b2–735.
11. *Deckoff SL.* Gallstone ileus; a report of 12 cases. Ann Surg. 1955 Jul;142(1):52–65.
12. *Miller JD, Costopoulos LB, Holmes CE, Willox GL.* Gall-stone ileus of the colon. Br J Radiol. 1965 Dec;38(456):960.
13. *Meyenberger C, Michel C, Metzger U, Koelz HR.* Gallstone ileus treated by extracorporeal shockwave lithotripsy. Gastrointest Endosc. 1996 May;43(5):508–11.
14. *Farkas N, Kaur V, Shanmuganandan A, Black J, Redon C, Frampton AE i sur.* A systematic review of gallstone sigmoid ileus management. Ann Med Surg (Lond). 2018 Jan 31;27:32–9.
15. *Lobo DN, Jobling JC, Balfour TW.* Gallstone ileus: diagnostic pitfalls and therapeutic successes. J Clin Gastroenterol. 2000 Jan;30(1):72–6.

Liječ Vjesn 2021;143:184–187
https://doi.org/10.26800/LV-143-5-6-5

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Spermatocitni tumor – prikaz slučaja

Spermatocytic tumor – case report

Tonći Vodopić[1], Kristina Vnuk[2], Goran Štimac[3], Miroslav Tomić[3], Božo Krušlin[4,5], Monika Ulamec[4,5,6]

[1] Odjel za patologiju, citologiju i sudsku medicinu, Opća bolnica Varaždin, Varaždin
[2] Odjel za patologiju i citologiju, Opća bolnica Zabok i bolnica hrvatskih veterana, Zabok
[3] Klinika za urologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[4] Zavod za patologiju „Ljudevit Jurak", KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[5] Zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
[6] Katedra za patologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori
Tumori testisa – kirurgija, patologija;
Semiinom – kirurgija, patologija;
Tumori zametnih stanica – kirurgija, patologija;
Orhidektomija

SAŽETAK. Prema najnovijoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO) tumori testisa dijele se na tumore zametnih stanica s neoplazijom *in situ*, tumore zametnih stanica koji nisu povezani s neoplazijom *in situ*, tumore spolnog tračka, tumore koji imaju elemente tumora zametnih stanica i spolnog tračka, hematolimfoidne tumore te ostale rijetke tumore testisa. Spermatocitni tumori su rijetke neoplazme koje se pojavljuju uglavnom u starijih muškaraca te spadaju u tumore testisa koji nisu povezani s neoplazijom *in situ*. Mikroskopski se sastoje od 3 tipa stanica bez prominentne limfocitne ili granulomske stromalne reakcije karakteristične za seminome. Imunohistokemijski su ovi tumori negativni na sve uobičajene markere tumora zametnih stanica, uz iznimku CD117 koji može biti pozitivan u 40% slučajeva. Ovdje donosimo prikaz bolesnika sa spermatocitnim tumorom koji u trenutku postavljanja dijagnoze niti do dovršetka pisanja ovog prikaza nije imao razvijenih metastaza. Vrijeme praćenja je iznosilo deset mjeseci.

Descriptors
Testicular neoplasms – pathology, surgery;
Seminoma – pathology, surgery;
Neoplasms, germ cell and embryonal – pathology, surgery; Orchiectomy

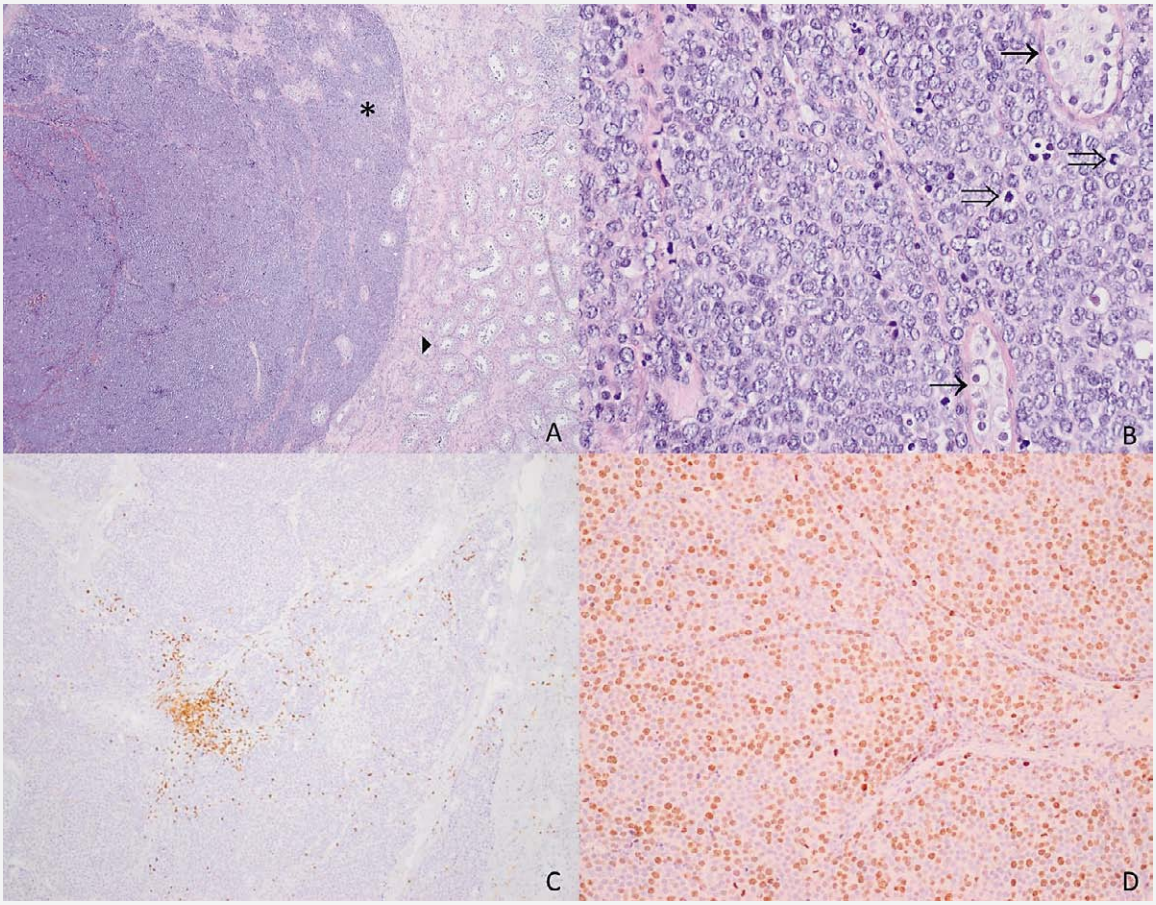
SUMMARY. According to the newest WHO classification tumors of the testis are divided into germ cell tumors derived from germ cell neoplasia in situ, germ cell tumors unrelated to germ cell neoplasia in situ, sex cord-stromal tumors, tumors containing both germ cell and sex cord-stromal elements, haematolymphoid tumors, and other rare tumors of the testis. Spermatocytic tumor is a rare neoplasm that occurs mainly in adults and is part of germ cell tumors unrelated to germ cell neoplasia in situ. Three cell populations without prominent lymphocytic nor granulomatous stromal reaction can be seen histologically.These tumors are negative for most usually used germ cell tumors immunohystochemical markers with the exception of CD117, which can be positive in about 40% of the cases. In the time of diagnosis or writing this report our patient had spermatocytic tumor without known metastases. Follow-up was ten months.

Tumori zametnih stanica testisa relativno su rijetka maligna bolest koja čini 1% svih zloćudnih tumora i 5% svih tumora urološkog sustava. Međutim, to je najčešća maligna bolest solidnih organa u muškaraca između 15 i 35 godina. Prema najnovijoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO, engl. WHO) iz 2016. godine, tumori testisa se dijele u tumore zametnih stanica nastale iz neoplazije *in situ*, tumore zametnih stanica koji nisu povezani s neoplazijom *in situ*, tumore spolnog tračka, tumore koji imaju elemente tumora zametnih stanica i spolnog tračka, hematolimfoidne tumore te ostale rijetke tumore testisa.[1] U Hrvatskoj su 2017. godine novodijagnosticirana ukupno 193 tumora testisa, od čega su 132 bila lokalizirana, 18 regionalno proširenih, 8 s udaljenim metastazama, dok je za 34 pacijenta stadij bolesti nepoznat. Stopa incidencije na 100.000 stanovnika iznosila je 9,7.[2]

Spermatocitni tumori su rijetka neoplazma testisa koja se pojavljuje u starijih muškaraca (medijan je 54 godine) te spadaju u grupu tumora zametnih stanica koji nisu povezani s neoplazijom *in situ*, a u prethodnim klasifikacijama nazivani su spermatocitnim seminomima. Za razliku od ostalih tumora testisa, nisu povezani s kriptorhizmom. Podrijetlo spermatocitnih tumora je nepoznato, a misli se kako nastaju od stanica koje su sposobne sazrijevati barem do stadija spermatogonija-pahitena spermatocite. Mikroskopski je ovaj tumor dobro ograničen, okružen kapsulom te rijetko infiltrira paratestikularno meko tkivo. Sastoji se od tri tipa stanica, predominantno od stanica srednje veličine (15 do 20 μm), varijabilne količine guste eozinofilne citoplazme, često s finim granularnim kromatinom. Druga vrsta stanica su male stanice (6 do 8 μm), tamno obojenih jezgara te rijetke eozinofilne citoplazme.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Tonći Vodopić, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-8865-9130
Odjel za patologiju, citologiju i sudsku medicinu, Opća bolnica Varaždin,
Ivana Meštrovića 1, 42000 Varaždin, e-pošta: tonci.vodopic1990@gmail.com

Primljeno 17. prosinca 2020., prihvaćeno 27. siječnja 2021.



Slika 1. Mikroskopski izgled tumora; A. 40x HE, mikroskopski izgled oštro ograničenog spermatocitnog tumora (*) prema ostatnom parenhimu testisa (4); B. 400x HE, najbrojnije su stanice srednje veličine s ovalnom jezgrom uz lako uočljive mitoze (Þ). Mjestimice se vidi po koji održani sjemeni kanalić (®); C. 40x LCA, oskudni limfocitni infiltrat imunohistokemijski pozitivan na uobičajeni leukocitni antigen (LCA); D. 200x Ki-67, tumorske stanice pokazuju visoku proliferacijsku aktivnost određenu s Ki-67.

Figure 1. Microscopic tumor features; A. 40x HE, microscopic features of sharply demarcated spermatocytic tumor (*) to the rest of the testicular parenchyma (4); B. 400x HE, predominant cell type is of medium size with round nuclei, note conspicuous mitoses (Þ) and two seminiferous tubules (®); C. 40x LCA, scarce lymphocytic infiltrate immunohistochemically positive for leukocyte common antigen (LCA); D. 200x Ki-67, high proliferation activity of tumor cells defined by Ki-67.

Treći tip stanica su velike (80 do 100 μm), mononuklearne ili multinuklearne stanice okrugle, ovalne ili udubljene jezgre. Spermatocitni tumori rijetko daju metastaze te je orhidektomija terapija izbora.[3, 4]

Pregledom baze podataka naše ustanove od 1. siječnja 2000. do 31. ožujka 2020. godine pronašli smo 466 tumora zametnih stanica nastalih iz neoplazije *in situ*, 16 tumora strome i spolnog tračka, 14 hematolimfoidnih tumora, 6 ostalih rijetkih tumora te 3 tumora zametnih stanica koji nisu povezani s neoplazijom *in situ*, odnosno spermatocitna tumora, od kojih jedan ovdje prikazujemo.

Prikaz bolesnika

Četrdesetsedmogodišnji muškarac krajem veljače 2020. godine dolazi na pregled zbog kvržice desnog testisa koju palpira unazad sedam dana. Navodi da ne osjeća bolove u području skrotuma. Iz osobne anamneze saznaje se da je u djetinjstvu operirao ingvinalnu herniju. U statusu se palpira tvrda tvorba veličine do 2 cm u središnjem dijelu desnog testisa. Ultrazvučno i CT-om toraksa, gornjeg abdomena i zdjelice s intravenskim kontrastom u središnjem dijelu desnog testisa prikaže se relativno ograničena tvorba duljine do 17 mm, dok je lijevi testis homogene strukture parenhima. Bolesnik se hospitalizira na Klinici za urologiju KBC-a Sestre milosrdnice i učini se desnostrana ingvinalna orhidektomija. Na patohistološku analizu primljen je testis s funikulusom. Sam testis bio je veličine 7 x 3 x 2 cm, dok je funikulus bio duljine 7 cm, a promjera do 2 cm. Na presjeku kroz testis nalazio se dobro ograničen, bjelkasti tumor promjera do 1,2 cm koji ne

probija kapsulu. Mikroskopski je opisani tumor građen od difuzne mase solidnih tumorskih stanica, gdje su najbrojnije stanice intermedijarne veličine, okruglih jezgara, fino granuliranog kromatina, nukleola koji se tek naziru te umjereno obilne citoplazme. Uz njih se mjestimično nalaze manje stanice, a samo ponegdje krupnije stanice okruglih do ovalnih jezgara, grubljeg kromatina, uz žarišno prominentne nukleole. Tumorske stanice žarišno pokazuju do pet mitoza na jedno veliko vidno polje. Opisane tumorske nakupine pregrađene su tankim vezivnim tračcima u kojima se mjestimice nalazi oskudni infiltrat mononukleara. Unutar samog tumora nalazi se nekoliko kanalića koji ne pokazuju drugih osobitih promjena. Neoplazije zametnih stanica *in situ* se ne vidi. Spermatogeneza je održana, a u okolnom parenhimu testisa ne vidi se drugih osobitih promjena. Tumorske stanice ne probijaju tuniku niti zahvaćaju rete, epididimis niti funikulus. Imunohistokemijske reakcije na sve učinjene markere (calretinin, CD3, CD20, CD30, CD68, CD99, CD117, CD138, CK-PAN, desmin, inhibin, LCA, melan A, PLAP, SMA, synaptophysin, OCT 3/4) negativne su, a proliferacijska aktivnost mjerena s Ki-67 iznosi oko 50%. Na temelju dostupnih kliničkih podataka, histološke slike i imunohistokemijske analize zaključeno je da se radi o spermatocitnom tumoru (slika 1).

Rasprava

Spermatocitni tumor testisa prvi je opisao Masson 1946. godine. Klinički i patološki je različit entitet od seminoma i ostalih tumora zametnih stanica te nije opisan u normalnim ovarijima, niti drugim ekstragonadalnim sijelima. U literaturi postoji samo jedan slučaj opisan u disgenetičkim gonadama fenotipske žene, koja je uz to imala i gonadoblastom.[5] Potječe od premejotičkih zametnih stanica[6,7] te zahvaća starije muškarce, dok je najmlađi opisani pacijent imao 19 godina.[8] Naš pacijent je muškarac u dobi od 47 godina.

Neseminomski tumori (koriokarcinomi, embrionalni karcinomi, tumori žumanjčane vreće i teratomi) izražavaju varijabilne količine hipermetiliranih fragmenata DNA, što se inače događa i u tumorima drugih sijela, dok se kod seminoma to ne događa. Uz to, u seminomima ne dolazi do metilacije CpG otoka unutar DNA. Imajući na umu da oba podtipa potječu od primordijalne spolne stanice, epigenetske razlike odražavaju normalni razvojni prijelaz primordijalne spolne stanice s podmetiliranog na normalno metilirani genom. Za normalan razvoj potrebno je regulirati metilaciju genoma, a prema tome nesposobnost stanica neoplazije *in situ* seminoma da pravilno reguliraju metilaciju genoma onemogućuje diferencijaciju stanica, dok sposobnost metilacije genoma stanica neoplazije *in situ* neseminomskih tumora omogućuje aberantnu diferencijaciju.[9] Ovakva istraživanja nisu provedena na spermatocitnim tumorima te o statusu metilacije njihovoga genoma nema podataka.

Spermatocitni tumori razlikuju se od seminoma i drugih tumora zametnih stanica po tome što imaju bolju prognozu (osim tumora sa sarkomatoidnom transformacijom), češće se pojavljuju u starijoj životnoj dobi, imaju nešto veću učestalost bilateralnog pojavljivanja od seminoma, nisu povezani s nespuštenim testisima, nemaju elemenata drugih tumora zametnih stanica, niti neoplazije *in situ*, imaju raznolikiju staničnu morfologiju od seminoma te im tipično nedostaje upalna reakcija strome.[10] Kriptorhizam je poznat kao faktor rizičnosti u nastanku tumora zametnih stanica testisa[10,11], ali nije rizični faktor nastanka spermatocitnog tumora i u korelaciji je s odsutnošću neoplazije *in situ* zametnih stanica. Opisani pacijent nije imao nespuštene testise, ali u anamnezi navodi da je operirao ingvinalnu herniju u djetinjstvu. Tumorske stanice spermatocitnog tumora rastu u nakupinama i noduliima, često u odvojenim širokim i edematoznim fibrovaskularnim tračcima. Delikatne fibrozne septe, kakve se vide kod seminoma, rijetko su fokalno viđene. Upadljiv upalni infiltrat limfocita i granulomatozna upala karakteristični su za seminome i uobičajeno su odsutni kod spermatocitnih tumora. U našem su slučaju nakupine tumorskih stanica pregrađene tankim vezivnim tračcima u kojima se nalazio oskudni infiltrat mononukleara. Iako je to rijetkost, Rong i sur. u prikazu 85 slučajeva opisuju da se prominentni limfocitni infiltrat vidio u manjem broju slučajeva.[4] Histološki su tipično vidljiva 3 tipa stanica, predominantno stanice srednje veličine (15 do 20 μm), varijabilne količine guste eozinofilne citoplazme, često s finim granularnim kromatinom. Druga vrsta stanica su male stanice (6 do 8 μm), tamno obojenih jezgara te rijetke eozinofilne citoplazme. Treći tip stanica su velike (80 do 100 μm), mononuklearne ili multinuklearne stanice okrugle, ovalne ili udubljene jezgre. Spermatocitni tumori rijetko daju metastaze te je orhidektomija terapija izbora.[2,4]

Spermatocitni tumori su imunohistokemijski negativni na sve uobičajene markere tumora zametnih stanica uz iznimku CD117 koji može biti pozitivan u oko 40% ovih tumora.[12] Spermatocitni tumor koji prikazujemo u ovom članku također je bio imunohistokemijski negativan na testirane markere uključujući PLAP, OCT3/4, CD30, kao i CD117.

U dijagnostici tumora testisa u prvom redu se koristi ultrazvuk koji ima gotovo stopostotnu osjetljivost, dok se za evaluaciju stadija bolesti upotrebljava kompjuterizirana tomografija (CT). Ultrazvučno se tumori testisa tipično prikazuju kao hipoehogene lezije s protokom krvi.[13]

Patohistološka diferencijalna dijagnoza spermatocitnog tumora (osim rijetkih slučajeva sarkoma) uk-

ljučuje tri neoplazme: seminom, embrionalni karcinom[14] i limfom[15].

Spermatocitni tumor od seminoma razlikuje češća pojavnost kod starijih muškaraca, pojavljivanje samo u potpuno spuštenim testisima, nenastajanje u ovarijima[16] te nepojavljivanje u ekstragonadalnim sijelima bez zahvaćanja testisa. Serumski markeri uobičajeno nisu povišeni.[17] Histološka, odnosno imunohistokemijska razlika jest nedostatak fibrozne strome, limfocitne ili granulomatozne stromalne reakcije, obilnog glikogena, pozitiviteta na PLAP i OCT 3/4 te intratubularne neoplazije zametnih stanica.[18]

Limfomi testisa također se pojavljuju u starijoj populaciji, ali češće su bilateralni nego spermatocitni tumori. Histološki, limfomi imaju relativno monotonu staničnu populaciju bez čipkastog kromatina te se stoga mogu zamijeniti za monomorfni tip spermatocitnog tumora koji raste u nakupinama velikih stanica, okruglih jezgara i prominentnih jezgrica s učestalim mitozama, ali je za razliku od limfomskih stanica negativan na LCA.[19]

Embrionalni karcinomi se pojavljuju kod mlađih odraslih i tipično se prezentiraju kao palpabilna masa u testisu. Otprilike 40% pacijenata prilikom postavljanja dijagnoze ima udaljene metastaze. Tipovi rasta su solidni, žljezdani, tubularni i papilarni te se ne vide tri tipa stanica kao kod spermatocitnih tumora. Granice stanica su nejasno definirane te se nalaze žarišta koagulacijske nekroze. Ovi tumori imaju visoku mitotsku aktivnost, a imunohistokemijski su stanice pozitivne na CD30, PLAP i citokeratine.

Spermatocitni tumori veoma su rijetki i njihova dijagnoza može predstavljati klinički izazov te je u ovom radu prikazan pregled dosadašnjeg znanja o tom entitetu.

LITERATURA

1. *Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM.* The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. Eur Urol. 2016 Jul;70(1):93–105.
2. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske.* Incidencija raka u Hrvatskoj 2017. Bilten 42, Zagreb, 2020.
3. *Bindu AR, Bindu R, Rathod SG.* Spermatocytic seminoma review. Indian J Appl Res. 2018;8(2):32–3.
4. *Hu R, Ulbright TM, Young RH.* Spermatocytic Seminoma: A Report of 85 Cases Emphasizing Its Morphologic Spectrum Including Some Aspects Not Widely Known. Am J Surg Pathol. 2019 Jan;43(1):1–11.
5. *Gru AA, Williams ES, Cao D.* Mixed gonadal germ cell tumor composed of a spermatocytic tumor-like component and germinoma arising in gonadoblastoma in a phenotypic woman with a 46, XX peripheral karyotype: report of the first case. Am J Surg Pathol. 2017 Sep;41(9):1290–1297.
6. *Waheeb R, Hofmann MC.* Human spermatogonial stem cells: a possible origin for spermatocytic seminoma. Int J Androl. 2011 Aug;34(4 Pt 2):e296–305; discussion e305.
7. *Reuter VE.* Origins and molecular biology of testicular germ cell tumors. Mod Pathol. 2005 Feb;18 Suppl 2:S51–60.
8. *Carriere P, Baade P, Fritschi L.* Population based incidence and age distribution of spermatocytic seminoma. J Urol. 2007 Jul;178(1):125–8.
9. *Boccellino M, Vanacore D, Zappavigna S, Cavaliere C, Rossetti S, D'Aniello C i sur.* Testicular cancer from diagnosis to epigenetic factors. Oncotarget. 2017 Sep 18;8(61):104654–104663.
10. *Swerdlow AJ, Higgins CD, Pike MC.* Risk of testicular cancer in cohort of boys with cryptorchidism. BMJ. 1997 May 24; 314(7093):1507–11.
11. *Møller H, Cortes D, Engholm G, Thorup J.* Risk of testicular cancer with cryptorchidism and with testicular biopsy: cohort study. BMJ. 1998 Sep 12;317(7160):729.
12. *Looijenga L, Van der Kwast TH, Grignon D, Egevad L, Kristiansen G, Kao CS i sur.* Report From the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference on Molecular Pathology of Urogenital Cancers, IV: Current and Future Utilization of Molecular-Genetic Tests for Testicular Germ Cell Tumors. Am J Surg Pathol. 2020 Jul;44(7):e66–e79.
13. *Stevenson SM, Lowrance WT.* Epidemiology and Diagnosis of Testis Cancer. Urol Clin North Am. 2015 Aug;42(3):269–75.
14. *Kao CS, Ulbright TM, Young RH, Idrees MT.* Testicular embryonal carcinoma: a morphologic study of 180 cases highlighting unusual and unemphasized aspects. Am J Surg Pathol. 2014 May;38(5):689–97.
15. *Ferry JA, Harris NL, Young RH, Coen J, Zietman A, Scully RE.* Malignant lymphoma of the testis, epididymis, and spermatic cord. A clinicopathologic study of 69 cases with immunophenotypic analysis. Am J Surg Pathol. 1994 Apr;18(4):376–90.
16. *Xu N, Li F, Tian R, Shao M, Liu L, Guo K.* A rare case of bilateral sequential spermatocytic seminoma. World J Surg Oncol. 2013 Aug 6;11(1):175.
17. *Chung PW, Bayley AJ, Sweet J, Jewett MA, Tew-George B, Gospodarowicz MK, et al.* Spermatocytic seminoma: a review. Eur Urol. 2004 Apr;45(4):495–8.
18. *Jha RK, Mathur S, Saidha NK.* A case of spermatocytic seminoma in young individual. Med J Armed Forces India. 2018 Jul;74(3):276–9.
19. *Cummings OW, Ulbright TM, Eble JN, Roth LM.* Spermatocytic seminoma: an immunohistochemical study. Hum Pathol. 1994 Jan;25(1):54–9.

Liječ Vjesn 2021;143:188–191
https://doi.org/10.26800/LV-143-5-6-6

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Rijedak slučaj liposarkoma u mladog muškarca smještenog na vratu u regiji 6. Prikaz slučaja i pregled literature

A rare case of liposarcoma in a young male located on the neck in region 6. Case report and literature review

Iva Franković[1], Tena Šimunjak[1]✉, Boris Šimunjak[1,2], Marica Žižić[1,2]

[1] Zavod za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, KB Sveti Duh, Zagreb
[2] Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek

Deskriptori
LIPOSARKOM – dijagnoza, kirurgija, patologija, radioterapija; TUMORI GLAVE I VRATA – dijagnoza, kirurgija, patologija, radioterapija; ADJUVANTNA RADIOTERAPIJA

SAŽETAK. Liposarkomi su učestali tumori mekih tkiva u odraslih, međutim u regiji glave i vrata predstavljaju samo 2–9% malignih mezenhimalnih tumora. Najčešće su to liposarkomi subkutanog tkiva lica, vlasišta, dubokih mekih tkiva vrata, parafaringealnog i retrofaringealnog prostora te aerodigestivnog trakta (larinksa, orofarinksa i hipofarinksa). Opisani su i liposarkomi žlijezda slinovnica i štitne žlijezde. Prikazani bolesnik je u trenutku dijagnoze imao samo 32 godine, što je iznimna rijetkost, jer se dob bolesnika sa liposarkomima prema podatcima iz dostupne literature kreće u rasponu od 40 do 60 godina. Lokalizacija tumora u prednjoj regiji vrata suprasternalno također predstavlja rijetko sijelo koje do sada nije opisano u dostupnoj literaturi. Liposarkomi su zloćudni tumori koji najčešće nastaju *de novo*. U prikazanog pacijenta tumor je smješten u regiji 6 na vratu, citološki dijagnosticiran kao lipom, uz redovite kontrole ultrazvukom praćen u vremenskom intervalu od tri godine. Zbog kliničke slike ubrzanog rasta i početnih znakova volumne kompresije postavljena je sumnja na mogućnost postojanja sarkoma podrijetla masnog tkiva. Zbog nepovoljne lokalizacije i nemogućnosti postizanja širokih resekcijskih rubova, u bolesnika je učinjena potpuna kirurška resekcija tumora s resekcijskim rubovima diktiranim anatomskim smještajem vitalnih struktura vrata i medijastinuma. Kako je u patohistološkom nalazu reseciranog tumora bio opisan proboj čahure, u dogovoru s onkologom provedena je postoperativna adjuvantna radioterapija.

Descriptors
LIPOSARCOMA – diagnosis, pathology, radiotherapy, surgery; HEAD AND NECK NEOPLASMS – diagnosis, pathology, radiotherapy, surgery; RADIOTHERAPY, ADJUVANT

SUMMARY. Liposarcoma is a common soft tissue tumor in adults, however, in the head and neck region liposarcomas represent only 2–9% of malignant mesenchymal tumors. The most common are liposarcomas of the subcutaneous tissue of the face, scalp, deep soft tissues of the neck, parapharyngeal and retropharyngeal space, and the aerodigestive tract (larynx, oral cavity and pharynx). Liposarcomas of the salivary and thyroid glands have also been described. Liposarcomas generally occur between the ages of 40 and 60, but our patient was only 32 years old when he was diagnosed with liposarcoma in the region 6 of the neck, which is also uncommon and has not been described in the available literature. Liposarcomas are malignant tumors which usually occur de novo. The patient from our case report was diagnosed with lipoma by means of ultrasonography and fine needle aspiration biopsy at the exact location of liposarcoma, and ultrasonographically followed in the period of three years. Because of the acceleration in the tumor growth and signs of volume compression, a possibility of the existence of malignant tumor of fat tissue origin was suspected. Because of the inconvenient tumor localisation and inability of securing wide resection margins, the tumor was resected with margins that were dictated by anatomical relations among the tumor and vital neurovascular structures of the lower neck and mediastinum. As the penetration of the tumor capsule by the tumor tissue was present in the definitive histopathological finding, adjuvant radiotherapy was applied in agreement with the oncologist.

Rad je izrađen na Zavodu za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, KB Sveti Duh.

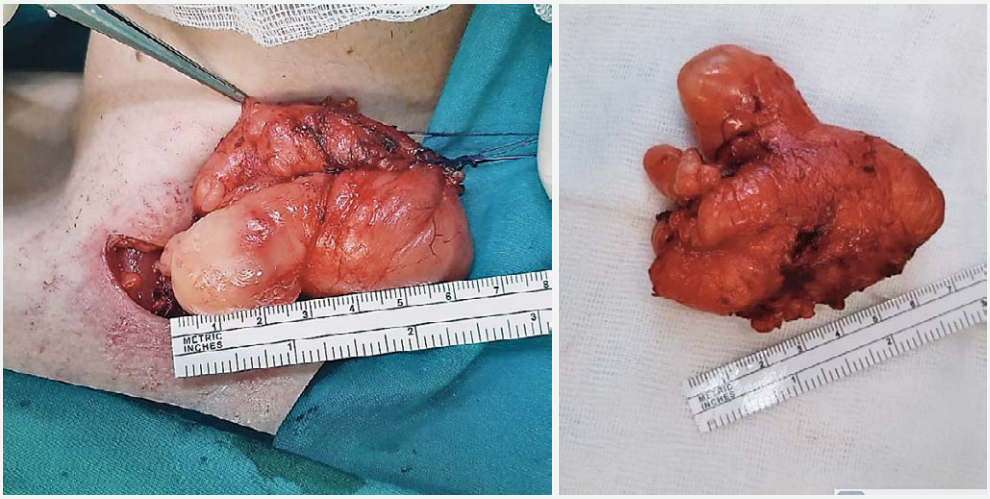
Liposarkomi su najčešći maligni tumori mekih tkiva u odraslih i čine oko 10–30% sarkoma.[1,2] Javljaju se u odraslih osoba između 40. i 60. godine života, nešto učestalije u muškaraca. Najčešće liposarkomi nastaju *de novo*, s anatomskom sklonošću za duboka meka tkiva udova i retroperitoneuma. U regiji glave i vrata liposarkomi predstavljaju samo 2–9% malignih mezenhimalnih tumora.[2,3,4] Najčešća je prezentacija liposarkoma kao sporastuće bezbolne potkožne tvorbe koja se samo čini dobroćudnom. U takvim slučajevima, posebno kod mladih ljudi, kirurško liječenje treba započeti čim ranije, nakon minimalne dijagnostičke obrade.

Prikaz slučaja

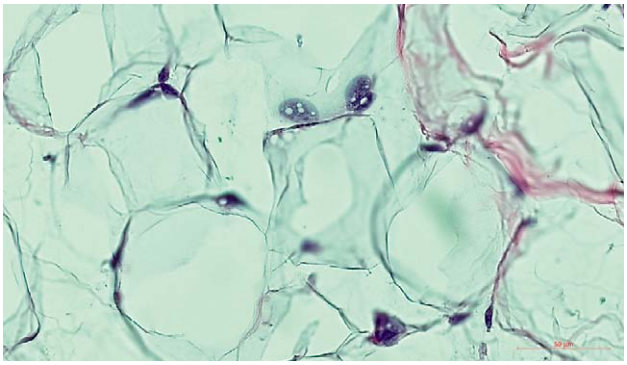
Tridesetdvogodišnji bolesnik se javlja u našu ambulantu zbog mekotkivne tvorbe suprasternalno u po-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Tena Šimunjak, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-6988-5896
Zavod za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, KB Sveti Duh, Zagreb,
e-pošta: tena.simunjak1904@gmail.com

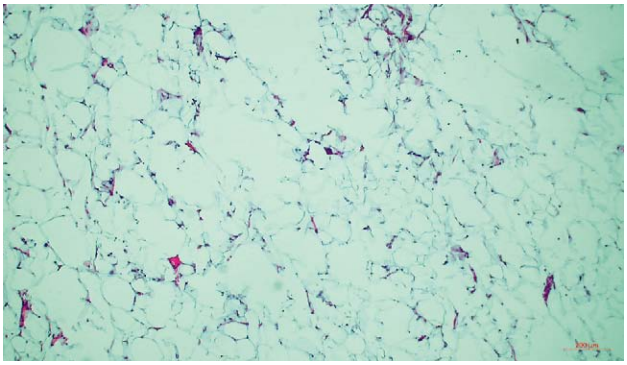
Primljeno 25. veljače 2021., prihvaćeno 17. svibnja 2021.



Slika 1. Dobro diferencirani liposarkom veličine 70 x 50 x 25 mm
Figure 1. Well-differentiated liposarcoma measuring 70 x 50 x 25 mm



Slika 2. Histološki nalaz neuniformnih adipocita između kojih se nalazi dosta lipoblasta
Figure 2. Histological finding of many lipoblasts between non-uniform adipocytes



Slika 3. Patohistološki nalaz dobro diferenciranog liposarkoma. Hiperkromatske stanice s vretenastim i trokutastim jezgrama
Figure 3. Histology of the well-differentiated liposarcoma. Hyperchromatic cells with spindle-shaped and triangular nuclei

dručju juguluma. Žali se da je tvorba u posljednjih 6 mjeseci značajno narasla, smeta mu pri fizičkom naporu i stvara poteškoće prilikom odijevanja. Anamnestički saznajemo da se tvorba javila prije 3 godine, kada je prvi put učinjena citološka punkcija pod kontrolom ultazvuka. Ultrazvučni nalaz je govorio u prilog oštro ograničene mekotkivne tvorbe veličine 26 x 23 mm, a u punktatu tvorbe nađene su masne stanice te je diferencijalno-dijagnostički postavljena dijagnoza lipoma. Pacijent tada nije bio sklon operativnom liječenju te se odlučilo za ekspektativan pristup. Na naš pregled pacijent se javio s velikom bezbolnonom mekotkivnom tvorbom u području juguluma. Ultrazvučni nalaz pokaže inkapsulirani, oštro ograničeni, avaskularni mekotkivni supstrat veličine 34 x 47 x 34 mm te se u dogovoru s pacijentom indicira kirurško odstranjenje tvorbe. U endotrahealnoj anesteziji učini se ekstirpacija lipomatozne tvorbe veličine 70 x 50 x 25 mm (slika 1) koja je smještena kaudalno od štitne žlijezde, spušta se do ulaza gornje torakalne aperture. Lateralno je ograničena prednjim rubovima sternokleidomastoidnih mišića, a u dubini dopire do traheje. Patohistološki nalaz govori u prilog tumora s tankom vezivnom čahurom koji je izvana i na prerezu žute boje, a histološki je građen od neuniformnih adipocita između kojih se nađe dosta lipoblasta (slika 2), a u vezivu hiperkromatske stanice vretenastih i trokutastih jezgara (slika 3). Tumor na više mjesta probija vezivnu čahuru na površini tumora. Definitivna patohistološka dijagnoza jest dobro diferencirani liposarkom. Postoperativno je učinjen kontrolni UZV vrata koji pokaže urednu regiju ležišta tumora, a kontrolni MSCT vrata, prsnog koša i abdomena nije pokazao znakova lokalnog niti udaljenog metastaziranja. Zbog slike dobro diferenciranog liposarkoma i mjestimičnog proboja čahure opisanih u patohistološkom nalazu u dogovoru

s onkologom u bolesnika je postoperativno bila provedena adjuvantna radioterapija u ukupnoj tumorskoj dozi od 60 Gy, podijeljena u 30 frakcija, s poljem zračenja koje pokriva ležište tumora i okolne regije (regije vrata IV, VI i VII, gornji medijastinum, restrosternalni prostor). Pacijent je dobro podnio adjuvantno liječenje i nije bilo znakova recidiva bolesti, uz redovitu kontrolu ultrazvukom svakih 6 mjeseci.

Rasprava i pregled literature

U literaturi je dosada opisan manji broj liposarkoma u području vrata kakav se javio kod našeg pacijenta. Najčešće se radi o liposarkomima subkutanog tkiva lica, vlasišta i vrata te aerodigestivnog trakta (larinksa, usne šupljine i ždrijela).[1,5,6] Opisani su i liposarkomi žlijezda slinovnica te štitne žlijezde.[1,7,8] Pri pregledu literature liposarkomi vrata uglavnom zauzimaju duboka meka tkiva vrata, parafaringealne i retrofaringealne prostore te lateralne vratne regije. U prednjoj regiji vrata, kao što je slučaj kod našeg pacijenta, u dostupnoj literaturi nismo pronašli opisane slučajeve liposarkoma. Nawel i sur. opisuju veliki liposarkom vrata i medijastinuma kod osamdesetjednogodišnjaka, što je gotovo neusporedivo sa slučajem našeg pacijenta koji ima 32 godine.[9] Ostali opisani liposarkomi u prednjoj vratnoj regiji odnosili su se na glandularne liposarkome iz tkiva štitnjače. Liposarkomi štitnjače klinički se prezentiraju kao bezbolne palpabilne mase koje svojim daljnjim rastom stvaraju kompresivne tegobe u smislu disfagije, dispneje, promuklosti i slično.[7,8] Waters i suradnici su u retrogradnoj studiji pratili učestalost liposarkoma kod pacijenata mlađih od 40 godina. Podatke su dobili iz arhive 12 bolnica i obuhvatili su vremensko razdoblje do unazad gotovo 60 godina. Opisuju ukupno 116 liposarkoma, od čega je samo 8 u području glave i vrata. Iako je u ovoj populaciji kod mekotkivne lipomatozne tvorbe najvjerojatnija dijagnoza lipoma, upozoravaju na svijest kliničara o liposarkomu kao diferencijalno-dijagnostičkoj opciji.[10]

Liposarkomi predstavljaju heterogenu skupinu malignih lezija. Svjetska zdravstvena organizacija daje klasifikaciju od pet kategorija liposarkoma: dobro diferencirani liposarkom / atipični lipomatozni tumor, kamo je uvršten i tumor našeg pacijenta, zatim dediferencirani, miksoidni, okrugli stanični te pleomorfni liposarkom. Histološki tip liposarkoma određuje prognozu bolesti i utječe na način liječenja. Dobro diferencirani liposarkomi nazivaju se i atipični lipomatozni tumori zbog niskoga metastaskog potencijala. Ovi se liposarkomi ponašaju kao lokalno agresivne mezenhimalne novotvorine varijabilne veličine. Kod dobro diferenciranog i miksoidnog liposarkoma očekuje se benigni tijek bolesti te ih se naziva liposarkomima niskog stupnja, s manjim brojem lokalnih recidiva i distalnih metastaza od preostalih navedenih tipova koji se smatraju liposarkomima visokog stupnja. Najčešće se liposarkomi prezentiraju kao sporo rastuće bezbolne tvorbe te ih je teško klinički razlikovati od lipoma. Prema literaturi pojavnost lipoma naspram liposarkoma jest 100–120:1.[4,5] Radiološkom obradom često se opisuje lezija s više ili manje zastupljenim tkivom koje odgovara subkutanoj masti, što je slučaj i u prvom UZV-nalazu našeg pacijenta. Ultrazvučnom dijagnostikom kao prvom dijagnostičkom linijom najčešće se vidi hiperehogeno tkivo koje govori u prilog masnog tkiva, osobito kod bolje diferenciranih liposarkoma. Ostale radiološke tehnike također nemaju visoku osjetljivost u dijagnosticiranju ovih tumora. CT ima prednost u jasnijem prikazu odnosa s koštanim strukturama i bolje govori o prisutnosti kalcifikacija unutar lezije.[4] MR je superiornija pretraga, osobito u smislu lokalne ekstenzije i odnosa s okolnim strukturama.[4,11] Prisutnost neadipoznog tkiva kao što je fibrozna stroma, hrskavica ili koštano tkvio unutar lipomatoznog tumora nađe se kod slabije diferenicranih liposarkoma. Međutim, kod bolje diferenicranih liposarkoma kao znak malignosti uzima se nodularnost lezije i debljina intralezijskih pregrada veća od 2 mm.[2,11] Ovo odgovara patohistološkim nalazima dobro diferenciranih liposarkoma, kao što je opisano i prikazano u nalazu našeg pacijenta (slike 2 i 3). S obzirom na dobro diferenicranu prirodu ovih tumora dijagnostičke pretrage prestavljaju veliki izazov. Citološkom punkcijom i analizom često se dobije neadekvatan uzorak te se ne može evaluirati arhitektura tkiva, radi čega ova pretraga kod liposarkoma ne daje pouzdane dijagnostičke rezultate ili oni budu lažno negativni.[4,12] O tome treba voditi računa i češće kontrolirati pacijente uz ponavljajuće citološke punkcije. Iako klinička slika i radiomorfološke karakteristike mogu upućivati na mogućnost postojanja liposarkoma, točna definitivna dijagnoza za ovaj tip tumora može se postaviti samo patohistološkom analizom tkiva, što se nedvosmisleno pokazalo u slučaju prikazanog bolesnika.

Rano postavljanje dijagnoze bitno je za planiranje kirurškog liječenja kako bi se balansirala potreba za ekscizijom širokih rubova i rizik od nepotrebnih kozmetičkih i funkcionalnih mutilacija. U Švedskoj su na temelju epidemioloških podataka o sarkomima izrađene smjernice po kojima kod superficijalnih lezija većih ili jednakih 5 cm i kod svih dublje smještenih lezija mekog tkiva bez obzira na veličinu postoji sumnja na sarkom, odnosno 10% rizika da se radi o nekoj vrsti sarkoma. Nadalje, kod takvih lezija kao i onih koje brzo rastu i invadiraju okolne strukture predlažu biopsiju širokom iglom ili incizijsku biopsiju.[4] Upravo je naglo ubrzanje rasta tumora kod našeg pacijenta potaklo sumnju na malignitet. Kod njega smo se umjesto incizijske biopsije odlučili za potpunu ekscizijU

širokih rubova, što je osnovni terapijski princip kod svih liposarkoma. Preporučena širina ekscizije je makroskopski 2 cm ili više od ruba tumora.[2,4] S obzirom na specifičnosti anatomije glave i vrata ekscizija je često limitirana blizinom vitalnih struktura. Za razliku od liposarkoma ostalih anatomskih regija, gdje se postižu mikroskopski negativni rubovi kod 66% slučajeva, kod liposarkoma glave i vrata izvješćuje se o 46% takvih slučajeva.[4] Elektivna disekcija vrata kod liposarkoma nije indicirana zbog iznimno niske učestalosti limfogenih metastaza, poglavito u odsutnosti distalnih metastaza. Distalne metastaze očekujemo kod liposarkoma visokog stupnja te su one najčešće u plućima i jetri, zatim koštane metastaze i metastaze u mozgu.[10,13] Kod metastatske bolesti neki autori preporučuju sistemsku kemoterapiju unatoč slabim rezultatima.[4] Nema jasnog konsenzusa o liječenju liposarkoma, kako kemoterapijom tako ni radioterapijom. Prema preporukama i iskustvima iz postojeće literature adjuvantna radioterapija preporučuje se kod visokorizičnih pacijenata koji imaju pozitivne rubove po eksciziji liposarkoma ili ako se radi o liposarkomima visokog stupnja.[2] Za ovaj smo se pristup i mi odlučili, posebno jer je naš pacijent u dobi od 32 godine daleko ispod prosječne dobi pojave ovog tipa tumora. Studije pokazuju da adjuvantna radioterapija smanjuje rizik od lokalnog recidiva bolesti, ali utjecaj na distalne metastaze i ukupno preživljenje nije dokazan.[1] Lokalni recidiv se najčešće pojavljuje kod okruglih staničnih i pleomorfnih liposarkoma, ali očekujemo ih i kod ostalih liposarkoma, no u značajno manjem postotku.[6] Recidiv se kod dobro diferenciranog liposarkoma očekuje u 20–53% slučajeva.[2,13,14] Petogodišnje preživljenje za liposarkome niskog stupnja je oko 77–85%, dok se kod liposarkoma visokog stupnja očekuje 18–42% preživljenja unutar 5 godina.[5,13] Osim histološkog tipa tumora tijek bolesti ovisi i o anatomskoj poziciji tumora te o veličini tumora koja izravno utječe na kirurško liječenje kao glavni modalitet liječenja. Usprkos limitiranoj eksciziji u području glave i vrata, liposarkomi u ovom području imaju bolju prognozu, najvjerojatnije jer se prezentiraju u ranijoj fazi bolesti.[3,4] Kao pozitivan prognostički čimbenik navodi se i mlađa dob pacijenta, u koju kategoriju se ubraja i naš pacijent.[3,4] Inicijalno pogrešno postavljanje dijagnoze, kao i invazivno širenje u okolna tkiva i organe, vezano je za lošiji ishod liječenja.[3,4]

Zaključak

Benigna klinička slika, otežana dijagnostika i rijetka prezentacija liposarkoma može često dovesti do kasnog postavljanja dijagnoze, što izravno utječe na ishod liječenja. Cilj nam je bio istaknuti potrebu za diferencijalno-dijagnostičkim razmišljanjem kliničara o liposarkomu kod svake pojave lipomatozne promjene u području glave i vrata.

LITERATURA

1. *Golledge J, Fisher C, Rhys-Evans PH.* Head and neck liposarcoma. Cancer. 1995 Sep 15;76(6):1051–8.
2. *Barisella M, Giannini L, Piazza C.* From head and neck lipoma to liposarcoma: a wide spectrum of differential diagnoses and therapeutic implications. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2020 Apr;28(2):136–43.
3. *Gerry D, Fox NF, Spruill LS, Lentsch EJ.* Liposarcoma of the head and neck: analysis of 318 cases with comparison to non-head and neck sites. Head Neck. 2014 Mar;36(3):393–400.
4. *de Bree E, Karatzanis A, Hunt JL, Strojan P, Rinaldo A, Takes RP i sur.* Lipomatous tumours of the head and neck: a spectrum of biological behaviour. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015 May;272(5):1061–77.
5. *Saunders JR, Jaques DA, Casterline PF, Percarpio B, Goodloe S Jr.* Liposarcomas of the head and neck: a review of the literature and addition of four cases. Cancer. 1979 Jan;43(1):162–8.
6. *Davis EC, Ballo MT, Luna MA, Patel SR, Roberts DB, Nong X i sur.* Liposarcoma of the head and neck: The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience. Head Neck. 2009 Jan;31(1):28–36.
7. *Palla AR, Bollig CA, Jorgensen JB.* Well-differentiated liposarcoma localized to the thyroid gland. Eur Thyroid J. 2018 Oct;7(5):262–6.
8. *Guarda V, Pickhard A, Boxberg M, Specht K, Buchberger AMS.* Liposarcoma of the thyroid: a case report with a review of the literature. Eur Thyroid J. 2018 Mar;7(2):102–8.
9. *Chaouch N, Mjid M, Boudaya S, Zarrouk M, Brahem E, Cheikh Rouhou S i sur.* A giant liposarcoma of the neck and the mediastinum. Tunis Med. 2014 Mar;92(3):230–1.
10. *Waters R, Horvai A, Greipp P, John I, Demicco EG, Dickson BC i sur.* Atypical lipomatous tumour/well-differentiated liposarcoma and de-differentiated liposarcoma in patients aged ≤ 40 years: a study of 116 patients. Histopathology. 2019 Dec;75(6):833–42.
11. *Kale HA, Prabhu AV, Sinelnikov A, Branstetter B 4th.* Fat: friend or foe? A review of fat-containing masses within the head and neck. Br J Radiol. 2016 Nov;89(1067):20150811.
12. *Collins BT, Gossner G, Martin DS, Boyd JH.* Fine needle aspiration biopsy of well-differentiated liposarcoma of the neck in a young female: a case report. Acta Cytol. 1999 May-Jun; 43(3):452–6.
13. *McCulloch TM, Makielski KH, McNutt MA.* Head and neck liposarcoma: a histopathologic reevaluation of reported cases. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1992 Oct;118(10): 1045–9.
14. *Kikuchi N, Nakashima T, Fukushima J, Nariyama K, Komune S.* Well-differentiated liposarcoma arising in the parapharyngeal space: a case report and review of the literature. J Laryngol Otol. 2015 Mar;129 Suppl 2:S86–90.

Liječ Vjesn 2021;143:192–208
https://doi.org/10.26800/LV-143-5-6-7

Pregled | Review

Cjepiva za koronavirusnu bolest (COVID-19)

Coronavirus (COVID-19) vaccines

Mario Blekić[1,2,3]✉, Blaženka Kljaić Bukvić[1,2,3]

[1] Odjel za pedijatriju Opće bolnice „Dr. Josip Benčević", Slavonski Brod
[2] Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Sveučilište Josip Juraj Strossmayer u Osijeku, Osijek
[3] Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josip Juraj Strossmayer u Osijeku, Osijek

Deskriptori
INFEKCIJE KORONAVIRUSOM – epidemiologija, imunologija, prevencija; COVID-19 – epidemiologija, imunologija, prevencija; PANDEMIJA – prevencija; CJEPIVA ZA COVID-19 – imunologija, nuspojave; VIRUSNA CJEPIVA – imunologija, nuspojave; CIJEPLJENJE – nuspojave; ALERGIJA NA LIJEKOVE – etiologija; DJELOTVORNOST CJEPIVA; ZDRAVSTVENI PRIORITETI

SAŽETAK. Globalna pandemija koranavirusne bolesti zahtijeva brzo rješenje u obliku procjepljivanja populacije. Cjepiva obično zahtijevaju godine istraživanja i ispitivanja prije nego što dođu u primjenu, no 2020. godine znanstvena zajednica pokrenula je istraživanja s ciljem proizvodnje cjepiva u do sada rekordno kratkom vremenskom roku. Trenutno se testira više od 60 cjepiva u kliničkim ispitivanjima na ljudima, a dvadesetak ih je stiglo do završne faze testiranja. U tijeku su dogovori oko sklapanja ugovora s proizvođačima cjepiva i sklapaju se sporazumi za proizvodnju, kupnju i opskrbu cjepiva. Postupci nabave u Hrvatskoj i svijetu dugo traju, a ugovara se s više proizvođača. Članak objedinjuje trenutno dostupne podatke o učinkovitosti, sigurnosti i dostupnosti cjepiva.

Descriptors
CORONAVIRUS INFECTIONS – epidemiology, immunology, prevention and control; COVID-19 – epidemiology, immnunology, prevention and control; PANDEMICS – prevention and control; COVID-19 VACCINES – adverse effects, immunology; VIRAL VACCINES – adverse effects, immunology; VACCINATION – adverse effects; DRUG HYPERSENSITIVITY – etiology; IMMUNOGENICITY, VACCINE; HEALTH PRIORITIES

SUMMARY. A global pandemic of coronavirus disease requires a rapid solution by achieving the herd immunity with global vaccination. Production of the vaccines usually requires years of research and testing before they can be used. In 2020, the scientific community launched worldwide research with the aim of producing vaccines in a record time. More than 60 vaccines are currently being tested in human clinical trials, and about 20 of them have reached the final stages of testing. Arrangements are underway to conclude contracts with vaccine manufacturers, and agreements are being reached for the production, purchase and supply of the vaccines. Procurement agreements take a long time and are contracted with several manufacturers. This article reviews currently available data on vaccine efficacy, safety and availability.

Pandemija koronavirusne bolesti (COVID-19) trenutna je globalna kriza s pogubnim zdravstvenim, socijalnim i ekonomskim utjecajem. U trajanju od samo godinu dana praćena je velikim brojem žrtava (~3,3 milijuna) u svijetu i Republici Hrvatskoj (~7,5 tisuća), a utjecala je na živote više milijardi ljudi.[1] Protiv ove bolesti ne postoji specifičan lijek, a u skorije vrijeme nije na vidiku registracija nekoga djelotvornog lijeka. Hidroksiklorokin i remdesivir korišteni su kao očajnička mjera za borbu protiv COVID-19 na temelju nekoliko neuvjerljivih studija.[2–4] Za zaustavljanje pandemije potreban je lijek koji je puno učinkovitiji od dosadašnjih. Navedeni lijekovi i drugi lijekovi mogu spasiti živote, ali nisu ni blizu toliko moćni da nam vrate normalan život. Iz tog su razloga brojne države i svjetska znanstvena zajednica uložili velike napore u istraživanje mogućnosti proizvodnje cjepiva protiv ove bolesti. Prema informativnom portalu *The New York Times Coronavirus Vaccine Tracker* trenutno se testira >60 cjepiva u kliničkim ispitivanjima na ljudima, a dvadesetak ih je stiglo do završne faze testiranja. Najmanje 85 pretkliničkih cjepiva pod aktivnim je istraživanjem na životinjama.[5] Od prosinca 2020. godine ipak se nazire moguće rješenje koronavirusne krize, a za dovršetak borbe protiv ove pandemije već je pripremljeno nekoliko cjepiva koja su od agencija za lijekove već odobrena ili koja će uskoro biti odobrena za primjenu.[5] Europska komisija u ime članica Europske unije od 30. srpnja 2020. pregovara s proizvođačima cjepiva i sklapa sporazume za proizvodnju, kupnju i opskrbu cjepiva protiv COVID-19. Postupci nabave i dalje traju, a ugovara se s više proizvođača. Do sada su za RH zaključeni ugovori s četirima proizvođačima (ukupno 5.600.000 doza cjepiva do kraja 2021. godine):[6]

- *AstraZeneca*/Oxford (adenovirusno vektorsko) – 2.700.000 doza
- *Johnson & Johnson*/*Janssen* (adenovirusno vektorsko) – 900.000 doza
- *Pfizer*/*BioNTech* (mRNK tehnologija) – 1.000.000 doza
- *Moderna* (mRNK tehnologija) – 1.000.000 doza

U tijeku su dogovori oko sklapanja ugovora s proizvođačem cjepiva *CureVac* (mRNK tehnologija), a

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Mario Blekić, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-2779-4651
Odjel za dječje bolesti, OB „Dr Josip Benčević",
Andrije Štampara 42, 35000 Slavonski Brod,
e-pošta: blekic1978@yahoo.com

Primljeno 22. veljače 2021., prihvaćeno 17. svibnja 2021.

predloženo je tražiti 500.000 doza dok postoji neobvezujuća mogućnost nabave i cjepiva *Sanofi*/GSK (proteinska podjedinica s adjuvansom).

S obzirom na to da se sva cjepiva primjenjuju u dvjema dozama s različitim razmacima, do sada ugovorena količina dostatna je za cijepljenje 2,8 milijuna stanovnika.[6]

Iako se radi na tome da se brzo i ravnopravno uvede sigurno i djelotvorno cjepivo, nužno je nastaviti s ključnim javnozdravstvenim aktivnostima kako bismo suzbili prijenos i smanjili smrtnost.

Razvoj cjepiva za koronavirusnu bolest

Imunizacija je priča o uspjehu u zdravstvu jer se njome spašavaju milijuni života svake godine. Do sada su razvijena cjepiva za sprječavanje više od 20 životno ugrožavajućih bolesti, pomažući ljudima svih dobnih skupina da žive dulje i zdravije.[7] Ubrizgavanje cjepiva u neimunu osobu izaziva aktivan imunitet protiv istih, ali modificiranih patogena. Uspješno djelovanje cjepiva je složen proces i ovisi o biologiji virusa i vrsti imunološkog odgovora koji tijelo producira protiv organizma. Cjepiva uspješno sprječavaju dosta bolesti, ali nisu učinkovita za sve zarazne bolesti. Primjerice, razvoj cjepiva protiv virusa humane imunodeficijencije i virusa hepatitisa C pokazao se izazovnim.[8,9]

Dana 9. siječnja 2020. kineske zdravstvene vlasti i Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) objavile su otkriće novog koronavirusa, poznatog kao 2019-nCoV, koji je potvrđen kao uzročnik odgovoran za slučajeve upale pluća. S obzirom na to da je sekvenciranje genoma virusa ključno za razvoj specifičnih dijagnostičkih testova i utvrđivanje potencijalnih mogućnosti liječenja[10], kineske vlasti su već tijekom vikenda od 11. do 12. siječnja podijelile cijeli slijed genoma koronavirusa. Ubrzo su uslijedila prva istraživanja, ali i suradnja među znanstvenicima i proizvođačima cjepiva i lijekova. Pored složenosti pronalaska najučinkovitijih kandidata za cjepivo i sâm postupak proizvodnje je složen jer je potreba za cjepivom na globalnoj razini vrlo velika. Uz to, potreba za više od jedne injekcije za postizanje optimalne imunosti i različiti načini skladištenja cjepiva povećavaju složenost proizvodnje i distribucije.

Razvoj cjepiva od istraživačke do postmarketinške faze dugotrajan je proces i uglavnom traje između 5 i 10 godina.[11] Regulatorna tijela kao što su SZO, Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA) i Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) te nacionalna tijela mnogih zemalja izdala su smjernice relevantne za kliničku procjenu cjepiva.[12–14] Svako novo cjepivo prije nego što dobije licencu i stavi se u promet slijedi strogi protokol u istraživanju i razvoju, a smjernice za razvoj cjepiva strože su od onih namijenjenih razvoju lijekova jer su cjepiva namijenjena za globalnu uporabu, a daju se zdravoj populaciji, uključujući djecu, trudnice i starije osobe.

Razvoj cjepiva prolazi kroz stupnjeve koji su načelno podijeljeni u faze[15]:

- istraživačka faza
- pretklinička faza
- klinička faza (dodatno je podijeljena u tri faze – I., II. i III. faza)
- postmarketinška faza.

Potrebne su dvije regulatorne dozvole[15], a to su:

- odobrenje kliničkog ispitivanja (engl. *Clinical Trial Authorization*, CTA) prije kliničke faze kako bi se omogućilo prvo testiranje na ljudima (engl. *"First-in-human" testing*)
- zahtjev za biološku licencu/odobrenje (engl. *Biologic License Application/Approval*, BLA) za stavljanje cjepiva na tržište nakon uspješnih kliničkih ispitivanja.

Proces razvoja cjepiva protiv koronavirusne bolesti znatno je skraćen u pretkliničkoj fazi uz pomoć moderne „tehnologije platforme za razvoj kandidatskog cjepiva", a uz to pokretanjem brzih odobrenja regulatornih agencija za klinička ispitivanja. Američkoj biotehnološkoj tvrtki *Moderna* uz pomoć tehnologije platforme trebalo je svega 42 dana da od analize sekvenci virusa stvori kandidatsko cjepivo nove generacije (mRNA-1273), za što bi uz upotrebu ranijih tehnologija za razvoj takvog cjepiva obično trebalo oko dvije godine.[16] Za usporedbu, trebalo je oko 20 mjeseci da se počne testirati kandidatsko cjepivo za epidemiju teškoga akutnog respiratornog sindroma (engl. *Severe acute respiratory syndrome*, SARS) 2002./2003. godine nakon što je taj virus sekvencioniran.[16] Tehnologija platforme nudi nekoliko prednosti u razvoju cjepiva, a to uključuje automatizaciju procesa, veću brzinu, sposobnost razvoja nekoliko prototipnih cjepiva iz jedinstvenog sustava te veću isplativost. Uz sve ostale tipove cjepiva, ova tehnologija omogućava da se s lakoćom razvijaju i složena glasnička RNK (engl. *messenger RNA, mRNA*) cjepiva. Cjepivo koje je razvila platformska tehnologija temeljeno na mRNK-u čini se posebno obećavajućim u smislu jednostavnosti proizvodnje i prilagodljivosti različitim ciljevima.[17] Budući da se kandidatska cjepiva mogu razviti za nekoliko dana, a ne godina, tehnologija platforme prozvana je ključnom u preokretu u borbi protiv epidemija ili pandemija uzrokovanih novim uzročnicima.[18,19]

Ipak, klinička ispitivanja koja slijede i koja se rade prema jedinstvenom protokolu dugotrajna su i ograničavaju brzinu razvoja cjepiva. Kako bi se ubrzao proces prikupljanja podataka u ovoj pandemiji razvijale su se i inovativne metode prikupljanja podataka, a kako bi se skratilo vrijeme za odobrenje cjepiva paralelno su se radila i klinička ispitivanja (faza I-II). Pojedini istraživači su počeli prikupljati podatke o djelotvornosti iz

same faze II. Ako se prihvate etičke dileme vremenskog preklapanja kliničkih istraživanja u slučaju COVID-19, podatci o djelotvornosti cjepiva protiv COVID-19 postaju dostupni za nekoliko tjedana, a ne godina.[20] Međutim, opasno je davanje odobrenja za cjepivo bez dokaza da je ono imunogeno, učinkovito i sigurno (faza III).

Brzinu razvoja cjepiva ograničava i trošak razvoja jednoga novog cjepiva protiv zarazne bolesti, a on premašuje milijardu američkih dolara. U trošak su uračunata cjepiva koja se napuštaju tijekom razvojnog procesa. Da se ubrza proces u koronavirusnoj pandemiji dosta vladinih i nevladinih agencija podržalo je institucije s dovoljno sredstava.

U procesu razvoja cjepiva izazov je i „stopa uspješnosti" razvoja cjepiva, a ona je u razdoblju 2000. – 2010. bila <10%. Prema podatcima iz 2016. godine, od faze kliničkih ispitivanja cjepiva do licence dospijeva 20% kandidata.[21] Među novim cjepivima protiv koronavirusne bolesti proizvedeno je nekoliko cjepiva nove generacije temeljenih na tehnologiji nukleinskih kiselina, a takva tehnologija do sada nije bila u kliničkoj praksi protiv bilo koje zarazne bolesti.

Platforme za cjepivo protiv COVID-19

Cjepiva protiv SARS-CoV-2 razvijaju se na nekoliko različitih platformi.[22] U istraživanjima se koristi nekoliko različitih koncepata za razvoj kandidatskih cjepiva protiv COVID-19. U četiri glavne skupine ima ih ukupno osam, a svaki ima posebnu strukturu, svoje prednosti i nedostatke, imunogenost i učinkovitost, svoj sigurnosni profil[23]:

1. **Virusna cjepiva u užem smislu**
   a. živa oslabljena (atenuirana)
   b. inaktivirana
2. **Cjepiva s virusnim vektorom**
   a. vektorska cjepiva nesposobna za replikaciju
   b. vektorska cjepiva sposobna za replikaciju
3. **Cjepiva od nukleinskih kiselina**
   a. RNK-cjepiva
   b. DNK-cjepiva
4. **Cjepiva temeljena na proteinima**
   a. proteinske podjedinice
   b. čestice nalik virusu.

Neke platforme koriste tradicionalni pristup, poput cjepiva s inaktiviranim virusom ili cjepiva sa živim oslabljenim virusom, koji se inače koristi za cjepiva protiv gripe i ospica. Drugi pristupi koriste novije platforme, poput cjepiva temeljenih na rekombinantnim proteinima (koriste se npr. za cjepivo protiv humanog papiloma virusa) ili cjepiva s virusnim vektorom (npr. koriste se za cjepiva protiv ebole). Neke platforme, poput RNK i DNK-cjepiva, nikada do sada nisu bile upotrijebljene u licenciranim cjepivima.

Osobine cjepiva (npr. broj doza, brzina razvoja) ovise o vrsti tehnološke metode koja se koristi.

Većina istraživanja o cjepivima protiv COVID-19 uključuje generiranje odgovora na cijeli ili dio proteina šiljka (engl. *spike protein* ili *protein S*) koji je jedinstven za virus koji uzrokuje COVID-19.[24] Inače SARS-CoV-2 sadrži četiri glavna strukturna proteina, i to protein šiljka (S), membranski protein (M) i protein omotnice (E), koji su svi ugrađeni u virusnu površinsku ovojnicu, te protein koji se zove nukleokapsid (N), a koji se nalazi u jezgri ribonukleoproteina.[24,25] Protein šiljka je odgovoran za prepoznavanje staničnog receptora domaćina i njihovim spajanjem započinje unos virusa. Kad osoba primi cjepivo, ono će pokrenuti imunološki odgovor.

Opća načela različitih platformi koje se koriste za razvoj cjepiva za SARS-CoV-2

1. Virusna cjepiva

Inaktivirana ili oslabljena virusna cjepiva koriste oblik virusa koji je inaktiviran ili oslabljen tako da ne uzrokuje bolest, ali virus ipak generira imunološki odgovor.

Živa oslabljena cjepiva proizvode se razvojem genetski oslabljenih verzija virusa divljeg tipa. Razvijaju se procesom u kojem se živi virus prenosi kroz životinjske ili ljudske stanice sve dok mu genom ne mutira pa tako više ne može uzrokovati bolest. Slabljenje virusa može se postići na više načina, npr. genetskom modifikacijom virusa ili uzgojem u nepovoljnim uvjetima da se izgubi virulencija, ali je važno da se održi imunogenost. Oslabljeni virus replicira se u primatelja kao kod prirodne infekcije i uzrokuje jak i dugotrajan imunološki odgovor stanica T i stanica B. Takva cjepiva su dobra za postizanje imuniteta krda u populaciji i blokiranje prijenosa bolesti. Jedna od prednosti živih cjepiva jest da se mogu primjenjivati intranazalno, kao i kod živih atenuiranih cjepiva protiv gripe, te mogu izazvati imunološki odgovor sluznice. Cjepivo od živoga oslabljenog SARS-CoV-2 proizvodi se s idejom da stimulira i humoralni i stanični imunitet na više komponenata cijeloga oslabljenog virusa. Međutim, ipak postoji mala mogućnost povrata na virulentni oblik i pojavu bolesti ili se atenuirani virus može rekombinirati s virusom divljeg tipa. Takva cjepiva trebaju hladni lanac za distribuciju. Nekoliko je živih oslabljenih SARS-CoV-2 cjepiva u predkliničkom razvoju, a jedno je dostiglo ispitivanja na ljudima.[26] Slični primjeri su cjepiva protiv tuberkuloze, velikih boginja, ospica, zaušnjaka, rubeole, rotavirusa, poliomijelitisa itd.

Inaktivirana cjepiva proizvode se uzgojem SARS-CoV-2 u staničnoj kulturi, a zatim se virus kemijski

inaktivira.[27,28] Na virus se djeluje npr. formaldehidom ili toplinom i tako se virus ubije, a takva cjepiva su sigurna i ne mogu uzrokovati bolest. Međutim, u tim cjepivima nema replikacije virusa pa izazivaju suboptimalan imunološki odgovor te je potrebno dodavanje adjuvansa i primjena više doza. Budući da je cijeli virus predstavljen imunološkom sustavu, imunološki odgovori vjerojatno će biti potaknuti ne samo na protein šiljka SARS-CoV-2, već i na ostale proteine virusa (M, E i N). Prototipovi inaktiviranih cjepiva protiv SARS-CoV-2 razvijaju se u Kini i Indiji[29,30]; nekoliko ih je u kasnim fazama kliničkih ispitivanja.[26] U takvim cjepivima ponekad je uočeno pogoršanje bolesti uzrokovano antitijelima (engl. *Antibody-Dependent Enhancement*, ADE), a da bi se ono izbjeglo potrebno je tijekom inaktivacije održavati strukturu epitopa na površinskom antigenu. Primjeri drugih takvih cjepiva jesu cjepiva protiv poliomijelitisa, hepatitisa A, bjesnoće itd.

2. Cjepiva s virusnim vektorom

Virusna vektorska cjepiva koriste virusni vektor koji je genetski napravljen tako da ne može uzrokovati bolest, ali proizvodi proteine ciljanog virusa (npr. koronavirusa) kako bi sigurno generirao imunološki odgovor. Rekombinantna cjepiva s virusnim vektorom proizvode se rekombinantnom DNK tehnologijom. To uključuje umetanje DNK (koja kodira antigen iz patogena) u drugi virusni vektor te izaziva ekspresiju tog antigena u tim stanicama.[31] Nakon cijepljenja vektor se replicira, a zajedno s njim obrađuje se kodirana DNK i izražava, dajući robustan imunološki odgovor stanica T i stanica B. Postoje i cjepiva s vektorom koji se ne replicira. Vektori mogu biti bakterije kao što su *E. coli* ili virusi kao što su adenovirus ili poxvirus. Klasični su primjeri vektorskih cjepiva protiv virusa hepatitisa B, humanog papiloma virusa, hripavca, *Haemophylusa influenzae* tip B i meningokoka.

Vektorska cjepiva nesposobna za replikaciju koriste vektorski virus (drugu vrstu virusa) koji je konstruiran da se ne replicira *in vivo* i da izrazi protein virusa koji je imunološka meta. Mnogo kandidatskih cjepiva ovog tipa koristi za vektore adenovirus, a ostali korišteni vektori jesu: modificirana vakcinija Ankara (MVA), ljudski parainfluenca virus, virus gripe, adeno-povezani virus (engl. *Adeno-associated virus*, AAV) i Sendai virus.[26] Nedostatak vektorskih cjepiva jest taj što već od ranije postojeća imunost na sâm vektor može umanjiti imunogenost cjepiva.[32] To se može izbjeći korištenjem virusnih vektora koji nisu uobičajeni u ljudi (vektora napravljenih iz životinjskih virusa), kao što je adenovirus čimpanze ili vektori koji ne induciraju imunost na sebe, poput AAV. Većina kandidatskih cjepiva SARS-CoV-2 ovog tipa u razvoju daju se intramuskularno i oblikovana su da izražavaju protein šiljka, s rezultirajućim imunološkim odgovorom domaćina na taj protein. Nekoliko ih je u kasnoj fazi kliničkih istraživanja ili su u upotrebi u nekim zemljama.[33–36]

Vektorska cjepiva sposobna za replikaciju – vektori kompetentni za replikaciju izvedeni su iz oslabljenih ili cijepnih sojeva virusa. Među kandidatima za cjepivo protiv SARS-CoV-2 stvoreni su replikacijski kompetentni vektori koji izražavaju protein šiljka. Koriste se vektori iz cijepnog soja ospica, virusa gripe, virusa *herpes simplex I*[26] i virusa newcastleske bolesti.[26,37,38] Korištenje replikacijski kompetentnih vektora često rezultira snažnijim imunološkim odgovorom nego kod upotrebe replikacijski nesposobnih vektora, jer se repliciraju unutar cijepljene jedinke i pokreću urođeni imunološki odgovor, a mogli bi se davati i intranazalno kako bi stimulirali sluznički imunitet na mjestu ulaska virusa. Do sada su tri replikacijski kompetentna vektorska cjepiva u kliničkim ispitivanjima u ranoj fazi.[26]

3. Cjepiva od nukleinskih kiselina

Cjepiva od nukleinskih kiselina cjepiva su nove generacije i postala su dostupna zbog upotrebe modernih tehnologija. To su nova i revolucionarna cjepiva, a djeluju drugačije od tradicionalnih cjepiva premda sposobnost ubrizgavanja mRNK u životinje datira iz 1990. godine.[39] U izvješću Svjetske zdravstvene organizacije iz 2007. zabilježeno je, što je povijesno neuobičajeno, da se nove bolesti javljaju gotovo jednom godišnje. Nedavni primjeri su SARS, zika, ebola, ptičja gripa i svinjska gripa. Za većinu cjepiva protiv novih bolesti izazov je brzi razvoj i proizvodnja cjepiva te doprema cjepiva u najkraćem roku osobama kojima je to potrebno. Razvoj trenutnog cjepiva protiv sezonske gripe traje oko šest mjeseci, a za većinu tradicionalnih cjepiva potrebne su godine. Zato, kada se jednom napravi infrastruktura, cjepiva od nukleinskih kiselina mogu dokazano ponuditi veliku prednost kao cjepiva protiv novih patogena.

Ona ne sadrže antigene, već umjesto njih sadrže nacrt za antigen u obliku genetskog materijala, npr. mRNK. Ova vrsta cjepiva pakira se u nanočestice lipida kako bi se nukleinska kiselina zaštitila od brze degradacije, a nanočestice služe kao adjuvans za privlačenje imunoloških stanica na mjestu injiciranja.

DNK-cjepiva sastoje se od plazmidne DNK koja sadrži ciljni gen i promotore ekspresije od sisavaca, tako da se kod primatelja cjepiva izražava ciljni protein. U bakteriji *Escherichia coli* mogu se stvoriti velike količine stabilne plazmidne DNK, što je velika proizvodna prednost. DNK-cjepiva moraju doći do jezgre da bi se poruka transkribirala u glasničku RNK (mRNK) kako bi se mogli generirati proteini koji će stimulirati imunološki odgovor. Njihovu upotrebu ograničava potreba za posebnim uređajima za isporuku poput elektroporatora, jer su DNK-cjepiva često

niske imunogenosti. DNK-cjepiva SARS-CoV-2 koja su u razvoju sadrže gen proteina šiljka kao metu.[40] Do sada je osam cjepiva u kliničkim fazama istraživanja, a jedno indijsko cjepivo je u trećoj fazi.[26]

RNK-cjepiva su prva cjepiva za SARS-CoV-2 koja su proizvedena i odobrena te predstavljaju potpuno novi pristup razvoju cjepiva. Koriste lipidom obloženu mRNK SARS-CoV-2 koja ispisuje protein šiljka. Kada se ubrizgavaju u mišić (miocit), lipidne nanočestice koje iznutra sadrže mRNK ulaze u mišićne stanice gdje ih otkrivaju citoplazmatski ribosomi te dekodiraju mRNK, što rezultira proizvodnjom proteina šiljka. Treba napomenuti da mRNK ne ulazi u jezgru gdje su smještene stanične genetske informacije (DNK) i ne može se reproducirati ili integrirati u DNK. Antigen se izvozi na površinu miocitnih stanica gdje antigen-prezentirajuće stanice imunološkog sustava otkrivaju protein, unose ga i nose u regionalne limfne čvorove, gdje u interakciji sa stanicama T i stanicama B dolazi do proizvodnje antitijela, T-staničnog odgovora i proizvodnje memorijskih stanica T i stanica B. Određena podskupina stanica T – citotoksičnih ili ubojitih stanica T – uništava stanice koje su zaražene patogenom. Cjepivo SARS-CoV-2 mRNK iz *Pfizera* prema izvještajima potiče snažne citotoksične T-stanične reakcije. Za ostala mRNK-cjepiva očekuju se isti rezultati. Ova se cjepiva proizvode u potpunosti *in vitro*, što olakšava proizvodnju. Sigurna su i uz pomoć tehnologije platforme jednostavna za proizvodnju, a možda su i ključni element u budućnosti razvoja cjepiva. Budući da je tehnologija nova, ipak se ne zna kolika je sposobnost proizvodnje velikih količina RNK-cjepiva, a neka od cjepiva moraju se održavati na vrlo niskim temperaturama, što otežava skladištenje i distribuciju. Nekoliko je cjepiva SARS-CoV-2 RNK u kasnoj fazi kliničkih ispitivanja, tj. već su dobila odobrenja za (uglavnom hitnu) primjenu.[41]

4. Cjepiva temeljena na proteinima

Cjepiva temeljena na proteinima koriste bezopasne fragmente proteina ili proteinske ljuske koje oponašaju virus COVID-19 kako bi se sigurno generirao imunološki odgovor.

Proteinske podjedinice

Takva cjepiva su sastavljena od pročišćenih antigenskih peptida virusa poput e-proteina SARS-CoV-2 i sigurna su za upotrebu. Takav antigen izravno se predstavlja MCH klasi II i često ne generira robustan citotoksični odgovor stanica T (koji ovisi o MHC klasi I). Takva cjepiva zahtijevaju više doza i adjuvanse kako bi se poboljšao imunološki odgovor. Dvadesetak cjepiva je u kliničkoj fazi razvoja, a pojedina i u završnim fazama.[26]

Čestice nalik virusu

Čestice slične virusu izrađene su od praznih čestica virusa bez genetskog materijala. Prazne virusne ljuske imitiraju koronavirusnu strukturu, ali nisu infektivne jer nemaju genetskog materijala. Takva cjepiva su sigurna i imunogena, ali ih je teško proizvesti. Trenutno su dva takva cjepiva u kliničkoj fazi istraživanja.[26]

Cjepiva u završnoj fazi razvoja

Cjepiva protiv COVID-19 došla su na tržište u rekordnom roku. Prva klinička ispitivanja cjepiva protiv SARS-CoV-2 na ljudima započela su u ožujku 2020. godine, a nekoliko cjepiva već je u primjeni. Prije cjepiva za COVID-19 najbrže proizvedeno cjepivo bilo je za mumps, a proizvodnja je trajala četiri godine. Donedavno je proces proizvodnje cjepiva mogao trajati i petnaestak godina, a pojedine regulatorne agencije odobrile su primjenu dvaju cjepiva protiv COVID-19 (*Pfizer* i *Moderna*) za manje od jedne godine. U daljnjem tekstu opisani su vodeći kandidati za cjepivo odabrani od autora koji su ušli u treću kliničku fazu ispitivanja ili su već dostupni za upotrebu u različitim zemljama. Oni predstavljaju različite pristupe cjepivima, uključujući RNK-cjepiva, replikacijski nekompetentna cjepiva, rekombinantna proteinska cjepiva i inaktivirana cjepiva.

Gotovo sva su cjepiva izazvala humoralni i stanični odgovor kod neljudskih primata bez dokaza o pojačanju, tj. pogoršanju bolesti (engl. *Antibody-Dependent Enhancement*, ADE).[27,42–44] Oni su pokazali imunogenost u ranim fazama ispitivanja na ljudima, od kojih je većina istraživača uspoređivala titre antitijela za RBD proteina šiljka (engl. RBD = *receptor-binding domain*) i neutralizirajućih antitijela u serumu s titrima antitijela kod pacijenata koji rekonvalesciraju od prethodne infekcije SARS-CoV-2 (u rasponu od asimptomatske do ozbiljne infekcije).[22] Teško je međusobno usporediti imunogenost različitih kandidatskih cjepiva zbog heterogenosti korištenih testova. Nijedno rano ispitivanje nije uočilo velike sigurnosne probleme, ali su sva cjepiva u dijela sudionika izazvala sistemske nuspojave (vrućica, hladnoća, glavobolja, umor, mijalgija, bolovi u zglobovima), od kojih su neki učinke ocijenili dovoljno ozbiljnim da ograniče dnevnu aktivnost.

- **BNT162b2 (BioNTech i Pfizer)** glasničko je RNK (mRNK) cjepivo modificiranih nukleozida koje kodira antigen za vezujuću domenu SARS-CoV-2 (RBD – engl. *receptor-binding domain*) proteina šiljka.[45] Cjepivo se isporučuje u lipidnim nanočesticama s ciljem izražavanja proteina šiljka (potpune duljine). Daje se intramuskularno, u dvjema dozama, u razmaku od tri tjedna. Kod skladištenja i otpreme mora biti smrznuto (ultrahladno skladište) na temperaturi od –70°C. Jednom odmrznuto, stabilno je u hladnjaku do 5 dana, a na sobnoj temperaturi 2 sata. Zahtijeva rekonstituciju, razrjeđivanje.

BNT162b2 odobreno je za upotrebu u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), Ujedinjenom Kraljev-

stvu (UK), Kanadi, Bahreinu, Saudijskoj Arabiji, Švicarskoj, Europskoj Uniji (EU) te u drugim zemljama.[46–49]

U randomiziranoj, placebom kontroliranoj, za promatrača slijepoj studiji faze I/II u zdravih odraslih osoba od 18 do 85 godina, pokazalo se da su odgovori i neutralizirajućih i RBD-antitijela bili usporedivi s onima u rekonvalescentnoj plazmi pacijenata koji su imali asimptomatsku ili umjerenu infekciju SARS-CoV-2.[50] Odgovori sudionika ≥65 godina bili su općenito niži nego u mlađih ispitanika, ali još uvijek usporedivi s titrima u rekonvalescentnoj plazmi. U velikom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III, koje je izvedeno na populaciji od 43.448 ispitanika (21.720 s BNT162b2 i 21.728 s placebom u 152 centra diljem svijeta – Sjedinjene Američke Države 130 lokacija, Argentina 1, Brazil 2, Južna Afrika 4, Njemačka 6 i Turska 9) u dobi od 16 godina i starijih, ovo je cjepivo imalo 95% djelotvornosti (95% CI 90,3–97,6) u sprječavanju simptomatske COVID-19 kod druge doze ili sedam dana nakon druge doze cjepiva.[45,51] Taj je učinak procijenjen nakon analize 170 potvrđenih slučajeva COVID-19 (8 u skupini koja je primila cjepivo i 162 u placebo skupini) među 36.523 sudionika u dobi od 16 godina i starijih. Devet od deset teških slučajeva koji su se dogodili tijekom studije bili su u placebo grupi. Među odraslima ≥65 godina, koji su imali druge medicinske popratne bolesti ili pretilost, djelotvornost cjepiva bila je 91,7% (95% CI 44,2–99,8).[51] Između primjene prve i druge doze cjepiva uočeno je 39 pozitivnih slučajeva u skupini koja je primala BNT162b2 i 82 slučaja u skupini koja je primala placebo, što je tijekom tog intervala rezultiralo učinkovitošću cjepiva od 52% (95% CI, 29,5–68,4) i ukazuje na ranu zaštitu cjepivom, počevši od dvanaestoga dana nakon prve doze. Međutim, stvarna veličina i trajanje zaštite od pojedinačne doze nije poznata jer je većina sudionika drugu dozu primila tri tjedna nakon prve. Lokalni i sistemski štetni učinci ovisili su o dozi i bili su relativno česti nakon druge doze. Većina ih je bila blage ili umjerene težine (tj. nije spriječila svakodnevne aktivnosti). Među sudionicima mlađim od 55 godina vrućica se pojavila u 16%, a jak umor, glavobolja i zimica pojavili su se u 4%, 3%, odnosno 2%[51]. Postotci za iste simptome u starijih sudionika bili su nešto niži. Praćenjem sustava za prijavljivanje neželjenih događaja cjepiva otkriveno je više slučaja anafilaksije nakon primjene prvih doza cjepiva *Pfizer-BioNTech COVID-19*, o čemu je napisano više na kraju teksta.[52] Potrebna je daljnja analiza ovih reakcija jer one nisu bile identificirane u kliničkom ispitivanju, ali osobe koje su u povijesti bolesti imale ozbiljne alergije na druga cjepiva ili na komponente cjepiva BNT162b2 bile su izuzete iz istraživanja. Iako stopa nije premašila onu u općoj populaciji (15 do 30 slučajeva na 100.000 ljudi na godinu), u ovom su ispitivanju zabilježeni rijetki slučajevi Bellove paralize (četiri u skupini koja su primila cjepivo i nula u placebo skupini).[53] Slični su nalazi bili i kod cijepljenja drugim mRNK-cjepivom, pa je opravdano kontinuirano praćenje moguće Bellove paralize povezane s cjepivom. Ovo istraživanje ne donosi podatke u odnosu na prevenciju COVID-19 u drugim populacijama, kao što su mlađi adolescenti, djeca i trudnice. Podatci o sigurnosti i imunološkom odgovoru iz ovog ispitivanja nakon imunizacije adolescenata u dobi od 12 do 15 godina bit će naknadno objavljeni, a planiraju se i dodatne studije za procjenu BNT162b2 u trudnica, djece mlađe od 12 godina i onih u posebnim, rizičnim skupinama, poput imunokompromitiranih osoba.

- **mRNA-1273 (Moderna)** – ovo mRNK-cjepivo jedno je od prvih cjepiva proizvedenih protiv SARS-CoV-2; razvijeno je i primijenjeno na ljudima u roku od dva mjeseca od objave slijeda genoma SARS-CoV-2. Cjepivo koristi mRNK isporučenu u lipidnoj nanočestici za ekspresiju proteina šiljka (pune duljine). Daje se intramuskularno, u dvjema dozama od 100 μg, u razmaku od 28 dana. Kod skladištenja i otpreme mora biti smrznuto na temperaturi od –25 do –15°C. Jednom odmrznuto, stabilno je u hladnjaku na 2–8°C do 30 dana, a na sobnoj temperaturi (8–25°C) 12 sati. Nije ga potrebno razrijediti.[54,55] Cjepivo mRNA-1273 odobreno je za uporabu u SAD-u, UK-u, EU i drugim zemljama.[49]

Otvoreno ispitivanje faze I pokazalo je odgovore vezujućih i neutralizirajućih antitijela koji su usporedivi s onima viđenim u rekonvalescentnoj plazmi kod cijepljenih zdravih osoba od 18 do 55 godina.[55] Otkriven je i odgovor stanica CD4 sa skretanjem u smjeru Th1.[55]

U fazi III provedeno je ovo randomizirano, promatraču slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u 99 centara diljem SAD-a.[56] Ispitivanje je uključilo 30.420 dobrovoljaca koji su nasumično raspoređeni u omjeru 1:1 (15.210 sudionika u svakoj skupini). Simptomatska bolest COVID-19 potvrđena je u 185 sudionika u placebo-skupini i u 11 sudionika u skupini mRNA-1273. Djelotvornost cjepiva bila je 94,1% (95%CI 89,3–96,8%; P<0,001). Među odraslima u dobi ≥65 godina, učinkovitost cjepiva bila je 86,4% (95%CI 61,4–95,5). Među ~2000 sudionika koji su primili samo jednu dozu cjepiva ili placeba učinkovitost cjepiva nakon jedne doze bila je 80,2% (95%CI 55,2–92,5); međutim, te su osobe imale srednje vrijeme praćenja samo 28 dana pa trajanje zaštite od jedne doze ostaje neizvjesno. Preliminarna analiza također upućuje na smanjenje broja asimptomatskih infekcija između prve i druge doze.[57]

Teški COVID-19 dogodio se kod 30 sudionika, uz jedan smrtni slučaj. Svih 30 bolesnih bilo je u skupini koja je primala placebo. Umjerene, prolazne reakcije nakon cijepljenja češće su se javljale u skupini koja je

primala mRNA-1273. Ozbiljni štetni događaji bili su rijetki, a incidencija je bila slična u objema skupinama.[56] Nuspojave u sudionika starijih od 18 godina bile su: bol na mjestu uboda (92%), umor (70%), glavobolja (64,7%), mijalgija (61,5%), artralgija (46,4%), jeza (45,4%), mučnina/povraćanje (23%), aksilarna oteklina/osjetljivost (19,8%), povišena temperatura (15,5%), oteklina na mjestu ubrizgavanja (14,7%), eritem na mjestu uboda igle (10%).[54] Zabilježeni su rijetki slučajevi Bellove paralize koja se smatrala potencijalno povezanom s cijepljenjem (tri u cjepivu i jedna u skupini koja je primala placebo), iako stopa nije premašila onu u općoj populaciji.[56] Istraživanje u fazi II/III kod adolescenata u dobi od 12 do 17 godina započeto je u prosincu 2020. godine. Planira uključiti 3.000 sudionika.[58]

- **Cjepivo ChAdOx1 nCoV-19 / AZD1222 (Sveučilište u Oxfordu, AstraZeneca i Institut za serum u Indiji)** zasnovano je na replikacijskom nekompetentnom vektoru adenovirusa čimpanze koji eksprimira protein šiljka. Daje se intramuskularno i procjenjuje se kao pojedinačna doza ili dvije doze u razmaku od 28 dana. Pohranjuje se u hladnjaku. U jednostruko slijepom, randomiziranom, kontroliranom ispitivanju faze I/II na zdravim osobama od 18 do 55 godina, u kojemu je većina primatelja cjepiva primila jednu dozu, a mala kohorta primila dodatnu buster-dozu, titar neutralizirajućih antitijela 28 dana nakon posljednje doze usporediv je s onim otkrivenim u rekonvalescentnoj plazmi.[59] Razina postignutog titra antitijela bila je veća nakon dviju doza, a sljedeće studije procjenjuju režim s dvjema dozama. Otkriveni su i stanični imunološki odgovori.

U kliničkoj studiji faze II/III, koja je uključivala i starije primatelje cjepiva (> 70 godina), cjepivo je nakon druge doze rezultiralo sličnim neutralizirajućim titrima kroz sve dobne skupine.[60]

U izvješću o privremenim rezultatima multinacionalnoga randomiziranog ispitivanja faze III u Ujedinjenom Kraljevstvu, Brazilu i Južnoj Africi, ovo je cjepivo imalo 70,4% učinkovitosti (95% CI 54,8–80,6) u prevenciji simptomatskog COVID-19 14 dana nakon druge doze.[35] Ovaj učinak je procijenjen nakon analize 131. potvrđenog slučaja COVID-19 (30 u skupini koja je primila cjepivo i 101 u kontrolnoj skupini) među 11.636 sudionika. Međutim, podskupina sudionika nehotice je primila nižu prvu dozu od dviju doza cjepiva, a djelotvornost cjepiva u ovoj podskupini razlikovala se od ostalih. Učinkovitost cjepiva bila je 90,0% (95% CI 28,20–78,2) među 2.741 sudionikom koji je primio nižu prvu dozu i 62,1% (95% CI 41–75,7) među onima (8.895 sudionika) koji su primili cjepivo u punoj dozi. Razlozi za ovu razliku su nejasni, iako se preklapaju intervali pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) i ukazuju da razlika nije statistički značajna. Pojavile su se zabrinutosti oko provedbe kliničkog ispitivanja i analize podataka jer režim polovice doze nije bio u odobrenom dizajnu studije.[61,62] Njima će se baviti regulatorne agencije i pričekat će objavu podataka o ispitivanju. Također nema dovoljno rezultata kod starijih ispitanika (starijih od 55 godina) kako bi se utvrdilo koliko će cjepivo djelovati u ovoj skupini. Međutim, očekuje se zaštita s obzirom na iskustva s drugim cjepivima i na to da se u ranijoj studiji dokazao imunološki odgovor u ovoj dobnoj skupini.[60] Budući da postoje pouzdane informacije o sigurnosti u ovoj populaciji, znanstveni stručnjaci EMA-e smatraju da se cjepivo može koristiti kod starijih odraslih osoba. Više informacija očekuje se od studija koje se trenutno izvode, a koje uključuju veći udio starijih ispitanika.

U pokusima u ranijoj fazi umor, glavobolja i vrućica bili su relativno česti nakon primanja cjepiva, a bili su teški u najviše 8% primatelja.[59] U ispitivanju faze III dogodila su se dva slučaja transverzalnog mijelitisa u skupini primatelja cjepiva ChAdOx1 nCoV-19.[35] Smatra se da je jedan povezan s cijepljenjem i opisan je kao idiopatska demijelinizacija kratkog segmenta leđne moždine; drugi je bio u sudionika s prethodno neprepoznatom multiplom sklerozom i smatra se da nije nepovezan s cjepivom.

- **Cjepivo Ad26.COV2.S (Janssen)** temelji se na replikacijski nekompetentnom vektoru adenovirusa 26 koji izražava stabilizirani protein šiljka. Daje se intramuskularno i procjenjuje se djelovanje od pojedinačne doze. Pohranjuje se u hladnjaku. Neobjavljeno izvješće iz randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog ispitivanja faze I/II opisalo je u zdravih osoba starih od 18 do 85 godina visoke titre neutralizirajućih i vezujućih antitijela nakon jedne doze cjepiva. Titri su bili malo niži od onih u rekonvalescentnoj plazmi.[63] Ozbiljne sistemske reakcije zabilježene su u manje od 1% ispitanika. Otkriven je stanični odgovor CD4 sa skretanjem prema odgovoru Th1. Vektor adenovirusa 26 koristi se u cjepivu protiv ebole koje ima licencu u Europi i koristi se za kandidatska cjepiva RSV, HIV i zika.[64] Polazna seroprevalencija adenovirusa 26 niska je u Sjevernoj Americi i Europi, a umjereno je visoka u subsaharskoj Africi i jugoistočnoj Aziji, iako većina seropozitivnih pojedinaca ima nisku razinu neutralizirajućih titara.[65] Ispitivanje faze III (ENSEMBLE) za rekombinantno cjepivo na bazi rekombinantnog vektora serotipa 26 (Ad26) (JNJ-78436735) pokrenuto je u rujnu 2020. s ciljem da 60.000 ispitanika sudjeluje u istraživanju koje će se izvoditi u Sjedinjenim Državama, Južnoj Africi i Južnoj Americi.[66] U prosincu 2020. ovo je revidirano tako da zahtijeva 40.000 sudionika, a zbog velike prevalencije virusa u SAD-u istraživači će moći donijeti zaključke manjim ispitivanjem.[67] Dana 29. siječnja 2021. istraživači iz tvrtke *Johnson & Johnson* objavili su re-

zultate ispitivanja: cjepivo je imalo učinkovitost od 72% u SAD-u, 66% u Latinskoj Americi i 57% u Južnoj Africi. Niži rezultat u Južnoj Africi vjerojatno je posljedica porasta varijante B.1.351 u toj zemlji. Kada se uzmu u obzir samo teški slučajevi COVID-19, cjepivo je u svim regijama protiv teške bolesti bilo djelotvorno 85%.[68] Cjepivo koristi Janssenovu *AdVac* tehnologiju koja pomaže stabilnosti cjepiva (tj. dvije godine na –20°C i najmanje tri mjeseca na 2–8°C). Ti podatci cjepivo čine kompatibilnim sa standardnim kanalima distribucije cjepiva i po dovršetku istraživanja cjepivu ne bi bila potrebna nova infrastruktura da bi se distribuiralo. Drugo ispitivanje faze III (EMSEMBLE 2) za promatranje učinaka dviju doza cjepiva u do 30.000 sudionika širom svijeta najavljeno je 15. studenoga 2020. godine. Tvrtka predviđa da će rezultati biti objavljeni početkom 2021. godine.

• **Cjepivo COVID-19 na bazi Ad5, Convidecia *(CanSino Biologics)*** temelji se na replikaciji nekompetentnog vektora adenovirusa 5 koji izražava protein šiljka. Daje se kao pojedinačna intramuskularna doza.[34] Cjepivo može dugo ostati stabilno na temperaturama 2–8°C.[69] Kliničko ispitivanje faze II bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano s vektorom Ad5, a provedeno je u jednom centru u Wuhanu u Kini. Regrutirane su zdrave odrasle osobe u dobi od 18 godina ili više. Obje doze cjepiva korištene u istraživanju izazvale su značajne reakcije neutralizirajućih antitijela. Većina reakcija zabilježenih nakon cijepljenja bila je blaga ili umjerena. Iako je udio sudionika koji su imali nuspojave poput vrućice, umora i bolova na mjestu uboda bio znatno veći u primatelja cjepiva nego u onih koji su primali placebo, nuspojave u roku od 28 dana uglavnom nisu bile ozbiljne i riješile su se u kratkom vremenskom razdoblju (ne više od 48 sati).[34] Do prosinca 2020. godine u fazi III ispitivanja u inozemstvu kineska tvrtka *CanSino Biologics Inc.* regrutirala je više od 20.000 sudionika za svoje cjepivo, a planira se ukupno uključiti 40.000 sudionika. Regrutacija sudionika odvija se u Pakistanu, Rusiji, Meksiku i Čileu.[70] U lipnju je cjepivo bilo licencirano u Kini za ograničenu vojnu upotrebu, a jednu hitnu dozu dobilo je oko 40–50 tisuća ljudi.[70]

• ***Sputnik V* (Institut *Gamaleya*)** – Rusija je 11. kolovoza 2020. objavila lansiranje *Sputnika V*, svoga domaćeg kandidata za cjepivo na bazi adenovirusa protiv COVID-19, a do 4. rujna rezultati njegovih faza II/III studije objavljeni su u časopisu *Lancet*.[71] Razvijeno je heterologno cjepivo COVID-19 koje se sastoji od dviju komponenti, rekombinantnog vektora adenovirusa tipa 26 (rAd26) i rekombinantnog vektora adenovirusa tipa 5 (rAd5). Obje komponente cjepiva nose gen za glikoprotein šiljka SARS-CoV-2 (rAd26-S i rAd5-S). Cjepivo je dizajnirano u dvije formulacije: smrznuto (skladištenje na –18°C) i liofilizirano (skladištenje na 2–8°C). Liofilizirani oblik razvijen je za dostavu cjepiva u teško dostupna područja Rusije, a smrznuti oblik razvijen je za široku upotrebu. Proizvodnja liofiliziranog oblika zahtijeva mnogo više vremena i sredstava. Napravili su dvije otvorene, nerandomizirane studije prve i druge faze u dvjema bolnicama u Rusiji. U objema studijama upisali su zdrave odrasle dobrovoljce (muškarce i žene) u dobi od 18 do 60 godina. U prvoj fazi svake studije davali su na 0. dan intramuskularno ili jednu dozu rAd26-S ili jednu dozu rAd5-S i procijenili sigurnost dviju komponenata tijekom 28 dana. U drugoj fazi studije, koja je započela najranije 5 dana nakon cijepljenja prve faze, primijenili su 0. dana intramuskularno cjepivo s rAd26-S i 21. dana cjepivo s rAd5-S. Najčešće sistemske i lokalne reakcije bile su bol na mjestu injekcije (58%), hipertermija (50%), glavobolja (42%), astenija (28%) te bolovi u zglobovima i mišićima (24%). Većina sustavnih i lokalnih reakcija bila je blaga. Titri neutralizirajućih antitijela na SARS-CoV-2 bili su niži od onih prijavljenih u studijama cjepiva na bazi mRNK i ChAdOx1. Kod dobrovoljaca koji su primili heterologno cjepivo rAd26 i rAd5 izazvan je isti titar neutralizirajućih antitijela za SARS-CoV-2 kao i kod ljudi koji su se oporavili od COVID-19. U staničnom imunološkom odgovoru zabilježeno je stvaranje antigen-specifičnih stanica, pomoćničkih limfocita T (CD4 +) i citotoksičnih limfocita T (CD8+) te povećanje koncentracije sekrecije interferona-γ u mononuklearnim stanicama periferne krvi u 100% dobrovoljaca. Ograničenja studija uključuju kratko trajanje praćenja (42 dana), uključivanje samo muškaraca dobrovoljaca u neke dijelove faze I, nizak broj sudionika (n = 76) i nedostatak placebo-kontrolne skupine. Unatoč planiranju uključivanja u studiju zdravih dobrovoljaca u dobi od 18 do 60 godina, istraživanje je uglavnom obuhvatilo prilično mlade volontere.[71] Kliničko ispitivanje faze III planirano je uz sudjelovanje 40.000 dobrovoljaca iz različitih dobnih i rizičnih skupina. Ovo je cjepivo licencirano u Rusiji prije završetka bilo kakvog ispitivanja učinkovitosti. Recenzirani privremeni rezultati ispitivanja faze III objavljeni su u medicinskom časopisu *Lancet*.[72] Između 7. rujna i 24. studenoga 2020. godine 21.977 odraslih osoba nasumce je dodijeljeno skupini koja je primila cjepivo (n = 16.501) ili placebo-skupini (n = 5476). Njih 19.866 primilo je dvije doze cjepiva ili placeba i bilo je uključeno u primarnu analizu ishoda. Od 21. dana nakon prve doze cjepiva (dan doze 2), potvrđeno je da 16 (0,1%) od 14.964 sudionika u skupini koja je primila cjepivo i 62 (1,3%) od 4.902 u placebo-skupini imaju COVID-19; djelotvornost cjepiva bila je 91,6% (95% CI 85.6–95.2). Najčešće prijavljeni neželjeni događaji bili su stupnja 1 (7.485 [94,0%] od 7.966 ukupnih događaja). Četrdeset i pet (0,3%) od 16.427 sudionika u skupini koja je uzimala cjepivo i 23 (0,04%) od 5.435 sudionika u placebo-skupini imali su

ozbiljne neželjene događaje; uz potvrdu neovisnog odbora za praćenje podataka nijedan nije smatran povezanim s cijepljenjem. Tijekom studije zabilježene su četiri smrti (tri [<0,01%] od 16.427 sudionika skupini koja je primila cjepivo i jedan [<0,01%] od 5.435 sudionika u placebo-skupini), od kojih se nijedna nije smatrala povezanom s cjepivom. Cjepivo je izazvalo robusni humoralni i stanični imunološki odgovor u svim dobnim slojevima. Značajno je da je u skupini koja je primila cjepivo bilo nekoliko osoba koje nisu reagirale na cjepivo, vjerojatno zbog imunosenescencije, tj. postupnog slabljenja imunološkog sustava povezanog sa starenjem organizma (u starijih ljudi), individualnih karakteristika građenja imunološkog odgovora ili istodobnih imunoloških poremećaja. S obzirom na važnost zaštite starije populacije, rezultati pokazuju da je kod sudionika starijih od 60 godina dvokomponentno cjepivo uspjelo izazvati humoralni odgovor koji neutralizira virus.[72] Institut *Gamaleya* udružio je snage u prosincu s proizvođačem lijekova *AstraZeneca*, koji proizvodi cjepivo s humanim adenovirusima. Dva tima kombinirat će svoja cjepiva kako bi provjerili može li kombinacija povećati učinkovitost cjepiva *AstraZeneca*. *AstraZeneca* je 24. prosinca 2020. započela ispitivanje faze I za tu kombinaciju. U siječnju 2021. godine istraživači *Gamaleye* također su započeli pokus s verzijom cjepiva s jednom dozom, koje su nazvali *Sputnik Light.*[49]

- **Cjepivo BBIBP-CorV (Sinopharm)** je inaktivirano virusno cjepivo temeljeno na izolatu SARS-CoV-2 pacijenta u Kini; ima adjuvans aluminij hidroksid. Cjepivo se daje intramuskularno u dvjema dozama u razmaku od 28 dana. U fazi I/II placebom kontroliranog, randomiziranog ispitivanja zdravih osoba starih 18–80 godina svi su primatelji dviju doza cjepiva razvili snažan humoralni odgovor. Brzi humoralni odgovori protiv SARS-CoV-2 zabilježeni su od 4. dana nakon prve inokulacije i pronađena je stopostotna serokonverzija kod svih sudionika nakon 42. dana. Najčešće nuspojave bile su bol i vrućica, zabilježene u malim udjelima primatelja cjepiva i bez značajne razlike među skupinama. Cjepivo se pohranjuje na temperaturi 2–8°C.[73] Sve su nuspojave bile blage ili umjerene težine.[74] Od prosinca 2020. nalazi se u fazama III ispitivanja u Argentini, Bahreinu, Egiptu, Maroku, Pakistanu, Peruu i Ujedinjenim Arapskim Emiratima (UAE) s više od 60.000 sudionika.[75,76] Prema izvješću iz tvrtke gotovo milijun ljudi uzelo je eksperimentalno cjepivo protiv koronavirusa koje je razvila *China National Pharmaceutical Group* (*Sinopharm*) kroz državni program za hitnu uporabu.[76] Dana 30. prosinca 2020. *Sinopharm* je objavio da je učinkovitost cjepiva 79,34%, što je niže od 86% koje su Ujedinjeni Arapski Emirati objavili 9. prosinca 2020.[77,78] UAE su svoje rezultate temeljili na privremenoj analizi ispitivanja faze III koja je provedena od srpnja 2020. godine.[77] Ovo cjepivo odobreno je za upotrebu u osam zemalja – Bahreinu, Kini, Egiptu, Iraku, Jordanu, Pakistanu, Sejšelima, UAE.[75]

- ***CoronaVac (Sinovac)*** – ovo inaktivirano virusno cjepivo protiv SARS-CoV-2 razvijeno je u Kini. Adjuvant je aluminijev hidroksid. Cjepivo se daje intramuskularno u dvjema dozama u razmaku od 14 dana. U fazi I/II randomiziranog, placebom kontroliranog ispitivanja cjepivo se činilo sigurnim i imunogenim kod zdravih osoba u dobi od 18 do 59 godina.[79] Cjepivo *CoronaVac* je induciralo humoralni odgovor na SARS-CoV-2, ali nije procijenjen odgovor stanica T u ispitivanju faze II. Od nuspojava najčešći je simptom bila bol na mjestu injekcije, a pojava vrućice nakon cijepljenja *CoronaVac*-om bila je relativno niska. Većina nuspojava bila je blage naravi, a sudionici su se oporavili u roku od 48 sati. Zabilježen je samo jedan slučaj akutne preosjetljivosti koji se manifestirao urtikarijom 48 sati nakon prve doze ispitivanog lijeka i koji je ocijenjen kao ozbiljan te se smatra da može biti povezan s cijepljenjem. Nije primijećena slična reakcija nakon druge doze cjepiva. Tijekom 28 dana nakon cijepljenja nisu zabilježeni ozbiljni štetni događaji povezani s cjepivom.[79] Cjepivo *CoronaVac* se nalazi u fazama III i odobreno je za upotrebu u Brazilu, Čileu, Kini, Indoneziji i Turskoj.[49] Ispitivanja na *Sinovacu* dala su različite rezultate u različitim zemljama. Turski su istraživači u prosincu 2020. izjavili da je cjepivo *Sinovac* bilo učinkovito 91,25%, dok je Indonezija izjavila da je učinkovito 65,3%. I jedan i drugi su privremeni rezultati istraživanja u kasnoj fazi. U siječnju 2021. istraživači s Instituta *Butantan*, koji je provodio ispitivanja u Brazilu, objavili su da je cjepivo imalo 78% učinkovitosti protiv "blagih do teških" slučajeva COVID-19. Nakon toga su otkrili da izračuni za ovu brojku ne uključuju podatke iz skupine "vrlo blagih infekcija" među onima koji su primili cjepivo koje nije zahtijevalo kliničku pomoć. Uključivanjem ovih podataka, stopa učinkovitosti iznosi 50,4%. Podatci su dobiveni testovima provedenim na 12.508 dobrovoljaca, a svi su bili zdravstveni radnici.[80] No, istraživači su naglasili da je cjepivo 78% učinkovito u prevenciji blažih slučajeva kojima je bilo potrebno liječenje i 100% učinkovito u sprječavanju umjerenih do ozbiljnih slučajeva.[81] Gang Zeng, istraživač iz *Sinovaca* koji je uključen u studiju *CoronaVac*, rekao je da bi cjepivo moglo biti atraktivna opcija jer se može čuvati na normalnim temperaturama hladnjaka od 2 do 8°C i može ostati stabilno do tri godine. *CoronaVac* je jedno od tri eksperimentalna cjepiva protiv COVID-19 koja je Kina koristila za cijepljenje stotina tisuća ljudi u okviru programa nužne uporabe.[82]

- **Covaxin** (ranije poznat kao BBV152, *Bharat Biotech*, Hyderabad, Indija) cjepivo je s inaktiviranim cjelovitim virionom SARS-CoV-2. Adjuvans je Algel-IMDG, Algel apsorbirana molekula klase imidazo-

quinolina – koja je agoinist Tollu sličnog receptora 7/8 (TLR 7/8, Toll-like receptor 7/8). Cjepivo se daje intramuskularno u dvjema dozama u razmaku od 28 dana. Čuva se na 2–8°C. U ispitivanju faze I/II uočeni su snažni humoralni i stanično posredovani odgovori kod primatelja (dobi 12–65 godina).[30,83] Najčešća nuspojava bila je bol na mjestu ubrizgavanja, praćena glavoboljom, umorom i vrućicom. Nisu zabilježeni ozbiljni ili opasni po život (stupanj 4 i 5) štetni događaji.[30] Ukupna stopa incidencije lokalnih i sistemskih nuspojava u ovoj studiji bila je niža od stopa kod ostalih platformskih kandidata i usporediva sa stopama kod ostalih inaktiviranih kandidata za cjepivo protiv SARS-CoV-2.[30] U Indiji je 3. siječnja 2021. odobreno za hitnu primjenu i tako je postalo prvim indijskim cjepivom protiv pandemije. Predsjedavajući *Bharat Biotecha* dr. Krishna Ella izjavio je da do sada nije rađena privremena analiza učinkovitosti u ispitivanjima faze III. Treća faza kliničkog istraživanja pokrenuta je u Indiji kod 25.800 dobrovoljaca, a do danas je oko 22.500 sudionika cijepljeno diljem zemlje. Prema podatcima dostupnim do danas indijsko Ministarstvo zdravstva i obiteljske skrbi u izjavi je objavilo da je cjepivo sigurno.[84]

- **NVX-CoV2373** ***(Novavax)*** sadrži protein šiljka pune duljine izrađen pomoću *Novavaxove* tehnologije rekombinantnih nanočestica i vlastitog adjuvantnog sredstva na bazi saponina *Matrix-M*™. Istraživači su umetnuli modificirani gen u virus, bakulovirus, i omogućili mu da zarazi stanice kukaca. Proteini šiljaka iz tih stanica potom su sastavljeni u nanočestice koje, iako izgledaju poput koronavirusa, niti mogu uzrokovati COVID-19, niti se mogu replicirati, a stabilne su na 2–8°C i isporučuju se u tekućoj formulaciji spremnoj za upotrebu koja omogućuje distribuciju cjepiva preko standardnih opskrbnih kanala. Cjepivo se daje intramuskularno u dvjema dozama u razmaku od 21 dan.[49,85] U fazi I/II randomiziranog, placebom kontroliranog ispitivanja na zdravim osobama mlađim od 60 godina, cjepivo s dodatkom adjuvansa induciralo je visoke titre neutralizirajućih antitijela koji su usporedivi s odgovorima u rekonvalescentnoj plazmi kod pacijenata s COVID-19 koji su bili hospitalizirani. Otkriven je i odgovor stanica CD4 sa skretanjem prema Th1.[86] Tvrtka trenutno provodi veliko kliničko ispitivanje faze III u Ujedinjenom Kraljevstvu, također vrši ispitivanje sigurnosti i učinkovitosti faze IIb u Južnoj Africi i ispitivanje faze I/II u SAD-u i Australiji.[87] U istraživanju faze III u Velikoj Britaniji uključeno je 15.000 sudionika, s više od 25% starijih od 65 godina.[87] Podatci iz tog ispitivanja u Velikoj Britaniji pokazuju da cjepivo *Novavax* COVID-19 ima učinkovitost 89,3%.[85] U američko ispitivanje faze III (PREVENT-19) koje počinje krajem 2020. planira se uključiti do 30.000 sudionika starih 18 godina i više. PREVENT-19 je randomizirano, placebom kontrolirano, promatračima slijepo istraživanje za procjenu učinkovitosti, sigurnosti i imunogenosti NVX-CoV2373 s *Matrix-M*. Dizajn pokusa usklađen je s drugim ispitivanjima faze III koja su provedena pod pokroviteljstvom operacije „Brzina vorpa“ (engl. *Operation Warp Speed*). Uključit će dobrovoljce na približno 115 mjesta u SAD-u i Meksiku; dvije trećine upisanih osoba primit će aktivno cjepivo, a trećina placebo.[88]

Česta pitanja povezana s koronavirusom i cijepljenjem

Mutira li SARS-CoV-2, koliko brzo i hoće li mutacije uzrokovati fenomen imunološkog bijega kakav se vidi kod HIV-a i HCV-a?[8,9] Vrlo je teško određivanje zaraznosti SARS-CoV-2 zbog njegovoga neprekidnog razvoja, a postoje mnogi podtipovi virusa s više od 10.000 jednonukleotidnih polimorfizama (engl. *single nucleotide polymorphisms*, SNP).[89] SARS-CoV-2 pokazao je mutacije kakve se nalaze i kod drugih RNK-virusa. Međutim, mutacije su spore i blage, a mutanti pokazuju gotovo slične sekvence kao u roditeljskom soju. Dorp i sur.[90] proučavali su genomsku raznolikost SARS-CoV-2 i nakon filtriranja zabilježili su 198 ponavljajućih mutacija. Većina mutacija bila je neutralna[91] ili čak štetna za sam virus[92] i bez kliničkog značaja u imunitetu cjepiva. Od početka pandemije COVID-19 SZO je primila nekoliko izvještaja o neobičnim javnozdravstvenim događajima koji su možda posljedica inačica SARS-CoV-2.

SZO rutinski procjenjuje rezultiraju li varijante SARS-CoV-2 promjenama u prenosivosti, kliničkoj prezentaciji i ozbiljnosti ili utječu li na protumjere, uključujući dijagnostiku, terapiju i cjepiva. Prethodna izvješća o mutaciji D614G i nedavna izvješća o varijantama virusa iz Kraljevine Danske, Ujedinjenog Kraljevstva i Sjeverne Irske te Južnoafričke Republike izazvali su interes i zabrinutost zbog utjecaja virusnih promjena. Preliminarni podatci sugeriraju da su stopa rasta i reproduktivni broj povišeni u područjima Ujedinjenog Kraljevstva s cirkulacijom nove verzije VOC-202012/01 u zajednici. U Južnoj Africi genomski podatci naglašavaju da je varijanta 501Y.V2 brzo istisnula druge linije koje cirkuliraju, a preliminarne studije sugeriraju da je varijanta povezana s većim virusnim opterećenjem, što može sugerirati potencijal za povećanu prenosivost; međutim, ovaj, kao i drugi čimbenici koji utječu na prenosivost, predmet su daljnje istrage. U tijeku su epidemiološke istrage kako bi se razumio porast slučajeva u tim zajednicama i potencijalna uloga povećane prenosivosti ovih varijanti, kao i jačina provedbe mjera kontrole. Iako početna procjena sugerira da 202012/01 i 501Y.V2 ne uzrokuju promjene u kliničkoj prezentaciji ili težini, ako rezultiraju većom incidencijom, to bi dovelo do povećanja broja hospitalizacija i smrtnih slučajeva oboljelih od

COVID-19. Za kontrolu prijenosa ovih inačica mogu biti potrebne intenzivnije mjere javnog zdravstva. Potrebna su daljnja ispitivanja kako bi se razumio utjecaj specifičnih mutacija na virusna svojstva i učinkovitost dijagnostike, terapije i cjepiva. Ta su istraživanja složena i zahtijevaju vrijeme i suradnju različitih istraživačkih skupina. Te su studije u tijeku.[93]

Koja se vrsta imunološkog odgovora javlja kod prirodnog COVID-19 i nakon cijepljenja? Koliko je trajanje imuniteta? Infekcija SARS-CoV-2 izaziva snažan stečeni imunološki odgovor i stanica T i stanica B.[94,95] Antitijela IgM i IgG pojavljuju se oko desetoga dana infekcije, a većina pacijenata serokonvertira u roku od tri tjedna. Antitijela se podižu protiv nukleoproteina (N) i proteina šiljka (S) viriona i imaju neutralizirajuću aktivnost.[96] Do danas nije moguće u potpunosti odgovoriti koliko će trajati imunitet jer je virus prisutan u zajednici tek posljednjih godinu dana, ali izvještaji potvrđuju da su 5 do 8 mjeseci nakon pojave simptoma gotovo sve osobe imale pozitivna protutijela na SARS-CoV-2 Spike RBD IgG. Međutim, može se koristiti znanje o trajanju imuniteta iz podataka generiranih protiv drugih dvaju koronavirusa, a to su SARS-CoV i MERS-CoV.[97,98] Oba virusa koja su usko povezana sa SARS-CoV-2 potiču snažan i dugotrajan i T-stanični i B-stanični imunološki odgovor. Da bi program cijepljenja protiv COVID-19 uspio, odgovor antitijela postavljen protiv virusa/cjepiva mora biti dugotrajan. Sada, kada je nekoliko cjepiva na tržištu, istraživači će proučiti snagu i prirodu imunološkog odgovora protiv antigena pojedinog cjepiva (uglavnom proteina šiljka). Mnoga kandidatska cjepiva protiv obaju navedenih virusa prošla su uspješna klinička ispitivanja i sigurna su i imunogena.[99]

Kada će se postići imunitet krda? Prema najjednostavnijem modelu, prag imunosti krda ovisi o jednom parametru poznatom kao R_0 (osnovnom reproduktivnom broju). R_0 odnosi se na prosječni broj sekundarnih infekcija uzrokovanih jednom zaraznom jedinkom koja je unesena u potpuno osjetljivu populaciju. Hipotetički, ako uzmemo u obzir da patogen ima R_0 4, to znači da će u prosjeku jedan zaraženi domaćin zaraziti još četiri tijekom zaraznog razdoblja, pod pretpostavkom da u populaciji ne postoji imunitet. Matematički je prag imunosti stada definiran s $1 - 1 / R_0$ (npr. ako je $R_0 = 4$, odgovarajući prag imunosti stada je 0,75). Od početka širenja SARS-CoV-2 razne studije procjenjuju da je osnovni reproduktivni broj (R_0) virusa u rasponu od 2 do 6. Iz početne kohorte od 425 potvrđenih slučajeva u Wuhanu u Kini, R_0 je procijenjen na približno 2,2, što znači da u prosjeku svaka zaražena jedinka dovodi do 2,2 druge infekcije. Novije procjene podižu R_0 na 5,7, iako se mnoge procjene uklapaju u taj raspon. Ove varijacije odražavaju poteškoće u dobivanju točnih procjena R_0 u pandemiji, a trenutne procijenjene vrijednosti R_0 SARS-CoV-2 vjerojatno ne ukazuju na cjelovitu sliku dinamike prijenosa u svim zemljama. Uz pretpostavku procjene R_0 od 3 za SARS-CoV-2, prag imunosti stada iznosi približno 67%. To znači da će incidencija infekcije početi opadati kad udio pojedinaca sa stečenim imunitetom na SARS-CoV-2 u populaciji premaši 67%. Kao što je gore spomenuto, ovaj se model oslanja na pojednostavljene pretpostavke, poput homogenog miješanja stanovništva i ujednačene raspodjele imuniteta kod oporavljenih osoba u demografskim skupinama, što vjerojatno neće biti točno. Ipak, u nedostatku cjepiva ovaj osnovni model može nam dati okvirnu predodžbu o broju jedinki koje bi trebale biti zaražene da bi postigle imunitet krda s obzirom na približni prag imuniteta krda i broj stanovnika u zemlji.[100]

Koje su prioritetne skupine za cijepljenje? Prema planu uvođenja, provođenja i praćenja cijepljenja protiv bolesti COVID-19 u Republici Hrvatskoj[101] u nabavi cjepiva Vlada se vodi načelima jednakosti i pravičnosti, kako bi osigurana količina cjepiva bila dovoljna za besplatno cijepljenje svih građana. U tu svrhu, Hrvatska je rezervirala više od 6 milijuna doza, što uz pretežito cijepljenje u dvije doze pokriva potrebe stanovništva Hrvatske. U raspodjeli cjepiva Vlada će se također voditi načelom solidarnosti i nužne skrbi za najpotrebitije. Zbog toga će se na početku cijepljenja, kada budu dostupne tek prve količine cjepiva, cijepljenje ponajprije usmjeravati prema osobama najkrhkijeg zdravlja u domovima za starije i nemoćne osobe. Usto značajke organiziranoga kolektivnog smještaja dodatno pogoduju širenju ove bolesti. Potom slijedi cijepljenje zdravstvenih radnika i radnika u sustavu socijalne skrbi, što nije prioritet samo radi njihove osobne zaštite, već na prvom mjestu radi zaštite osjetljive populacije o kojoj se skrbe. Cijepljenje će se odvijati u tri faze: nakon prve faze, u kojoj će se cijepiti navedene rizične skupine, cijepljenje će biti usmjereno prema ostalim osobama s uvećanim rizikom, ponajprije osobama starije životne dobi i kroničnim bolesnicima kroz aktivni pristup populaciji. Zatim će se cijepljenjem obuhvatiti i osobe u pojedinim kolektivima, poput odgojno-obrazovnih ustanova i pojedinih radnih kolektiva. U trećoj fazi omogućit će se cijepljenje i svim ostalim zainteresiranim građanima.

Alergijske reakcije na koronavirusna cjepiva. Cijepljenje može biti praćeno neželjenim reakcijama, nuspojavama, koje su najčešće posljedica pokretanja zaštitnoga imunološkog odgovora, a klinički se prezentiraju bolnim otokom na mjestu inokulacije, mialgijama, artalgijama i vrućicom. Rijetke su nuspojave koje su uzrokovane alergijskim mehanizmima na pojedine sastojke cjepiva. Prema velikom, multicentričnom istraživanju, alergijske reakcije na cjepiva pojavljuju se u 1,31 slučaja na milijun doza, bez letalnog ishoda.[102] Incidenciju alergijskih reakcija na pojedino cjepivo teško je procijeniti zbog istodobne primjene

Tablica 1. Privremeni poredak prioriteta za obuhvat cijepljenjem[101]
Table 1. Provisional order of priority for vaccination coverage

Redni broj Number	Dio populacije Part of population	Broj osoba u Hrvatskoj (procjena) Number of citizens in Croatia (estimation)
1.a	Korisnici domova za starije i nemoćne osobe i odrasle osobe s invaliditetom / Homes for the elderly users and infirm persons, and adult persons with disabilities	31.459 korisnika smještaja (procjena se temelji na upitniku „Organizacija cijepljenja protiv COVID-19“ Ministarstva rada, mirovinskoga sustava, obitelji i socijalne politike) / 31,459 accommodation users (estimate based on questionnaire “Organization of vaccination against COVID-19” Ministry of Labor, Pension System, Family and Social Policy)
1.b	Radnici zaposleni kod pružatelja usluge smještaja za starije i nemoćne osobe i odrasle osobe s invaliditetom i kod drugih pružatelja usluge smještaja / Workers employed by the accommodation service providers for elderly and infirm persons, and adults with disabilities and with other accommodation providers	Procijenjeno 15.820 zaposlenika pružatelja usluge smještaja, od toga 14.408 zaposlenika pružatelja usluge smještaja starijih i nemoćnih osoba i odraslih osoba s invaliditetom / Estimated 15,820 employees at accommodation providers of which 14,408 employees at providers of accommodation services for the elderly and infirm and adult persons with disabilities
1.c	Zdravstveni radnici / Health workers	Zdravstveni radnici: 73.435, od toga oko 58.000 u javnom sektoru, ostali u privatnom sektoru Nezdravstveni radnici: 16.847 Ukupan broj radnika u zdravstvu: 90.282 / Health workers: 73,435, of which approx. 58,000 in public, others in private sector non-health workers: 16,847 Total number of workers in health care: 90,282
2.	Osobe u dobi 80 i više godina / Persons 80 years and older	218.935
3.	Osobe u dobi 75–79 godina / Persons of age 75–79 years	132.833
4.	Osobe u dobi 70–74 godina / Persons of age 70–74 years	195.664
5.	Osobe u dobi 65–69 godina / Persons of age 65–69 years	214.499
6.	Odrasle osobe visokog rizika mlađe od 65 godina (osobe visokog i umjerenog rizika) / High-risk adults under 65 (persons at high and moderate risk)	455.530 (740.769)
7.	Ostali * / Other *	21.974 zaposlenici dječjih vrtića (izvor DZS) 34.385 zaposlenici osnovnih škola (izvor DZS) 25.905 zaposlenici srednjih škola (izvor DZS) 18.167 zaposlenici visokih učilišta (izvor DZS) Ostale skupine / 21,974 employees of kindergartens (CBS source) 34,385 primary school employees (CBS source) 25,905 high school employees (CBS source) 18,167 employees of higher education institutions (CBS source) Other groups
Prema za sada dostupnim informacijama cjepivo najvjerojatnije neće biti registrirano za djecu (granična dob je 16 godina, odnosno 18 godina, ovisno o konkretnom cjepivu). / According to currently available information, the vaccine will most likely not be registered for children (age limit is 16 years, or 18 years, depending on the specific vaccine).		

Izvor / Source: HZJZ[101]

* Radnici u esencijalnim i važnim industrijama, učitelji, pružatelji skrbi za djecu, radnici u poljoprivredi i prehrambenom sektoru, prijevoznici, policajci i hitne službe / Workers in essential and important industries, teachers, childcare providers, agricultural and food workers, transporters, police and emergency services

Kolektivni smještaj/zajednice u kojima nije moguće postići potrebnu fizičku udaljenost (npr. zatvori, izbjeglički kampovi, centri za migrante, centri za beskućnike i sl.) / Collective accommodation / communities where the required physical distance cannot be achieved (eg prisons, refugee camps, migrant centers, homeless centers, etc.)

Radnici koji se ne mogu fizički udaljiti, npr. tvornice za rezanje mesa i klaonice, različiti proizvodni pogoni, rad na traci i sl. / Workers who cannot be physically removed, for example, meat-cutting factories and slaughterhouses, various production plants, work on the belt, etc.

više cjepiva, pogotovo u dječjoj dobi. Iskustvo cijepljenja trovalentnim cjepivom protiv gripe pokazuje učestalost alergijskih reakcija u 1,35 cijepljenih osoba na milijun primijenjenih doza.[102]

Početak cijepljenja protiv koronavirusne bolesti krajem prosinca 2020., primjenom *Pzifer-BioNTech BNT162b2* cjepiva, obilježen je izvješćima o pojavi anafilaksije u 175 cijepljenih osoba nakon prve doze

cijepljenja u Ujedinjenom Kraljevstvu i Sjedinjenim Američkim Državama. Detaljnim istraživanjem kliničke prezentacije alergijske reakcije, od ukupnog broja prijavljenih, za 21 cijepljenu osobu potvrđena je anafilaksija (11,1 na milijun doza cjepiva). Daljnje analize upućuju kako je u 6 osoba reakcija bila isključivo na koži, a ostalih 15 je imalo anafilaksiju (zahvaćanje kože, respiratornog, kardiovaskularnog i/ili probavnog sustava), što upućuje na učestalost anafilaksije od 1:125.000 primijenjenih doza cjepiva *Pfizer-BioNTech BNT162b2*. U anamnezi je njih sedamnaestero imalo prethodnu alergijsku reakciju, a među njima sedmero i anafilaksiju. Medijan pojave simptoma bio je 13 minuta, i u svih osoba je uslijedio oporavak. Osamdeset i šestero je imalo neanafilaktičnu alergijsku reakciju, a 61 nuspojavu koja je opisana kao nealergijska. Za sedmero cijepljenih osoba još se razmatra mehanizam nastanka nuspojava.[103,104] Nakon primjene prvih doza cjepiva *Moderna mRNA-1273* prijavljeno je 108 teških alergijskih reakcija te se detaljnim istraživanjem utvrdila anafilaksija u 10 cijepljenih osoba (2,5 na milijun cijepljenih osoba). Sve su se osobe oporavile. Za devet osoba je prijavljen anamnestički podatak o alergiji, a među njima petero je imalo prethodnu anafilaksiju. Od ukupnog broja 108, njih 47 je imalo neanafilaktične alergijske reakcije, kod 47 je zaključeno da se radi o nealergijskoj nuspojavi, a za četvero nije bilo dovoljno podataka za procjenu rizika od anafilaksije.[105] S obzirom na to da su koronavirusna cjepiva nova, s novim mehanizmima djelovanja, mogu se očekivati alergijske reakcije koje nisu uočene tijekom kliničkog istraživanja, budući da su u njima isključivani ispitanici s anamnezom za alergijske bolesti.

Alergijske reakcije najčešće nisu posljedica senzitizacije na aktivnu komponentu cjepiva, nego na inaktivne komponente, pomoćne tvari poput antibiotika i konzervansa, koji se dodaju radi pojačavanja imunološkog odgovara, sprječavanja kontaminacije bakterijama i stabilnosti djelovanja cjepiva tijekom skladištenja i transporta. U pomoćne tvari ubrajaju se i polietilen-glikol i polisorbat, koji se najčešće spominju kao mogući pokretači alergijske reakcije na koronavirusna cjepiva. Polietilen-glikol (PEG) široko se primjenjuje u medicinskim i kozmetičkim proizvodima te u kućanstvu. Iako se smatrao biološki inaktivnim, uočen je razvoj anti-PEG-IgG antitijela u osoba liječenih PEG--preparatima, kao i anti-PEG-IgE i anti-PEG-IgM u općoj populaciji.[106] Godišnje se izvješćuje o 2–8 slučajeva anfilaksije na medicinske proizvode koji sadrže PEG,[107] a zabilježene anafilaktične reakcije liječene su s više doza adrenalina.[107] Polietilen-glikol (macrogol) prvi put se upotrebljava pri izradi mRNK-cjepiva protiv koronavirusne bolesti (*Pfizer-BioNTech BNT162b2* i *Moderna mRNA-1273*), gdje mu je uloga stabilizacija lipidnih nanočestica koje sadrže mRNK. Niska učestalost do sada opisanih anafilaktičnih reakcija na medicinske proizvode PEG nije u korelaciji s puno višom incidencijom prijavljenih anafilaktičnih reakcija na cjepivo *Pfizer*, što otvara mogućnost imunogenosti drugih sastojaka cjepiva. Polisorbat je derivat polietilen-glikola, niže je molekularne mase te s manjim rizikom pokreće alergijsku reakciju. Sastojak je mnogih medicinskih proizvoda (cjepiva, različitih injektabilnih lijekova uključivši biološke preparate i monoklonska antitijela) te cjepiva za koronavirusnu bolest *AstraZeneca* i *Johnson & Johnson*. Opisana je anafilaksija na polisorbat u laboratorijskih životinja i u ljudi. Trenutno se preporučuje ne cijepiti osobe s alergijom na polisorbat cjepivima *Pfizer-BioNTech* i *AstraZeneca ChAdOx1*. Iako su opisane i križne reakcije na polisorbat i PEG u kožnom testu, iskustvo pokazuje kako osobe s alergijom na PEG podnose polisorbat 80. Količina polisorbata 80 u cjepivu *AstraZeneca ChAdOx1* jednaka je količini koja se nalazi u većini cjepiva protiv sezonske gripe, kod kojega nisu zabilježene učestale alergijske reakcije. Stoga preporuke javnog zdravstva u Velikoj Britaniji smatraju sigurnim cijepljenje osoba koje su alergične na PEG cjepivom *AstraZeneca ChAdOx1*.[108]

Evaluacija osoba s prethodnim teškim alergijskim reakcijama prije cijepljenja protiv koronavirusne bolesti. S obzirom na iskustvo o pojavi anafilaksije nakon cijepljenja cjepivom *Pfizer-BioNTech COVID-19 BNT162b2*, stručna društva iznose preporuke o probiru osoba s većim rizikom za alergijske reakcije na koronavirusna cjepiva.[109–112] Osobe s najvećim rizikom, koje imaju potvrđenu ranu (<4 sata) ili tešku alergijsku reakciju na PEG, polisorbat ili polioksil 35 u injektibilnim lijekovima ili cjepivima, trebaju konzultaciju alergologa-imunologa i dijagnostičku obradu prije cijepljenja. Umjereni rizik imaju osobe s anamnezom o teškim alergijskim reakcijama na injektibilne lijekove i cjepiva, hranu, lijekove, venome, lateks te osobe s idiopatskom anafilaksijom. Ovu skupinu treba cijepiti s periodom opservacije od 30 minuta. Najniži rizik imaju osobe s alergijom (ne i anafilaksijom) na cjepiva, hranu, venome, lateks i lijekove te osobe s astmom i mastocitozom, a nakon cijepljenja treba ih nadzirati 15 minuta. Tijekom opservacije neophodna je nazočnost medicinskog osoblja educiranog i opremljenog za liječenje anafilaksije. Pri sumnji i prijavi moguće alergijske reakcije na cjepivo neophodno je detaljno zapisati vremenski slijed i težinu kliničke reakcije uz vitalne parametre, tijek oporavka, primjenu lijekova te uzimanje minimalno dvaju uzoraka triptaze (prvi uzorak u prva dva sata i drugi uzorak 24 sata nakon suspektne alergijske reakcije).

U diferencijalnoj dijagnozi anafilaksije obvezno je razmotriti neimunološke reakcije poput vazovagalne reakcije, sinkope, napadaja panike i anksioznosti te disfunkcije glasnica.

Strah od reakcije preosjetljivosti, posebno među pacijentima s već postojećom dijagnosticiranom alergijskom bolešću, a pogotovo s rasprostranjenijom sumnjom na alergijsku reakciju na različite antigene, može dovesti do neopravdanog oklijevanja u provedbi cijepljenja, čime se ugrožava cilj postizanja imuniteta krda.

LITERATURA

1. *Vlada Republike Hrvatske.* Koronavirus – statistički pokazatelji za Hrvatsku i EU. Dostupno na: https://www.koronavirus.hr/. [Pristupljeno 11.05.2021.]
2. *Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y i sur.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020 May 16;395(10236):1569–78.
3. *Khuroo MS.* Chloroquine and hydroxychloroquine in coronavirus disease 2019 (COVID-19). Facts, fiction and the hype: a critical appraisal. Int J Antimicrob Agents. 2020 Sep;56(3): 106101.
4. *Rathi S, Ish P, Kalantri A, Kalantri S.* Hydroxychloroquine prophylaxis for COVID-19 contacts in India. Lancet Infect Dis. 2020 Oct;20(10):1118–9.
5. *Zimmer C, Corum J, Wee SL.* Coronavirus Vaccine Tracker 2021. Dostupno na: https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html. [Pristupljeno 07.01.2021.]
6. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Uputa/priprema za cijepljenje protiv COVID-19. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/03/Upute-priprema-za-cijepljenje-protiv-COVID-19.pdf. [Pristupljeno 07.01.2021.]
7. *WHO.* Vaccines and immunization. Dostupno na: https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1. [Pristupljeno 07.01.2021.]
8. *Randal J.* Hepatitis C vaccine hampered by viral complexity, many technical restraints. J Natl Cancer Inst. 1999 Jun 2; 91(11):906–8.
9. *Day TA, Kublin JG.* Lessons learned from HIV vaccine clinical efficacy trials. Curr HIV Res. 2013 Sep;11(6):441–9.
10. *Institut Pasteur.* Whole genome of novel coronavirus, 2019-nCoV, sequenced. Dostupno na: https://www.sciencedaily.com/releases/2020/01/200131114748.htm. [Pristupljeno 07.01.2021.]
11. *Shipman M.* Vaccine Q&A: How Long Does It Take to Make Vaccines?. Dostupno na: https://news.ncsu.edu/2020/12/vaccine-manufacturing-q-and-a/. [Pristupljeno 07.01.2021.]
12. *WHO.* Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. Dostupno na: file:///C:/Users/ped35/Downloads/who-trs-1004-web-annex-9.pdf. [Pristupljeno 07.01.2021.]
13. *EMA.* Guideline on clinical evaluation of vaccines. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-evaluation-vaccines-revision-1_en.pdf. [Pristupljeno 07.01.2021.]
14. *FDA.* General Principles for the Development of Vaccines to Protect Against Global Infectious Diseases. Dostupno na: https://www.fda.gov/media/82306/download. [Pristupljeno 07.01.2021.]
15. *Khuroo MS, Khuroo M, Khuroo MS, Sofi AA, Khuroo NS.* COVID-19 Vaccines: A Race Against Time in the Middle of Death and Devastation! J Clin Exp Hepatol. 2020 Nov-Dec;10(6):610–21.
16. *Dunn A.* How the buzzy biotech Moderna sped past Big Pharma to develop the first potential coronavirus vaccine in just 42 days. Dostupno na: https://www.msn.com/en-in/news/other/how-the-buzzy-biotech-moderna-sped-past-big-pharma-to-develop-the-first-potential-coronavirus-vaccine-in-just-42-days/ar-BB10udqt. [Pristupljeno 11.01.2021.]
17. *Adalja AA, Watson M, Cicero A, Inglesby T.* Vaccine Platform Technologies: A Potent Tool for Emerging Infectious Disease Vaccine Development. Health Secur. 2020 Jan/Feb;18(1): 59–60.
18. *Amesh AA.* Powerful New Technologies Are Speeding the Development of a Coronavirus Vaccine. Dostupno na: https://leapsmag.com/powerful-new-technologies-are-speeding-the-development-of-a-coronavirus-vaccine/particle-2. [Pristupljeno 11.01.2021.]
19. *Wu SC.* Progress and Concept for COVID-19 Vaccine Development. Biotechnol J. 2020 Jun;15(6):e2000147.
20. *Cioffi A.* Coronavirus Disease 2019: Is Everything Lawful to Create an Effective Vaccine? J Infect Dis. 2020 Jun;222(1):169.
21. *D'Amore T, Yang Y.* Advances and Challenges in Vaccine Development and Manufacture Dostupno na: https://bioprocessintl.com/manufacturing/vaccines/advances-and-challenges-in-vaccine-development-and-manufacture/. [Pristupljeno 12.01.2021.]
22. *Krammer F.* SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature. 2020 Oct;586(7830):516–27.
23. *Callaway E.* The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. Nature. 2020 Apr;580(7805):576–7.
24. *Dai L, Gao GF.* Viral targets for vaccines against COVID-19. Nat Rev Immunol. 2021 Feb;21(2):73–82.
25. *Srinivasan S, Cui H, Gao Z, Liu M, Lu S, Mkandawire W i sur.* Structural Genomics of SARS-CoV-2 Indicates Evolutionary Conserved Functional Regions of Viral Proteins. Viruses. 2020 Mar 25;12(4):360.
26. *WHO R&D Blue Print.* Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Dostupno na: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines. [Pristupljeno 13.01.2021.]
27. *Wang H, Zhang Y, Huang B, Deng W, Quan Y, Wang W i sur.* Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. Cell. 2020 Aug 6;182(3):713–21.e9.
28. *Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M i sur.* Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. Science. 2020 Jul 3;369(6499):77–81.
29. *Zhang YJ, Zeng G, Pan HX, Li C, Kan B, Hu Y i sur.* Immunogenicity and Safety of a SARS-CoV-2 Inactivated Vaccine in Healthy Adults Aged 18–59 years: Report of the Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Phase 2 Clinical Trial. medRxiv. 2020:2020.07.31.20161216. PPR:PPR198538.
30. *Ella R, Reddy S, Jogdand H, Sarangi V, Ganneru B, Prasad S i sur.* Safety and immunogenicity clinical trial of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152 (a phase 2, double-blind, randomised controlled trial) and the persistence of immune responses from a phase 1 follow-up report. medRxiv. 2020: 2020.12.21.20248643.
31. *Ewer KJ, Lambe T, Rollier CS, Spencer AJ, Hill AV, Dorrell L.* Viral vectors as vaccine platforms: from immunogenicity to impact. Curr Opin Immunol. 2016 Aug;41:47–54.
32. *Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX i sur.* Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant ad-

enovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. Lancet. 2020 Jun 13;395(10240):1845–54.

33. *The Gamaleya Center.* The Sputnik V vaccine's efficacy is confirmed at 91.4% based on data analysis of the final control point of clinical trials. Dostupno na: https://sputnikvaccine.com/newsroom/pressreleases/the-sputnik-v-vaccine-s-efficacy-is-confirmed-at-91-4-based-on-data-analysis-of-the-final-control-po/. [Pristupljeno 25.01.2021.]
34. *Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH i sur.* Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet. 2020 Aug 15;396(10249):479–88.
35. *Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK i sur.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet. 2021 Jan 9;397(10269):99–111.
36. *Zimmer C, Corum J, Wee SL.* Oxford-AstraZeneca: The New York Times. Dostupno na: https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html#astrazeneca. [Pristupljeno 27.01.2021.]
37. *Case JB, Rothlauf PW, Chen RE, Kafai NM, Fox JM, Smith BK i sur.* Replication-Competent Vesicular Stomatitis Virus Vaccine Vector Protects against SARS-CoV-2-Mediated Pathogenesis in Mice. Cell Host Microbe. 2020 Sep 9;28(3):465–74.e4.
38. *Sun W, Leist SR, McCroskery S, Liu Y, Slamanig S, Oliva J i sur.* Newcastle disease virus (NDV) expressing the spike protein of SARS-CoV-2 as a live virus vaccine candidate. EBioMedicine. 2020 Dec;62:103132.
39. *Wolff JA, Malone RW, Williams P, Chong W, Acsadi G, Jani A i sur.* Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. Science. 1990 Mar 23;247(4949 Pt 1):1465–8.
40. *Yu J, Tostanoski LH, Peter L, Mercado NB, McMahan K, Mahrokhian SH i sur.* DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Science. 2020 Aug 14;369(6505): 806–11.
41. *Zimmer C, Corum J, Wee SL.* Coronavirus Vaccine Tracker: The New York Times; Dostupno na: https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html. [Pristupljeno 27.01.2021.]
42. *Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP i sur.* Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. N Engl J Med. 2020 Oct 15;383(16):1544–55.
43. *van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR i sur.* ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. Nature. 2020 Oct;586(7830):578–82.
44. *Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, Loos C, Chandrashekar A, Yu J i sur.* Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Nature. 2020 Oct;586(7830): 583–8.
45. *Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S i sur.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020 Dec 31;383(27): 2603–15.
46. *Pfizer.* Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine EUA Letter of Authorization. Dostupno na: https://www.fda.gov/media/144412/download. [Pristupljeno 15.01.2021.]
47. *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).* UK medicines regulator gives approval for first UK COVID-19 vaccine. Dostupno na: https://www.gov.uk/government/news/uk-medicines-regulator-gives-approval-for-first-uk-covid-19-vaccine. [Pristupljeno 16.01.2021.]
48. *Health Canada.* Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine: Authorization information. Dostupno na: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/vaccines/pfizer-biontech/authorization.html. [Pristupljeno 16.01.2021.]
49. *COVID-19 vaccine tracker.* Sinovac: CoronaVac. Dostupno na: https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/7/. [Pristupljeno 25.01.2021.]
50. *Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A i sur.* Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. N Engl J Med. 2020 Dec 17;383(25):2439–50.
51. *Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting.* FDA Briefing Document Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. Dostupno na: https://www.fda.gov/media/144245/download. [Pristupljeno 19.01.2021.]
52. *CDC.* Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 14–23, 2020. Dostupno na: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.htm. [Pristupljeno 19.01.2021.]
53. *ModernaTX I.* FDA Briefing Document Moderna COVID-19 Vaccine. Dostupno na: https://www.fda.gov/media/144434/download. [Pristupljeno 15.01.2021.]
54. *FDA.* Emergency use authorization (EUA) of the Moderna Covid-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). Dostupno na: https://www.fda.gov/media/144637/download?utm_medium=email&utm_source=govdelivery. [Pristupljeno 19.01.2021.]
55. *Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN i sur.* An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 – Preliminary Report. N Engl J Med. 2020 Nov 12;383(20): 1920–31.
56. *Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R i sur.* Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 2021 Feb 4;384(5):403–16.
57. *Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee.* mRNA-1273 Sponsor Briefing Document Addendum. Dostupno na: https://www.fda.gov/media/144453/download. [Pristupljeno 19.01.2021.]
58. *ModernaTX, Inc.* A Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity, and Effectiveness of mRNA-1273 Vaccine in Adolescents 12 to <18 Years Old to Prevent COVID-19 (TeenCove). Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04649151?term=Moderna&cntry=US&draw=2&rank=9. [Pristupljeno 19.01.2021.]
59. *Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S i sur.* Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2020 Aug 15;396(10249):467–78.
60. *Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR i sur.* Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. Lancet. 2021 Dec 19;396(10267):1979–93.
61. *Robbins R, Mueller B.* After Admitting Mistake, AstraZeneca Faces Difficult Questions About Its Vaccine. Dostupno na:

https://www.nytimes.com/2020/11/25/business/coronavirus-vaccine-astrazeneca-oxford.html. [Pristupljeno 21.01.2021.]
62. *Bastian H.* The AstraZeneca Covid Vaccine Data Isn't Up to Snuff. Dostupno na: https://www.wired.com/story/the-astrazeneca-covid-vaccine-data-isnt-up-to-snuff/amp. [Pristupljeno 21.01.2021.]
63. *Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM i sur.* Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. medRxiv. 2020:2020.09.23.20199604.
64. *Compound ID: VAC31518 (JNJ-78436735, Ad26COVS1 Vaccine, Ad26.*COV2.S Vaccine). Dostupno na: https://www.jnj.com/coronavirus/vaccine-informed-consent-form%C2%A0. [Pristupljeno 21.01.2021.]
65. *Barouch DH, Kik SV, Weverling GJ, Dilan R, King SL, Maxfield LF i sur.* International seroepidemiology of adenovirus serotypes 5, 26, 35, and 48 in pediatric and adult populations. Vaccine. 2011 Jul 18;29(32):5203–9.
66. *Johnson & Johnson.* Johnson & Johnson Initiates Pivotal Global Phase 3 Clinical Trial of Janssen's COVID-19 Vaccine Candidate. Dostupno na: https://www.jnj.com/johnson-johnson-initiates-pivotal-global-phase-3-clinical-trial-of-janssens-covid-19-vaccine-candidate. [Pristupljeno 22.01.2021.]
67. *Janssen Vaccines & Prevention B.*V. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Ad26.COV2.S for the Prevention of SARS-CoV-2-mediated COVID-19 in Adults Aged 18 Years and Older. Dostupno na: https://www.jnj.com/coronavirus/covid-19--phase-3-study-clinical-protocol. [Pristupljeno 22.01.2021.]
68. *Johnson & Johnson.* Johnson & Johnson Announces Single-Shot Janssen COVID-19 Vaccine Candidate Met Primary Endpoints in Interim Analysis of its Phase 3 ENSEMBLE Trial. Dostupno na: https://www.jnj.com/johnson-johnson-announces-single-shot-janssen-covid-19-vaccine-candidate-met-primary-endpoints-in-interim-analysis-of-its-phase-3-ensemble-trial. [Pristupljeno 12.02.2021.]
69. *Yushuo Z.* CanSino's Covid-19 Vaccine Is Easy to Store, But Mass Production Might Be an Issue, CEO Says. Dostupno na: https://www.yicaiglobal.com/news/cansino-covid-19-vaccine-is-easy-to-store-but-mass-production-might-be-an-issue-ceo-says. [Pristupljeno 26.01.2021.]
70. *Reuters Staff.* China CanSinoBIO's COVID-19 vaccine trials recruit over 20,000 people. Dostupno na: https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-vaccine-cansinobio-idUSKBN28V1N8. [Pristupljeno 25.01.2021.]
71. *Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS i sur.* Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. Lancet. 2020 Sep 26;396(10255):887–97.
72. *Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS i sur.* Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. Lancet. 2021 Feb 20;397 (10275):671–81.
73. *FT Reporters.* Covid vaccine tracker: The shots available and the doses administered. Dostupno na: https://www.ft.com/content/ac5e5ef8-bccb-482b-9f8d-0dab5cac6f9a. [Pristupljeno 26.01.2021.]
74. *Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF i sur.* Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. Lancet Infect Dis. 2021 Jan;21(1): 39–51.
75. *COVID-19 Vaccine tracker.* Sinopharm: BBIBP-CorV. Dostupno na: https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/5/. [Pristupljeno 26.01.2021.]
76. *Reuters Staff.* China Sinopharm's coronavirus vaccine taken by about a million people in emergency use. Dostupno na: https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-vaccine-sinopharm-idUSKBN27Z0PY. [Pristupljeno 26.01.2021.]
77. *UAE Ministry of Health and Prevention.* UAE Ministry of Health and Prevention announces official registration of inactivated COVID-19 vaccine used in #4Humanity Trials. Dostupno na: https://www.wam.ae/en/details/1395302893589. [Pristupljeno 26.01.2021.]
78. *Gan N.* China approves Sinopharm Covid-19 vaccine, promises free shots for all citizens. Dostupno na: https://edition.cnn.com/2020/12/30/asia/china-sinopharm-vaccine-efficacy-intl-hnk/index.html. [Pristupljeno 26.01.2021.]
79. *Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K i sur.* Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. Lancet Infect Dis. 2021 Feb;21(2):181–92.
80. *Kamradt T, Kamps BS.* Approved SARS-CoV-2 vaccines – An overview. Dostupno na: https://covidreference.com/vaccines. [Pristupljeno 26.01.2021.]
81. *BBC News.* Sinovac: Brazil results show Chinese vaccine 50.4% effective. Dostupno na: https://www.bbc.com/news/world-latin-america-55642648. [Pristupljeno 26.01.2021.]
82. *Kim M, Liu R.* Sinovac's COVID-19 vaccine induces quick immune response – study. Dostupno na: https://www.reuters.com/article/uk-health-coronavirus-sinovac-idUKKBN27X35I. [Pristupljeno 26.01.2021.]
83. *Ella R, Vadrevu KM, Jogdand H, Prasad S, Reddy S, Sarangi V i sur.* A Phase 1: Safety and Immunogenicity Trial of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine-BBV152. medRxiv. 2020:2020.12.11.20210419.
84. *Sinha D.* Covaxin Update: What is known so far about phase 3 trial, efficacy, protection against new Covid strain. Dostupno na: https://www.financialexpress.com/lifestyle/health/covaxin-phase-3-efficacy-update-registration-status-data-bharat-biotech-covid-vaccine-india/2163658/. [Pristupljeno 26.01.2021.]
85. *Novavax.* Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial. Dostupno na: https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-893-efficacy-uk-phase-3. [Pristupljeno 02.02.2021.]
86. *Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S i sur.* Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. N Engl J Med. 2020 Dec 10;383(24): 2320–32.
87. *Novavax.* Novavax Announces COVID-19 Vaccine Clinical Development Progress. Dostupno na: https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-announces-covid-19-vaccine-clinical-development-progress. [Pristupljeno 19.01.2021.]
88. *Novavax.* Novavax Announces Initiation of PREVENT-19 Pivotal Phase 3 Efficacy Trial of COVID-19 Vaccine in the United States and Mexico. Dostupno na: https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-announces-initiation-prevent-19-pivotal-phase-3-efficacy. [Pristupljeno 19.01.2021.]

89. *Chen J, Wang R, Wang M, Wei GW.* Mutations Strengthened SARS-CoV-2 Infectivity. J Mol Biol. 2020 Sep 4;432(19): 5212–26.
90. *van Dorp L, Acman M, Richard D, Shaw LP, Ford CE, Ormond L i sur.* Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. Infect Genet Evol. 2020 Sep; 83:104351.
91. *Cagliani R, Forni D, Clerici M, Sironi M.* Computational Inference of Selection Underlying the Evolution of the Novel Coronavirus, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. J Virol. 2020 Jun 1;94(12):e00411–20.
92. *Wang H, Pipes L, Nielsen R.* Synonymous mutations and the molecular evolution of SARS-Cov-2 origins. Virus Evol. 2020 Dec 30;7(1):veaa098.
93. *WHO.* SARS-CoV-2 Variants. Dostupno na: https://www.who.int/csr/don/31-december-2020-sars-cov2-variants/en/. [Pristupljeno 03.02.2021.]
94. *Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, Druce J, Caly L, van de Sandt CE i sur.* Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. Nat Med. 2020 Apr;26(4):453–5.
95. *Braun J, Loyal L, Frentsch M, Wendisch D, Georg P, Kurth F i sur.* SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. Nature. 2020 Nov;587(7833):270–4.
96. *Chen Y, Li L.* SARS-CoV-2: virus dynamics and host response. Lancet Infect Dis. 2020 May;20(5):515–6.
97. *Graham RL, Donaldson EF, Baric RS.* A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2013 Dec;11(12):836–48.
98. *Yong CY, Ong HK, Yeap SK, Ho KL, Tan WS.* Recent Advances in the Vaccine Development Against Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus. Front Microbiol. 2019 Aug 2;10:1781.
99. *Roper RL, Rehm KE.* SARS vaccines: where are we? Expert Rev Vaccines. 2009 Jul;8(7):887–98.
100. *Randolph HE, Barreiro LB.* Herd Immunity: Understanding COVID-19. Immunity. 2020 May 19;52(5):737–41.
101. *Ministarstvo zdravstva.* Plan uvođenja, provođenja i praćenja cijepljenja protiv bolesti COVID-19 u Republici Hrvatskoj. Dostupno na: https://vlada.gov.hr/UserDocsImages/2016/Sjednice/2020/Prosinac/32%20sjednica%20VRH/Prijedlog%20plana%20uvo%C4%91enja,%20provo%C4%91enja%20i%20pra%C4%87enja%20cijepljenja%20protiv%20bolesti%20COVID-19%20u%20Republici%20Hrvatskoj.pdf. [Pristupljeno 26.01.2021.]
102. *McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SL, Klein NP i sur.* Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. J Allergy Clin Immunol. 2016 Mar;137: 868–78.
103. *CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration.* Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine – United States, December 14–23, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Jan 15;70(2):46–51. Dostupno na: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.htm. [Pristupljeno: 18.02.2021.]
104. *Raine J.* Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA); 9 December 2020. Confirmation of Guidance to Vaccination Centres on Managing Allergic Reactions Following COVID-19 Vaccination with the Pfizer/BioNTech Vaccine. Dostupno na: https://www.gov.uk/government/news/confirmation-of-guidance-to-vaccination-centres-on-managing-allergic-reactions-following-covid-19-vaccination-with-the-pfizer-biontech-vaccine. [Pristupljeno 19.02.2021.]
105. *CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration.* Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine — United States, December 21, 2020–January 10, 2021 Weekly / January 29, 2021 / 70(4);125–129. Dostupno na: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7004e1.htm. [Pristupljeno: 18.02.2021.]
106. *Zhou ZH, Stone CA Jr, Jakubovic B, Phillips EJ, Sussman G, Park J i sur.* An-ti-PEG IgE in anaphylaxis associated with polyethylene glycol. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Apr;9(4):1731–1733.e3.
107. *Wenande E, Garvey LH.* Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. Clin Exp Allergy. 2016 Jul; 46(7):907–22.
108. *Public Health England COVID-19: the green book.* 2021. Dostupno na: assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/948757/Greenbook_chapter_14a_v4.pdf (chapter 14a). [Pristupljeno: 18.02.2021.]
109. *Centers for Disease Control and Prevention.* Prevaccination checklist for COVID-19 vaccines. Dostupno na: https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/downloads/pre-vaccination-screening-form.pdf. [Pristupljeno: 18.02.2021.]
110. *Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA Jr, Robinson LB, Long AA i sur.* mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Apr;9(4):1423–37.
111. *Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, Torres MJ, Barber D, Del Giacco S i sur.* EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic re-actions to COVID-19 vaccines. Allergy. 2021 Jan 16:10.1111/all.14739.
112. *Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal Y i sur.* COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. World Allergy Organ J. 2021 Feb; 14(2):100517.

Liječ Vjesn 2021;143:209–219
https://doi.org/10.26800/LV-143-5-6-8

Pregled | Review

Uloga magnetske rezonancije srca u dijagnostičkoj obradi bolesnika s kardiomiopatijama

The role of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnostic work-up of patients with cardiomyopathies

Dora Grgat[1]✉, Maja Hrabak Paar[2]

[1] Specijalistička ordinacija obiteljske medicine Ivica Cvetković, Samobor
[2] Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb

Deskriptori
KARDIOMIOPATIJE – dijagnostički slikovni prikaz, patofiziologija, patologija;
MAGNETSKA REZONANCIJA – metode;
GADOLINIJ; MIOKARD – patologija;
OBRADA SLIKE UZ POMOĆ RAČUNALA

SAŽETAK. Magnetska rezonancija srca je neinvazivna dijagnostička metoda kojom se dobiva detaljan uvid u morfologiju i funkciju srca. Visoko je reproducibilna i iznimno precizna. Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrti u svijetu. Kardiomiopatije definiramo kao poremećaj miokarda u kojem je miokard strukturalno i funkcionalno abnormalan u odsutnosti koronaropatije, hipertenzije, bolesti zalistaka i kongenitalnih bolesti srca koje bi uzrokovale toliki poremećaj. Uzevši u obzir da su kardiomiopatije često asimptomatske te da prvi simptom može biti iznenadna srčana smrt, jasna je potreba za točnom i pravovremenom dijagnozom. Pravovremeno liječenje može znatno produljiti životni vijek i kvalitetu života bolesnika. Danas je magnetska rezonancija srca postala nezaobilaznim dijelom dijagnostike i praćenja liječenja bolesnika s kardiomiopatijama. Osim dijagnostike i praćenja, magnetska rezonancija srca može ukazati na etiologiju i prognozu same bolesti. Danas su u upotrebi različite tehnike snimanja, a temelje se na principima nuklearne magnetske rezonancije. *Steady state-free precession* dinamički prikaz omogućava dinamično oslikavanje kretanja stijenki miokarda s jasnom granicom između krvi i endokarda. Kontrastnim sredstvima baziranima na gadoliniju prikazuju se područja fibroze i nekroze, a temeljem distribucije takvih lezija možemo donositi zaključke o etiologiji kardiomiopatije. Mjerena slika T2 sa supresijom signala masti koristi se za prikaz edema miokarda. Mapiranjem T1 i T2 kvantificira se vrijeme relaksacije T1, odnosno T2 u svakom pikselu. Mapiranje T2* omogućuje kvantifikaciju količine nakupljenog željeza u miokardu. U ovom radu prikazane su suvremene tehnike magnetske rezonancije srca i njihova uloga u dijagnostici kardiomiopatija.

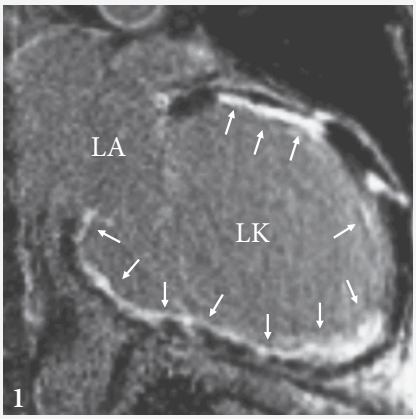
Descriptors
CARDIOMYOPATHIES – diagnostic imaging, patology, physiopathology;
MAGNETIC RESONANCE IMAGING – methods;
GADOLINIUM; MYOCARDIUM – pathology;
IMAGE PROCESSING, COMPUTER-ASSISTED

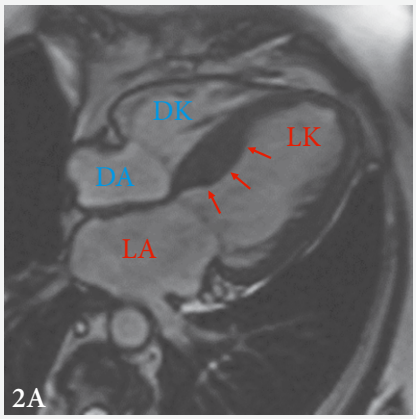
SUMMARY. Cardiac magnetic resonance imaging is a noninvasive imaging modality that gives us a better look at cardiac function and morphology. It is highly accurate and reproducible.Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality worldwide. Cardiomyopathy is a myocardial disorder in which the heart muscle is structurally and functionally abnormal, in the absence of coronary artery disease, hypertension, valvular disease, and congenital heart disease sufficient to cause the observed myocardial abnormality. Considering that most cardiomyopathies are often asymptomatic and their first manifestation is sometimes sudden cardiac death, the need for accurate and timely diagnosis is obvious. Early management can extend the patients' life expectancy and provide a better quality of life. Today cardiac magnetic resonance is an integral part of diagnosing and monitoring patients with cardiomyopathies. Besides diagnosing and monitoring patients, cardiac magnetic resonance can provide aetiological assessment and prognosis.Multiple imaging techniques are used and are all based on principles of nuclear magnetic resonance. Steady-state free precession cine imaging allows dynamic imaging of cardiac wall motion with superior blood-endocardial border definition. Gadolinium based contrast agents highlight areas of myocardial fibrosis and necrosis, and based on distribution of enhancing areas it is possible to determine the aetiology of cardiomiopathy. T2-weighted fat-suppressed short-tau inversion recovery imaging shows increased signal in the presence of myocardial oedema. T1 and T2 mapping provide a pixel-by-pixel method of quantifying T1 and T2 relaxation time, respectively. T2* mapping allows quantification of myocardial tissue iron levels.This review paper explains modern cardiac magnetic resonance imaging modalities and their role in the diagnostic work-up of patients with cardiomyopathy.

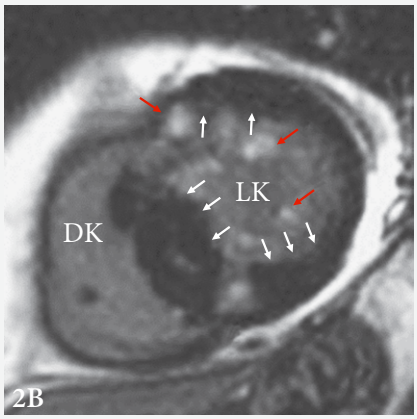
Kardiovaskularne bolesti su prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji vodeći uzrok smrti u svijetu.[1] Kardiomiopatije čine heterogenu skupinu bolesti koje zahvaćaju srčani mišić – miokard. Komplikacije kardiomiopatija često su smrtonosne i uključuju: zatajenje srca, cerebrovaskularni inzult (CVI) kao posljedicu fibrilacije atrija (FA) te iznenadnu srčanu smrt (ISS), kao prvu i jedinu prezentaciju u asimptomatskih bolesnika. Stoga je pravovremena i točna dijagnoza i lije-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Adresa za dopisivanje: Dora Grgat, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-9418-8996
Ljudevita Gaja 4A, 10430 Samobor, e-pošta: dora.franka.zelic@gmail.com

Primljeno 23. studenoga 2020., prihvaćeno 18. siječnja 2021.







Slika 1. Prikaz LGE-a dviju komora kod ishemijske kardiomiopatije.
Strelice označuju tkivo subendokardnog ožiljka u kojem se nakuplja gadolinijski kontrast; obrazac je tipičan za postinfarktni ožiljak.

Figure 1. LGE two chamber view of a heart with ischemic cardiomyopathy. White arrows point to subendocardial scar tissue in which gadolinium contrast has pooled. This LGE pattern is typical of postmyocardial infarction scarring.

Slika 2A. Prikaz SSFP-a četiriju komora u bolesnika s asimetričnom hipertrofijskom kardiomiopatijom.
Strelice označuju hipertrofiju miokarda lijeve klijetke (LK) koja je najizrazitija u bazalnom dijelu interventrikularne pregrade.

Figure 2A. Four chamber SSFP view of a patient with asymmetric hypertrophic cardiomyopathy.
Arrows point to hypertrophy in the left ventricle (LK) that is most prominent at the base of the interventricular septum.

Slika 2B. Kratka os LGE-a u bolesnika s hipertrofijskom kardiomiopatijom. Crvene strelice označuju nakupljanje gadolinijskog kontrasta. Bijele strelice označuju mjesta najizrazitije hipertrofije lijeve klijetke (LK).

Figure 2B. LGE short axis view of a heart with hypertrophic cardiomyopathy. Red arrows point to gadolinium contrast enhancement. White arrows point to areas of most distinct left ventricular (LK) hypertrophy.

Legenda / Legend:
LGE = *late gadolinium enhancement*; LK = lijeva klijetka / left ventricle; LA = lijevi atrij / left atrium; SSFP = *steady-state free precession*; DA = desni atrij / right atrium; DK = desna klijetka / right ventricle; MR/CMR = magnetska rezonancija / cardiac magnetic resonance.

čenje svih kardiomiopatija važan javnozdravstveni problem. U ovom radu bit će prikazane različite tehnike snimanja magnetske rezonancije (MR) srca te što pojedini način snimanja može prikazati i kako je to primjenjivo u kliničkoj praksi.

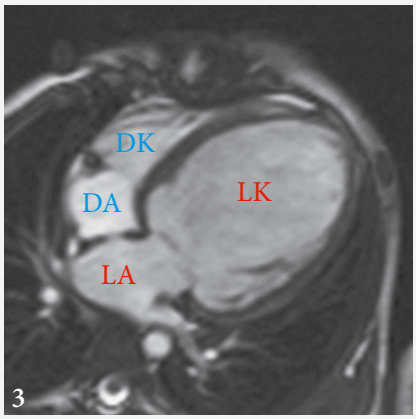
Tehnike snimanja magnetske rezonancije srca

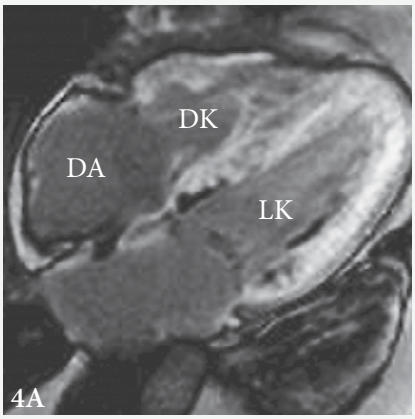
Dinamički prikaz steady-state free precession

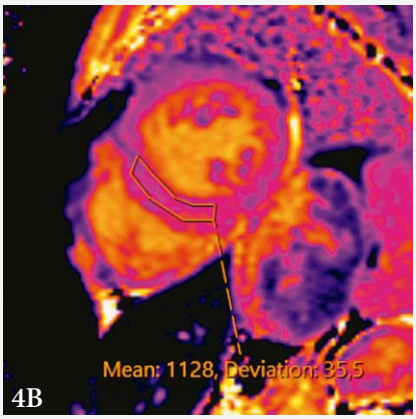
Dinamički prikaz *steady-state free precesssion* (SSFP) gradijentna je tehnika snimanja koja omogućuje visok kontrast između miokarda i krvi koja teče.[2] Signal tkiva u tehnici SSFP proporcionalan je omjeru vremena relaksacije T2 i T1 (T2/T1).[3] Krv ima veći omjer T2/T1 (T1 = 1,200 ms, T2 = 200 ms) od miokarda (T1 = 867 ms, T2 = 57 ms) i stoga odašilje jači signal i bez primjene kontrastnih sredstava.[2] Jasno su vidljive granice između endokarda i epikarda.[4] Po srčanom ciklusu snima se 20 do 30 slika srca u kratkoj i dugim osima.[5] Obje klijetke snimaju se od atrioventrikularnih zalistaka do apeksa u kratkoj osi, čime se dobiva prikaz koji računalni program volumetrijski analizira. Iz tih slika izračunavaju se ejekcijska frakcija (EF), volumen klijetki i masa miokarda.[6] Bolesniku se cijelo vrijeme snima i elektrokardiogram (EKG) koji se koristi kako bi se retrospektivno sinkronizirale dobivene slike s odgovarajućim dijelovima srčanog ciklusa, koje se onda prikazuju jedna za drugom u obliku filma (engl. *cine*).[2] Dinamički prikaz SSFP omogućava analizu regionalne i globalne funkcije obiju klijetki, mase miokarda klijetki i debljine stijenke klijetki.[7]

Kasna imbibicija gadolinijem

Kasna imbibicija gadolinijem (engl. *late gadolinium enhancement*) koristi se pri procijeni vijabilnosti miokarda te za određivanje etiologija zatajenja srca (ishemijske ili neishemijske prirode). Naime, kod primjene kontrastnih sredstava baziranih na gadoliniju kontrast se dulje zadržava u području tkiva zahvaćenog ožiljkom i sporije se ispire u odnosu na nezahvaćeno tkivo.[8] Slike se najčešće snimaju 10–25 minuta nakon intravenske primjene kontrastnog sredstva. Kako bi se pojačao kontrast između normalnog miokarda i miokarda koji zadržava kontrast, potiskuje se signal normalnog miokarda tehnikom obrnutog oporavka signala.[8]







Slika 3. Dilatacijska kardiomiopatija u prikazu SSFP-a četiriju komora. Izrazita dilatacija lijeve klijetke (LK) indeksiranog enddijastoličkog volumena 173 ml/m², debljine miokarda do 8 mm.

Figure 3. SSFP four chamber view of dilated cardiomyopathy. Distinct dilation of the left ventricle (LK) with indexed enddiastolic volume of 173 ml/m² and myocardial thickness of 8 mm.

Slika 4A. Prikaz LGE-a četiriju komora u bolesnika s amiloidozom srca. Difuzno nakupljanje kontrastnog sredstva u zadebljanoj stijenci lijeve klijetke (LK), desne klijetke (DK) i desnog atrija (DA), izraženije u subendokardnoj zoni.

Figure 4A. Four chamber view late gadolinium enhancement in a patient with cardiac amyloidosis. Diffuse enhancement of the thickenned left ventricular (LK), right ventricular (DK) and right atrial (DA) wall, more pronounced in the subendocardial region.

Slika 4B. Nativno mapiranje T1 u bolesnice s amiloidozom srca ukazuje na produljeno vrijeme relaksacije T1. U bolesnice je pregledom MR potvrđen značajno povećan volumen izvanstaničnog prostora.

Figure 4B. Native T1 mapping in a patient with cardiac amyloidosis shows longer T1 relaxation time. MRI confirmed significant enlargement of the extracellular space.

Legenda / Legend:
LGE = *late gadolinium enhancement*; LK = lijeva klijetka / left ventricle; LA = lijevi atrij / left atrium; SSFP = *steady-state free precession*; DA = desni atrij / right atrium; DK = desna klijetka / right ventricle; MR/CMR = magnetska rezonancija / cardiac magnetic resonance.

Uzorak raspodjele kontrasta kod ishemijskih oštećenja jest subendokardan ili transmuralan (slika 1).[9] U kardiomiopatijama uzorak nakupljanja kontrasta može pomoći u određivanju etiologije te pri odabiru terapije i definiranju prognoze. Bitno je napomenuti da ova tehnika ima najveću korist kada je miokard zahvaćen fokalnom, a ne difuznom promjenom, jer u tom slučaju ne možemo odrediti signal normalnog miokarda koji bismo inače potisnuli.[8]

Mjerena slika T2 s kratkim inverzijskim vremenom pri obrnutom oporavku

Poput ostalih načina oslikavanja T2, mjerena slika T2 s kratkim inverzijskim vremenom pri obrnutom oporavku (engl. *short tau inversion recovery*, STIR) služi za prikaz edema miokarda. Obrnuti oporavak signala služi kako bi se potisnuo signal određenog tkiva, u ovom slučaju masnog tkiva i krvi. U oslikavanju T2-STIR ne koristi se kontrastno sredstvo jer tkiva u kojima se kontrast nakuplja imaju skraćen T2 i njihov signal je potisnut. Danas se oslikavanje T2-STIR najčešće koristi za dijagnozu miokarditisa po kriterijima *Lake Louise* (tablica 1). Iako T2-STIR ima bolju prostornu rezoluciju od mapiranja T2, njegovu veću upotrebu ograničava nizak omjer signala i buke, gubitak signala zbog kretanja miokarda, nesavršeno poti-

Tablica 1. Kriteriji Lake Louise za dijagnozu miokarditisa. (prema Ferreira i sur., J Am Coll Cardiol 2018.)

Table 1. Lake Louise criteria for diagnosing myocarditis. (according to Ferreira et al., J Am Coll Cardiol 2018)

Glavni kriteriji (2 od 2) / Main criteria (2 out of 2):
1. Edem miokarda na mapiranju T2 ili na mjerenim slikama T2 / Myocardial edema on T2-mapping or T2 weighted images
2. Neishemijska ozljeda miokarda s abnormalnim vrijednostima T1, ECV ili LGE / Non-ischemic myocardial injury with abnormal T1, ECV or LGE
Pomoćni kriteriji / Supportive criteria:
1. Perikarditis (perikardni izljev na dinamičkom prikazu ili abnormalni LGE, T1 ili T2) / Pericarditis (pericardial effusion in cine images or abnormal LGE, T2 or T1)
2. Sistolička disfunkcija LK (regionalni ili globalni poremećaj kontraktiliteta) / Systolic LV dysfunction (regional or global wall motion abnormality)

ECV = izvanstanični volumen / extracellular volume; LGE = kasna imbibicija gadolinijem / late gadolinium enhancement; LK = lijeva klijetka / left ventricle

skivanje signala krvi u područjima gdje krv sporo teče i subjektivna vizualna interpretacija.[10]

Mapiranje T1

Mapiranje T1 je tehnika snimanja MR-a srca u kojoj se svakom vokselu dodjeljuje vrijednost vremena relaksacije T1 i te vrijednosti prikazujemo parametrijskim mapama gdje piksel predstavlja vrijednosti vremena relaksacije T1 određenog voksela.[11,12] Mape T1 su 2D-prikazi, najčešće u boji, s referentnom skalom vrijednosti za lakšu vizualnu interpretaciju rezultata.[13] Može se mapirati i analizirati cijeli miokard ili područje interesa (engl. *region of interest*, ROI).[11] Svako tkivo ima određene i konstantne vrijednosti vremena relaksacije T1.[12] Poznavanje vrijednosti normalnog raspona vremena relaksacije T1 omogućuje prepoznavanje abnormalnosti miokarda bez obzira ima li osoba tkivo normalnog miokarda.[11] Može se poslužiti kontrastnim sredstvima pri mapiranju T1 i to se naziva postkontrastnim mapiranjem T1, dok se mapiranje T1 bez kontrastnih sredstava naziva nativno mapiranje T1. Pomoću postkontrastnog i nativnog mapiranja T1 može se izračunati izvanstanični volumen (engl. *extracellular volume*, ECV).[14] Ljudsko oko bolje primjećuje promjene u signalu na mjerenim slikama T2, ali mapiranje T1 se pokazalo nadmoćnijim od mjerenih slika T2 i LGE-a u detektiranju akutne upale u miokardu.[11] Nativno mapiranje T1 od posebne je koristi kod bolesnika s lošom bubrežnom funkcijom koji nisu kandidati za primjenu kontrastnih sredstava, kao i u bolesnika s difuznom fibrozom miokarda. U slučajevima gdje je već napravljeno snimanje LGE, ali su rezultati dvosmisleni, korisno je poslužiti se mapiranjem T1.[15]

Postkontrastno mapiranje T1 i kvantifikacija izvanstaničnog volumena. Normalni miokard sastoji se od tri odjeljka: unutarstaničnog, intravaskularnog i intersticijskog. Intravaskularni i intersticijski odjeljak čine izvanstanični prostor. Kod različitih srčanih bolesti dolazi do povećanja ECV-a. Kontrastna sredstva se raspodjeljuju u izvanstaničnom prostoru i smanjuju vrijeme relaksacije T1 u odnosu na ECV.[11] Zato su nam za izračunavanje ECV-a potrebne postkontrastne i nativne mape T1, ali i vrijednost hematokrita.[11,15] Formula po kojoj se računa ECV je:

$$ECV = (1 - \text{hematokrit}) \frac{\frac{1}{\text{postkontrastni T1 miokarda}} - \frac{1}{\text{nativni T1 miokarda}}}{\frac{1}{\text{postkontrastni T1 krvi}} - \frac{1}{\text{nativni T1 krvi}}}$$

ECV služi kao marker remodeliranja miokarda. Normalne vrijednosti ECV-a iznose 25,3±3,5% (pri 1,5 T).[15] Kako bi izračun bio što precizniji, trebalo bi obaviti postkontrastno snimanje nakon deset minuta i više od primjene kontrasta.[11] Svaka patologija koja povećava izvanstanični prostor povećava vrijednosti ECV-a.

Mapiranje T2

Mapiranje T2 je tehnika snimanja MR-a srca pri kojoj se svakom vokselu dodjeljuje vrijednost vremena relaksacije T2. Na mapama T2 svaki piksel ima kvantificiranu vrijednost T2 te referentnu skalu za vizualnu interpretaciju i prikazane su u boji ili crno-bijelo.[10] Glavni razlog povećanja vremena relaksacije T2 u srčanom tkivu jest nakupljanje vode. Stoga je edem miokarda glavni patološki proces koji se analizira pomoću vremena relaksacije T2.[16] Mape T2 prvi put su se pojavile 2007. godine kako bi se kvantificirao edem miokarda u bolesnika s akutnim infarktom miokarda.[17] Osim kod akutnog infarkta miokarda, edem miokarda prati se pomoću mapa T2 i u miokarditisu, kardiomiopatiji Takotsubo, amiloidozi srca (engl. *cardiac amyloidosis*, CA), sarkoidozi srca (engl. *cardiac sarcoidosis*, CS) i odbacivanju presađenog srca.[16,18] Kao i kod mapa T1, možemo mapirati cijeli miokard ili ROI.[10]

*Mapiranje T2**

Vrijeme relaksacije T2 predstavlja smanjenje transverzalne magnetizacije na 37% početne vrijednosti. Nehomogenost lokalnoga magnetskog polja utječe na protone koji stoga neće precesirati u potpunosti u fazi. Relaksacija u takvom sustavu naziva se relaksacija T2* i manja je od vremena relaksacije T2. Što je veća nehomogenost magnetskog polja, to je vrijeme relaksacije T2* manje. Neki čimbenici koji smanjuju vrijeme relaksacije T2* jesu: prisutnost deoksihemoglobina u venulama, metalni implantati, paramagnetski kontrast, prisutnost krvi, razgradni produkti hemoglobina i odlaganje željeza. Danas se mapiranje T2* najčešće koristi kako bi se prikazalo krvarenje u mozgu, arteriovenske malformacije, kavernomi, krvarenja unutar tumora, punktiformna krvarenja u difuznoj aksonalnoj ozljedi, preopterećenje željezom, stara intraventrikularna krvarenja, trombozirane aneurizme i kalcifikacije.[19] Mapiranje T2* služi za dijagnozu kardiomiopatija uzrokovanih nakupljanjem željeza u β-talasemiji major i hemokromatozi.

Prikaz kardiomiopatija magnetskom rezonancijom

Hipertrofična kardiomiopatija

Prikaz SSFP. U hipertrofičnoj kardiomiopatiji (engl. *hypertrophic cardiomyopathy,* HCM) dinamičkim prikazom SSFP mjeri se debljina stijenke lijeve klijetke (LK) koja je u dijastoli >15 mm, u prosjeku 21–22 mm, a u jako teškim slučajevima preko 50 mm.[20,21] Granična vrijednost je 13–14 mm.[21] Hipertrofija LK može biti difuzna kada se

na MR-u srca nalazi 8–16 hipertrofičnih segmenata prema segmentaciji *American Heart Association* (AHA, >50% slučajeva), umjerena s 3–7 hipertrofičnih segmenata (>30% slučajeva) i fokalna kada su samo 1 do 2 segmenta hipertrofična (>10% slučajeva) (slika 2A). Predloženo je da se fiziološka hipertrofija i HCM razlikuju omjerom debljine stijenke LK i endijastoličkog volumena koji je u fiziološkoj hipertrofiji manji od 0,15 mm m^2/mL.[4] Neke studije su pokazale kako ehokardiografija podcjenjuje maksimalnu debljinu stijenke LK u dijastoli za 20% i da je MR srca osjetljiviji dijagnostički postupak u prepoznavanju hipertrofije LK jer nije ograničen akustičnim prozorom.[4,22,23]

Prikaz LGE. Osim što je važno na vrijeme otkriti HCM, važno je procijeniti individualni rizik za ISS kako bi se mogao prevenirati ugradnjom implantabilnog kardioverter-defibrilatora (engl. *implantable cardioverter defibrillator*, ICD).[22] Glavni uzrok ISS-a u osoba sa HCM-om su ventrikularna tahikardija i ventrikularna fibrilacija.[24] Postoje dva modela za procjenu rizika od ISS-a u kliničkoj upotrebi: model koji je izdao AHA i model koji je izdalo Europsko društvo za kardiologiju (engl. *European Society of Cardiology*, ESC).[22,25] Iako je njihova upotreba opravdana, diskriminatorna moć im je slaba. Stoga su Freitas i sur. predložili LGE kao nadopunu tim modelima. Odlučili su se za LGE zbog njegove mogućnosti da dobro vizualizira fibrozu miokarda koju se smatra izvorom smrtonosnih aritmija. Pokazali su da postotak miokarda zahvaćen LGE-om (LGE%) ima veću prediktivnu vrijednost od obaju prije spomenutih modela i da bi upotreba LGE% točno reklasificirala značajan dio bolesnika (ukupni reklasifikacijski indeks ~ 0,40) u odgovarajuću rizičnu skupinu.[26] Studije pokazuju da su osobe s ≥15% LGE% pod većim rizikom od ISS-a.[27] Uzorak LGE-a kod HCM-a najčešće je intramuralni s linearnim ili mrljastim uzorkom u interventrikularnoj pregradi (slika 2B).[8]

T2-STIR. U jednoj studiji bolesnici s HCM-om i pojačanim signalom na slikama T2-STIR imali su veći indeks mase lijeve klijetke, nižu EF i veći signal na snimkama LGE u usporedbi s bolesnicima s HCM-om bez povišenja signala na slikama T2-STIR. Primijetili su da prisutnost signala na slikama T2-STIR upućuje na uznapredovalu bolest i veći rizik od aritmija.[28]

Mapiranje T1. Kod profesionalnih sportaša jako je važno razlikovati fiziološku hipertrofiju srca od HCM-a. Budući da je fiziološka hipertrofija kod sportaša rezultat hipertrofije miocita, odnosno povećanja unutarstaničnog prostora, vrijednosti ECV-a će biti smanjene. Kod HCM-a je uz hipertrofiju miocita prisutna i fibroza intersticija miokarda, što znači da će ECV biti povećan.[11] Vrijednosti T1 mogu biti povišene i u bolesnika bez jasne hipertrofije lijeve klijetke, ali s prisutnom mutacijom gena, što bi moglo biti korisno u ranom prepoznavanju HCM-a.[29] Važno je HCM razlikovati od prilagodbe srca na preopterećenje uslijed arterijske hipertenzije, pogotovo u ranim stadijima. Vrijednosti nativnog mapiranja T1 i ECV-a znatno su veće u osoba s HCM-om u odnosu na osobe s hipertrofijom srca zbog sistemne arterijske hipertenzije.[30]

Mapiranje T2. Upotreba mapiranja T2 u HCM-u trenutno je ograničena. Jedna studija je ispitivala mogu li mape T2 identificirati oštećeno tkivo miokarda koje je prisutno na mjerenim slikama T2 i njihovu korelaciju sa slikama LGE i laboratorijskim parametrima (povećanje serumskog troponina T i moždanog natriuretskog peptida). Uočili su da područja s višim vrijednostima vremena relaksacije T2 na mapama T2 odgovaraju područjima visokog signala na mjerenim slikama T2. Veće vrijednosti vremena relaksacije T2 pratile su veće povećanje laboratorijskih parametara.[31]

Dilatacijska kardiomiopatija

Prikaz SSFP. Kod dilatacijske kardiomiopatije (engl. *dilated cardiomyopathy*, DCM) prikazuje se dilatacija lijeve ili obiju klijetki, smanjena EF (<40%) i normalna ili smanjena debljina miokarda lijeve klijetke (<5,5 mm) (slika 3).[4]

Prikaz LGE. DCM je dinamična bolest čiji se tijek i ishod teško može predvidjeti.[32] Kao i kod HCM-a, potrebno je procijeniti rizik od ISS-a kako bi se pokušao spriječiti ugradnjom ICD-a. U osoba kojima se ugradi ICD po današnjim kriterijima (EF ≤35%) u više od 30% slučajeva izostaje povoljan odgovor na terapiju.[7] Osim prevencije ISS-a, moguće je farmakološko liječenje pomoću β-blokatora i antagonista angiotenzinskih receptora ili inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima.[33] Odgovor na terapiju određuje se pomoću obrnutog remodeliranja lijeve klijetke (engl. *left ventricular reverse remodeling*, LVRR). LVRR se definira kao povećanje EF-a uz smanjenje volumena na kraju sistole i dijastole lijeve klijetke.[34] Iz spomenutih razloga počeo se ispitivati odnos nalaza LGE-a i odgovora na liječenje. Leyva i sur. pokazali su da bolesnici s nalazom intramuralne fibroze na LGE-u nakon ugradnje ICD-a imaju 18 puta veći rizik od smrti zbog kardiovaskularnih događaja, naspram bolesnika bez intramuralne fibroze. Također, bolesnici s intramuralnom fibrozom su rjeđe pokazivali LVRR.[35] Leong i sur. radili su ispitivanje na novodijagnosticiranim slučajevima DCM-a koje su liječili farmakološki te su gledali promjene u EF-u nakon pet mjeseci. Uočili su da bolesnici koji su se prezentirali s fibrozom miokarda vidljivom na LGE-u lošije reagirali na farmakološko liječenje od onih bez znakova fibroze. Iako bi neki od bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze odgovarali kriterijima za ugradnju ICD-a, nakon pet mjeseci farmakoterapije EF bi porasla iznad 35%, što znači da već nakon pet

mjeseci ICD ne bi bio indiciran u nekih bolesnika. Tu skupinu činili su bolesnici koji pri prezentaciji nisu pokazali znakove fibroze miokarda na LGE-u.[33] Postotak bolesnika s DCM-om koji imaju nakupljanje kontasta pri LGE-u varira (12–42%) i vjerojatno ovisi o tome koliko je bolest napredovala.[7,33] Najčešći uzorak koji nalazimo na snimanju LGE-a u ovih bolesnika jest intramuralni linearni.[7] Temeljem distribucije zona fibroze pri snimanju LGE-a, djelomično smo u mogućnosti utvrditi etiologiju kardiomiopatije (npr. ishemijska, postmiokarditična).

T2-STIR. Oslikavanje T2-STIR može pomoći u razlikovanju ishemijske i neishemijske etiologije DCM-a. U ishemiji se vidi subendokardno povećanje signala koje ukazuje na upalu i edem u tom području.[7]

Mapiranje T1. Budući da u velikom postotku slučajeva LGE kod osoba s DCM-om bude negativan, posebice ako je već nastupila difuzna fibroza miokarda, korisno je poslužiti se nativnim i postkontrastnim mapiranjem T1. Vrijeme relaksacije T1 na nativnoj snimci je produljeno i odgovara smanjenju debljine stijenke klijetke. Vrijednosti ECV-a govore o intersticijskoj fibrozi i kreću se u rasponu 28±0,4% (pri 1,5 T).[15] Povišene vrijednosti vremena relaksacije T1 i ECV-a ukazuju na povećan rizik osobe od ponovne hospitalizacije, potrebe za transplantacijom srca i smrti.[11,36]

Mapiranje T2. Dva najčešća uzroka DCM-a su idiopatski i miokarditis.[37] Zlatni standard za dijagnozu miokarditisa jest endomiokardna biopsija, no zbog prirode upale koja nije difuzna već lokalna postoji rizik da se biopsijom ne obuhvati zahvaćeno tkivo miokarda. Postupak endomiokardne biopsije nosi određene rizike za bolesnika i razmatrali su se drugi načini potvrđivanja dijagnoze.[10] Bohnen i sur. u svojoj su studiji zaključili da globalne vrijednosti T2 na mapiranju T2 ≤59 ms (pri 1,5 T) isključuju dijagnozu aktivnog miokarditisa i tim bolesnicima nije potrebno raditi endomiokardnu biopsiju, dok vrijednosti T2 ≥60 ms (pri 1,5 T) upućuju na aktivni miokarditis s osjetljivošću od 94%, specifičnošću od 60%, preciznošću od 77%, negativnom prediktivnom vrijednosti od 90% i pozitivnom prediktivnom vrijednosti od 71%.[38] Studija Spiekera i sur. također je pokazala povišene vrijednosti vremena relaksacije T2 u bolesnika s DCM-om naspram zdravih kontrola i veće vrijednosti T2 u miokardu kod kojega je biopsijom dokazana upala naspram miokarda s DCM-om neupalne etiologije. Oni predlažu vrijednost od ≥65,3 ms (pri 1,5 T) kao granicu koja bi dijelila upaljeni miokard od zdravog s osjetljivošću od 93% i specifičnošću od 90%. No, kada su se usporedile vrijednosti vremena relaksacije T2 između bolesnika s DCM-om i upalom u miokardu s vrijednostima T2 bolesnika s DCM-om i bez upale u miokardu, osjetljivost se snizila na 79%, a specifičnost na 58%.[39]

Restriktivna kardiomiopatija

Prikaz LGE. Restriktivna kardiomiopatija (engl. *restrictive cardiomyopathy,* RCM) može imati raznovrsnu etiologiju. LGE nam pomaže otkriti pravi uzrok RCM-a, jer se kod različitih bolesti stvaraju ožiljci drukčije distribucije, koje možemo vidjeti kao različite uzorke na LGE-u.

Najčešći uzrok je lokalizirana ili sistemna amiloidoza. CA se prikazuje na LGE-u kao difuzna imbibicija subendokardne zone obiju klijetki, s tipičnim „zebrastim" uzorkom u subendokardu obiju klijetki i poštedom središnjeg dijela interventrikularne pregrade.[40] „Zebrasti" uzorak govori nam o nakupljanju amiloida koje započinje cirkumferentno u endokardu i širi se kroz miokard (slika 4A).[8] Također, kontrast se brže ispire iz krvi pa je krv u komorama često vrlo niskog signala na LGE-u u bolesnika s amiloidozom.[40] Primjećuje se i razlika u LGE-u između amiloidoze lakih lanaca (engl. *light chain amyloid*, AL) i transtiretinske amiloidoze (engl. *transthyretin-related amyloidosis*, ATTR). Dungu i sur. primijetili su da osobe s ATTR-om pokazuju transmuralnu imbibiciju u čak 90% slučajeva, dok osobe s amiloidozom AL u samo 37%. Osmislili su sustav dodjeljivanja bodova koji pomoću nalaza LGE-a razlikuje ta dva oblika amiloidoze s osjetljivosti od 87% i specifičnosti od 96%.[41] Unatoč koristi LGE-a pri dijagnozi amiloidoze zlatni standard je biopsija kojom se određuje točan tip, prognoza i terapija.[40]

Sarkoidoza je također jedan od uzročnika RCM-a. CS se prezentira u samo 5% bolesnika sa sarkoidozom, ali obdukcijski se nađe pozitivan nalaz u čak 25% oboljelih. Budući da su granulomi multifokalni, teško je biopsijom potvrditi CS zbog mogućnosti da u bioptatu nismo zahvatili granulomatozno tkivo.[42] Sarkoidni granulomi prolaze kroz tri histološka stadija: stadij edema, stadij granulomatozne infiltracije i stadij fibroze.[40] Stoga LGE može pomoći u odabiru mjesta za uzimanje bioptata.[43] Iako ne postoji specifičan uzorak LGE-a u CS-u, samo nakupljanje kontrasta na MR-u srca u bolesnika sa sarkoidozom upućuje na povećan rizik razvoja smrtonosnih aritmija, veći rizik za ISS te da će loše odgovoriti na terapiju kortikosteroidima.[43,44]

Eozinofilna infiltracija endokarda (> 5000 eos/mm^3) posljedica je heterogene skupine bolesti nazvane hipereozinofilni sindrom. Infiltracija endokarda odvija se kroz tri stadija: akutni nekrotični stadij, stadij tromboze i stadij fibroze. Ako se bolest ne otkrije i ne liječi u prvom stadiju, mala je vjerojatnost uspješnog liječenja i preživljenja. LGE učinjen za vrijeme prvog stadija može nam ukazati na imbibiciju u endokardu s mrljastim uzorkom, moguće uz apikalni tromb. LGE ima najveću osjetljivost kada je fibroza već prisutna.[40]

Mapiranje T1. CA je izazovno dijagnosticirati i pratiti. Mnogi bolesnici s amiloidozom nisu kandidati za LGE zbog oštećenja bubrega.[6] Fontana i sur. proveli su

studiju koja je pokazala da su vrijednosti vremena relaksacije T1 u bolesnika s amiloidozom više od vrijednosti bolesnika s HCM-om i zdravih kontrola. Bolesnici s AL-oblikom amiloidoze imali su više vrijednosti od onih s ATTR-oblikom amiloidoze. Pokazali su i da je nativno mapiranje T1 osjetljivije u dijagnosticiranju rane CA. Rezultati nativnog mapiranja T1 pokazali su veliku podudarnost s rezultatima scintigrafije kosti s 3,3-difosfono-1,2-propanodikarboksilatom, trenutnim zlatnim standardom za dijagnozu CA u ATTR-obliku.[45] Baggiano i sur. proveli su slično istraživanje u kojem su sve bolesnike upućene u Nacionalni centar za amiloidozu sa sumnjom na sustavnu amiloidozu podvrgnuli, među ostalim, nativnom mapiranju T1. Pokazali su da vrijednost nativnog T1 <1036 ms ima 96% negativnu prediktivnu vrijednost za CA, dok vrijednosti nativnog T1 >1164 ms imaju 98% pozitivnu prediktivnu vrijednost za CA. Predlažu da se kontrastno snimanje rezervira samo za bolesnike sa srednjom vjerojatnošću (T1 >1036 ms i <1164 ms) za CA, što je u njihovoj studiji bilo 58% bolesnika, no valja naglasiti da se referentne vrijednosti T1 razlikuju od uređaja do uređaja. Zbog odlaganja amiloida vrijednosti ECV-a su također bile povećane (slika 4B).[46]

Nativno mapiranje T1 moglo bi biti korisno u dijagnostici CS-a jer ti bolesnici imaju povišene vrijednosti vremena relaksacije T1. Vrijednosti su povišene čak i u asimptomatskih bolesnika, što je preduvjet rane dijagnoze i bolje prognoze. Postoji i mogućnost praćenja odgovora na terapiju kortikosteroidima, jer se pokazalo da bolesnici koji su uzimali kortikosteroidnu terapiju imaju niže vrijednosti vremena relaksacije T1 na kontrolnom MR-u srca od bolesnika koji ih nisu uzimali.[11] Sarkoidoza također povećava vrijednosti ECV-a.[43]

Mapiranje T2. Kotecha i sur. u svojoj su studiji bolesnike s CA-om podvrgli mapiranju srca T2 i endomiokardnoj biopsiji. Uočili su povećane vrijednosti vremena relaksacije T2 na mapama T2 u usporedbi sa zdravim kontrolama, što ukazuje da je edem miokarda prisutan u CA. Vrijednosti vremena relaksacije T2 u CA-u su manje nego u miokarditisu i akutnom infarktu miokarda, što ukazuje na to da edem miokarda, iako prisutan, nije značajniji patološki proces od infiltracije. Također su uočili da su u AL-tipu amiloidoze vrijednosti vremena relaksacije T2 veće nego u ATTR-tipu.[18]

Prvi histološki stadij CS-a jest stadij edema.[40] Mapiranje T2 se zato istražuje kao neinvazivni način utvrđivanja dijagnoze CS-a. Pokazalo se korisnim u razlikovanju zdravog srca od srca zahvaćenog sarkoidozom, iako se za sada čini da nativno mapiranje T1 ipak ima veću diskriminatornu moć od mapiranja T2.[47] Također se pokazalo da je LGE manje osjetljiv od mapiranja T2.[10] Može se primijetiti pad vrijednosti vremena relaksacije T2 u bolesnika koji su primali kortikosteroidnu terapiju.[47]

Tablica 2. Revidirani kriteriji za dijagnozu aritmogene kardiomiopatije vezani uz magnetsku rezonanciju srca. (prema ref. 48)

Table 2. Revised criteria for diagnosing arrhythmogenic cardiomyopathy concerning cardiac magnetic resonance. (according to ref. 48)

Veliki kriteriji MR Major CMR criteria	Mali kriteriji MR Minor CMR criteria
Regionalna akinezija ili diskinezija DK, ili disinkrona kontrakcija DK / Regional RV akinesia or dyskinesia or dyssynchronous RV contraction	Regionalna akinezija ili diskinezija DK, ili disinkrona kontrakcija DK / Regional RV akinesia or dyskinesia or dyssynchronous RV contraction
+ 1 od sljedećih nalaza /+ 1 of the following: • omjer enddijastoličkog volumena DK i BSA ≥110 mL/m² (muškarci) ili ≥100 mL/m² (žene) / ratio of RV end-diastolic volume to BSA ≥110 mL/m2 (male) or ≥100 mL/ m2 (female) • ejekcijska frakcija DK ≤40% / or RV ejection fraction ≤40%	+ 1 od sljedećih nalaza /+ 1 of the following: • omjer enddijastoličkog volumena DK i BSA ≥100 do <110 mL/m² (muškarci) ili ≥90 do < 100 mL/m² (žene) / ratio of RV end-diastolic volume to BSA ≥100 to <110 mL/m2 (male) or ≥90 to <100 mL/m2 (female) • ejekcijska frakcija DK >40% ali ≤45% / or RV ejection fraction >40% to ≤45%

MR/CMR = magnetska rezonancija / cardiac magnetic resonance; DK/RV = desna klijetka / right ventricle; BSA = površina tijela / body surface area

Aritmogena kardiomiopatija

Prikaz SSFP. Dijagnoza aritmogene kardiomiopatije (engl. *arrhythmogenic cardiomyopathy*, ACM) nije jednostavna i uključuje različite dijagnostičke kriterije nazvane *kriteriji Task Force* koji su prvi put objavljeni 1994. godine, a modificirana verzija tih kriterija objavljena je 2010. godine.[48] Sadržava različite velike i male kriterije od kojih su ovdje istaknuti oni koji se tiču MR-a srca (tablica 2). Abnormalnosti u kretanju klijetki koje se mogu primijetiti pri ACM-u su: akinezija, diskinezija i disinkronija. Ove promjene mogu se vizualizirati na MR-u srca te pomoću ehokardiografije i angiografije. Zbog toga što se ACM pretežno prepoznaje kao bolest desne klijetke (DK), većina saznanja o strukturnim abnormalnostima temelji se na proučavanju DK. Iako se u dijagnostičkim kriterijima ne spominje lokalizacija abnormalnosti kretanja klijetke, primijetilo se da apikalni dio DK u zdravih pojedinaca pokazuje značajnu varijabilnost u načinu kontrakcije naspram onoga što bi se smatralo normalnim. Stoga je bolje koncentrirati se na analizu kretanja miokarda u dijelu DK ispod trikuspidnog zalistka kod dijagnoze ACM-a.[49] Nalazi mogu pokazati i dilataciju DK, globalnu ili regionalnu disfunkciju, uključujući lokalizirano sistoličko izbočenje zida DK ili aneurizme zida

DK.[6] Za konačnu i ispravnu dijagnozu ACM-a moraju se uzeti u obzir svi dijagnostički kriteriji.

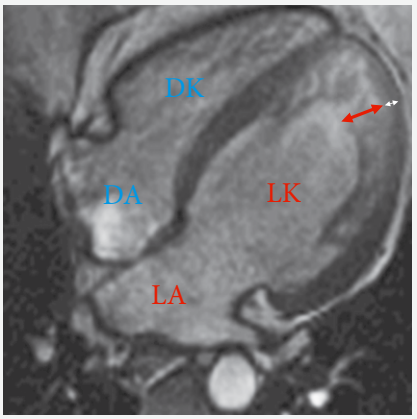
Prikaz LGE. LGE se nije ispostavio kao najbolji način dijagnostike ACM-a iz nekoliko razloga. Zbog debljine stijenke desne klijetke, koja je tanja od lijeve, teško je analizirati uzorak imbibicije. Također, teško je razlikovati područja masti koja su višeg intenziteta signala od fibroznih područja. Iako se primijetilo da desna klijetka može biti imbibirana u čak 88% slučajeva, a lijeva u 61%, nije primijećen uzorak imbibicije koji bi ukazivao specifično na dijagnozu ACM-a.[49] No, postoje neke studije koje pokazuju dobre rezultate u dijagnostici ACM-a koristeći LGE. Sen-Chowdhry i sur. provodili su snimanja LGE-a na osobama kojima je genetičkim testiranjem dokazana ACM i vidjeli su da je imbibicija lijeve klijetke često prisutna i da ima specifičnost 67% i osjetljivost 100%.[50] LGE je koristan i kada se ispostavi da bolesnik nema ACM i kada se istražuju druge kardiomiopatije kao diferencijalne dijagnoze.[49] LGE nije sastavni dio kriterija MR-a za postavljanje dijagnoze ACM-a.

Nekompaktna lijeva klijetka

Prikaz SSFP. Iako je ehokardiografija još uvijek glavni način dijagnosticiranja nekompaktne lijeve klijetke (engl. *left ventricular non-compaction,* LVNC), razni autori predložili su kriterije po kojima bi se do dijagnoze došlo uz pomoć MR-a srca. Petersen i sur. prvi su objavili da omjer nekompaktnog i kompaktnog miokarda u enddijastoli >2,3 razlikuje patološki nekompaktni miokard od nekompaktnog miokarda koji se može susresti u zdravim, dilatiranim i hipertrofičnim srcima s osjetljivosti od 86%, specifičnosti od 99%, pozitivnom prediktivnom vrijednosti od 75% i negativnom prediktivnom vrijednosti od 99% (slika 5).[51] Jacquier i sur. predložili su trabekularnu masu LK na kraju dijastole >20% ukupne mase LK kao dijagnostički kriterij osjetljivosti 93,7% i specifičnosti 93,7%, u usporedbi s ehokardiografskim kriterijima.[52]

Prikaz LGE. U nekih bolesnika s LVNC-om javlja se nakupljanje kontrasta, ali nedovoljno da bi se LGE uključio u dijagnostičke kriterije. Kao i kod drugih kardiomiopatija, u LVNC-u LGE može poslužiti kao prognostički pokazatelj za kardiovaskularne događaje.[53] Bolesnici bez prisutnog LGE-a imaju bolju prognozu.[54] Snimanjem LGE-a također se lako detektira mogući tromb u kavumu lijeve klijetke.

Mapiranje T1. Manje studije istraživale su korisnost nativnog T1 mapiranja i računanja ECV vrijednosti u bolesnika s LVNC-om. Pokazale su da osim što bolesnici s LVNC-om imaju povišene vrijednosti nativnog T1 u usporedbi sa zdravim kontrolama, vrijednosti T1 su povišene i u bolesnika s negativnim nalazom LGE-a, što ukazuje na veću osjetljivost nativnog mapiranja T1 pri dijagnozi LVNC-a od snimanja LGE-a.[55,56]



Slika 5. Prikaz SSFP-a četiriju komora u bolesnika s nekompakcijom lijeve klijetke. Nalazi se hipertrabekulacija miokarda lijeve klijetke (LK) s omjerom debljine nekompaktnog (crvena strelica) i kompaktnog (bijela strelica) miokarda >2,3.

Figure 5. SSFP four chamber view of a heart with left ventricular non-compaction. There is hypertrabeculation in the left ventricle with the ratio between non-compacted (red arrow) and compact myocardial thickness (white arrow) >2.3.

Legenda / Legend:
SSFP = *steady-state free precession*; DA = desni atrij / right atrium; DK = desna klijetka / right ventricle; LA = lijevi atrij / left atrium

Jedna studija čak predlaže da povišene vrijednosti nativnog mapiranja T1 i jako povišene vrijednosti ECV-a ukazuju na prisutnost difuzne fibroze u izvanstaničnom prostoru miokarda u LVNC-u. Osim što je ECV veći u bolesnika s LVNC-om naspram zdravih kontrola, ECV je veći u bolesnika sa smanjenim EF naspram onih s očuvanim EF.[56]

Kardiomiopatija Takotsubo

Prikaz SSFP. Na MR-u srca vidljivo je patognomonično baloniranje apikalnog dijela LK u sistoli te se može procijeniti i pratiti EF. Moguće je vidjeti apikalni tromb ukoliko je prisutan.[57]

Prikaz LGE. Uglavnom se u kardiomiopatiji Takotsubo kontrast ne zadržava u miokardu, iako se u malom broju bolesnika (9%) može vidjeti manje zadržavanje kontrasta.[57]

Mapiranje T1. U akutnoj fazi mapiranje T1 detektira prisutnost edema miokarda. Povišene vrijednosti nativnog T1 nalazimo čak i 13–39 mjeseci nakon početnog kardijalnog događaja.[11]

Mapiranje T2. Mapiranje T2 u kardiomiopatiji Takotsubo moglo bi pomoći kvantificirati edem miokarda, iako su daljnja istraživanja potrebna. Jedna studija pokazala je značajno veće vrijednosti vremena relaksacije T2 u kardiomiopatiji Takotsubo naspram zdravih kontrola. Vrijednosti su posebno bile povišene u dijelovima miokarda koji su bili kinetički poremećeni.[10]

Odlaganje željeza u miokardu

Mapiranje T2*. Zatajenje srca zbog kardiomiopatije uzrokovane preopterećenjem srca željezom najčešći je uzrok smrti u bolesnika s β-talasemijom major. Uz terapiju kelatima kardiomiopatija je reverzibilna. Vrijednosti vremena relaksacije T2* u interventrikularnoj pregradi kalibrirane su da odražavaju razinu željeza u miligramima po gramu suhog tkiva miokarda te se tako kvantificira nakupljanje željeza u miokardu. Preporučuje se jednom godišnje napraviti mjerene snimke T2* svim bolesnicima koji su ovisni o transfuzijama kako bi se pratilo dolazi li do preopterećenja srca željezom. Jedna studija pokazala je da su bolesnici s vrijednostima T2* <10 ms u 98% slučajeva razvili zatajenje srca. Relativni rizik za aritmije označavale su vrijednosti T2* < 20 ms. Za praćenje učinka terapije kelatima također se koristi mapiranje T2*.[10]

Hemokromatoza je nasljedna bolest povećane apsorpcije željeza iz probavnog sustava, što rezultira nakupljanjem željeza u organima. Srce je zahvaćeno u 15–20% slučajeva. Smrtnost od kardiovaskularnih događaja je oko 20%. Hemokromatoza srca se u ranim stadijima prezentira kao tipična RCM bez dilatacije lijeve klijetke i s restriktivnim uzorkom punjenja lijeve klijetke. Progresijom bolesti kijetke se dilatiraju i javlja se biventrikularna sistolička disfunkcija. Moguća je brza progresija i razvitak akutnoga srčanog zatajenja. Mapiranjem T2* kvantificira se količina željeza u srcu i jetri.[58]

Anderson-Fabryjeva bolest

Prikaz LGE. Anderson-Fabryjeva bolest (AFB) rijetka je X-vezana lizosomska bolest u kojoj nakupljanje sfingolipida, među ostalim, dovodi do hipertrofije LK i s vremenom do fibroze i zatajivanja srca.[59] Na LGE-u kontrast se nakuplja bazalno inferolateralno u središnjem dijelu zida LK. Sličan uzorak nakupljanja može se vidjeti i u CS-u i miokarditisu.[60]

Mapiranje T1. Vrijednosti relaksacije T1 u HCM-u su povećane, no u AFB-u čak 85% bolesnika s hipertrofijom LK ima smanjeno vrijeme relaksacije T1, što nam pomaže u postavljanju dijagnoze i određivanju uzroka hipertrofije jer uz AFB još samo odlaganje željeza smanjuje vrijeme relaksacije T1. Smatra se da je u AFB-u uzrok tomu nakupljanje sfingolipida u miokardu. Smanjenje vremena relaksacije T1 uočavamo i u 50% bolesnika s AFB-om koji nisu razvili hipertrofiju LK.[59]

Zaključak

Zbog velike raznolikosti u etiologiji i fenotipu kardiomiopatija važno je raspolagati različitim dijagnostičkim metodama. Magnetska rezonancija srca precizna je, neinvazivna i reproducibilna metoda oslikavanja srca. Postala je nezaobilaznim korakom u dijagnostičkoj obradi bolesnika s kardiomiopatijama. Osim što može precizno procijeniti funkciju i morfologiju srca, bolesnici nisu izloženi štetnom ionizirajućem zračenju. Kako bi se došlo do dijagnoze, potrebno je u skladu s kliničkom slikom i sumnjom odabrati odgovarajuće tehnike snimanja.

LITERATURA

1. *Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N i sur.* Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018 Nov 10;392(10159):1736–88.
2. *Bogaert J, Dymarkowski S, Taylor A, Muthurangu V, editors.* Clinical Cardiac MRI. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012.
3. *Ronen I, Kim D-S.* Magnetic resonance in epilepsy. In: Kuzniecky RI, Jackson GD, editors. Magnetic Resonance in Epilepsy. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2005, p. 99–127.
4. *Cardim N, Galderisi M, Edvardsen T, Plein S, Popescu BA, D'Andrea A i sur.* Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Saudi Heart Association. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(3):280–280hh.
5. *Friedrich MG, Marcotte F.* Cardiac magnetic resonance assessment of myocarditis. Circ Cardiovasc Imaging. 2013 Sep;6(5):833–9.
6. *Kramer CM.* Role of cardiac MR imaging in cardiomyopathies. J Nucl Med. 2015 Jun;56 Suppl 4(0 4):39S–45S.
7. *Francone M.* Role of cardiac magnetic resonance in the evaluation of dilated cardiomyopathy: diagnostic contribution and prognostic significance. ISRN Radiol. 2014 Feb 4;2014:365404.
8. *Franco A, Javidi S, Ruehm SG.* Delayed myocardial enhancement in cardiac magnetic resonance imaging. J Radiol Case Rep. 2015 Jun 30;9(6):6–18.
9. *Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ.* Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. Eur Heart J. 2005 Aug;26(15):1461–74.
10. *Lota AS, Gatehouse PD, Mohiaddin RH.* T2 mapping and T2* imaging in heart failure. Heart Fail Rev. 2017 Jul;22(4):431–40.
11. *Aherne E, Chow K, Carr J.* Cardiac T1 mapping: techniques and applications. J Magn Reson Imaging. 2020 May;51(5): 1336–1356.
12. *Schiau C, Schiau Ș, Dudea SM, Manole S.* Cardiovascular magnetic resonance: contribution to the exploration of cardiomyopathies. Med Pharm Reports. 2019 Oct;92(4):326–36.
13. *Radenkovic D, Weingärtner S, Ricketts L, Moon JC, Captur G.* T1 mapping in cardiac MRI. Heart Fail Rev. 2017 Jul;22 (4):415–30.
14. *Sharma V, Binukrishnan S, Schoepf UJ, Ruzsics B.* Myocardial tissue characterization with magnetic resonance imaging. J Thorac Imaging. 2014 Nov;29(6):318–30.
15. *Haaf P, Garg P, Messroghli DR, Broadbent DA, Greenwood JP, Plein S.* Cardiac T1 mapping and extracellular volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. J Cardiovasc Magn Reson. 2016 Nov 30;18(1):89.
16. *Kim PK, Hong YJ, Im DJ, Suh YJ, Park CH, Kim JY i sur.* Myocardial T1 and T2 mapping: techniques and clinical applications. Korean J Radiol. 2017 Jan–Feb;18(1):113–31.

17. *Saeed M, Van TA, Krug R, Hetts SW, Wilson MW.* Cardiac MR imaging: current status and future direction. Cardiovasc Diagn Ther. 2015 Aug;5(4):290–310.
18. *Kotecha T, Martinez-Naharro A, Treibel TA, Francis R, Nordin S, Abdel-Gadir A i sur.* Myocardial edema and prognosis in amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2018 Jun 26;71(25):2919–31.
19. *Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, Shroff MM, Mark Haacke E.* Principles, techniques, and applications of T2*-based MR imaging and its special applications. Radiographics. 2009 Sep–Oct;29(5):1433–49.
20. *Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D i sur.* Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation. 2006 Apr 11;113(14):1807–16.
21. *Lee PT, Dweck MR, Prasher S, Shah A, Humphries SE, Pennell DJ i sur.* Left ventricular wall thickness and the presence of asymmetric hypertrophy in healthy young army recruits: data from the LARGE heart study. Circ Cardiovasc Imaging. 2013 Mar 1;6(2):262–7.
22. *Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M, Casey SA, Panse P, Panse N i sur.* Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2005 Aug 9;112(6):855–61.
23. *Moon JCC, Fisher NG, McKenna WJ, Pennell DJ.* Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. Heart. 2004 Jun;90(6):645–9.
24. *Maron BJ, Maron MS.* Hypertrophic cardiomyopathy. Lancet. 2013 Jan 19;381(9862):242–55.
25. *Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS i sur.* 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration with the American Ass. J Am Coll Cardiol. 2011;58(25):e212–60.
26. *Freitas P, Ferreira AM, Arteaga-Fernández E, De Oliveira Antunes M, Mesquita J, Abecasis J i sur.* The amount of late gadolinium enhancement outperforms current guideline-recommended criteria in the identification of patients with hypertrophic cardiomyopathy at risk of sudden cardiac death. J Cardiovasc Magn Reson. 2019 Aug 15;21(1):50.
27. *Raiker N, Vullaganti S, Collins JD, Allen BD, Choudhury L.* Myocardial tissue characterization by gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance imaging for risk stratification of adverse events in hypertrophic cardiomyopathy. Int J Cardiovasc Imaging. 2020 Jun;36(6):1147–1156.
28. *Todiere G, Pisciella L, Barison A, Del Franco A, Zachara E, Piaggi P i sur.* Abnormal T2-STIR magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy: a marker of advanced disease and electrical myocardial instability. PLoS One. 2014 Oct 30;9(10):e111366.
29. *Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Jerosch-Herold M.* T1 mapping: basic techniques and clinical applications. JACC Cardiovasc Imaging. 2016 Jan;9(1):67–81.
30. *Hinojar R, Varma N, Child N, Goodman B, Jabbour A, Yu CY i sur.* T1 Mapping in discrimination of hypertrophic phenotypes: hypertensive heart disease and hypertrophic cardiomyopathy: findings from the International T1 Multicenter Cardiovascular Magnetic Resonance Study. Circ Cardiovasc Imaging. 2015 Dec;8(12):e003285.
31. *Amano Y, Yanagisawa F, Tachi M, Hashimoto H, Imai S, Kumita S.* Myocardial T2 mapping in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Comput Assist Tomogr. 2017 May/Jun; 41(3):344–8.
32. *Porcari A, De Angelis G, Romani S, Paldino A, Artico J, Cannatà A i sur.* Current diagnostic strategies for dilated cardiomyopathy: a comparison of imaging techniques. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2019 Jan;17(1):53–63.
33. *Leong DP, Chakrabarty A, Shipp N, Molaee P, Madsen PL, Joerg L i sur.* Effects of myocardial fibrosis and ventricular dyssynchrony on response to therapy in new-presentation idiopathic dilated cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance and echocardiography. Eur Heart J. 2012 Mar;33(5):640–8.
34. *Amorim S, Campelo M, Martins E, Moura B, Sousa A, Pinho T i sur.* Prevalence, predictors and prognosis of ventricular reverse remodeling in idiopathic dilated cardiomyopathy. Rev Port Cardiol. 2016 May;35(5):253–60.
35. *Leyva F, Taylor RJ, Foley PWX, Umar F, Mulligan LJ, Patel K i sur.* Left ventricular midwall fibrosis as a predictor of mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy in patients with nonischemic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2012 Oct 23;60(17):1659–67.
36. *Youn JC, Hong YJ, Lee HJ, Han K, Shim CY, Hong GR i sur.* Contrast-enhanced T1 mapping-based extracellular volume fraction independently predicts clinical outcome in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy: a prospective cohort study. Eur Radiol. 2017 Sep;27(9):3924–33.
37. *Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL i sur.* Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. N Engl J Med. 2000 Apr 13;342(15):1077–84.
38. *Bohnen S, Radunski UK, Lund GK, Kandolf R, Stehning C, Schnackenburg B i sur.* Performance of T1 and T2 mapping cardiovascular magnetic resonance to detect active myocarditis in patients with recent-onset heart failure. Circ Cardiovasc Imaging. 2015 Jun;8(6):e003073.
39. *Spieker M, Katsianos E, Gastl M, Behm P, Horn P, Jacoby C i sur.* T2 mapping cardiovascular magnetic resonance identifies the presence of myocardial inflammation in patients with dilated cardiomyopathy as compared to endomyocardial biopsy. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018 May 1;19(5): 574–582.
40. *Rammos A, Meladinis V, Vovas G, Patsouras D.* Restrictive cardiomyopathies: the importance of noninvasive cardiac imaging modalities in diagnosis and treatment – a systematic review. Radiol Res Pract. 2017;2017:2874902.
41. *Dungu JN, Valencia O, Pinney JH, Gibbs SDJ, Rowczenio D, Gilbertson JA i sur.* CMR-based differentiation of AL and ATTR cardiac amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2014 Feb;7(2):133–42.
42. *Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS.* Sarcoidosis. N Engl J Med. 2007 Nov 22;357(21):2153–65.
43. *Tan JL, Fong HK, Birati EY, Han Y.* Cardiac sarcoidosis. Am J Cardiol. 2019 Feb 1;123(3):513–22.
44. *Ise T, Hasegawa T, Morita Y, Yamada N, Funada A, Takahama H i sur.* Extensive late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance predicts adverse outcomes and

lack of improvement in LV function after steroid therapy in cardiac sarcoidosis. Heart. 2014 Aug;100(15):1165–72.

45. *Fontana M, Banypersad SM, Treibel TA, Maestrini V, Sado DM, White SK i sur.* Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2014 Feb;7(2):157–65.
46. *Baggiano A, Boldrini M, Martinez-Naharro A, Kotecha T, Petrie A, Rezk T i sur.* Noncontrast magnetic resonance for the diagnosis of cardiac amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2020 Jan;13(1 Pt 1):69–80.
47. *Puntmann VO, Isted A, Hinojar R, Foote L, Carr-White G, Nagel E.* T1 and T2 mapping in recognition of early cardiac involvement in systemic sarcoidosis. Radiology. 2017 Oct;285 (1):63–72.
48. *Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA i sur.* Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. Eur Heart J. 2010 Apr;31(7):806–14.
49. *te Riele AS, Tandri H, Bluemke DA.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC): cardiovascular magnetic resonance update. J Cardiovasc Magn Reson. 2014 Jul 20;16(1):50.
50. *Sen-Chowdhry S, Prasad SK, Syrris P, Wage R, Ward D, Merrifield R i sur.* Cardiovascular magnetic resonance in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy revisited: comparison with task force criteria and genotype. J Am Coll Cardiol. 2006 Nov 21;48(10):2132–40.
51. *Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH i sur.* Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol. 2005 Jul 5;46(1):101–5.
52. *Jacquier A, Thuny F, Jop B, Giorgi R, Cohen F, Gaubert JY i sur.* Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. Eur Heart J. 2010 May;31(9): 1098–104.
53. *Patel AR, Kramer CM.* Role of cardiac magnetic resonance in the diagnosis and prognosis of nonischemic cardiomyopathy. JACC Cardiovasc Imaging. 2017 Oct;10(10 Pt A):1180–93.
54. *Grigoratos C, Barison A, Ivanov A, Andreini D, Amzulescu MS, Mazurkiewicz L i sur.* Meta-analysis of the prognostic role of late gadolinium enhancement and global systolic impairment in left ventricular noncompaction. JACC Cardiovasc Imaging. 2019 Nov;12(11 Pt 1):2141–2151.
55. *Zhou H, Lin X, Fang L, Zhao X, Ding H, Chen W i sur.* Characterization of compacted myocardial abnormalities by cardiac magnetic resonance with native T1 mapping in left ventricular non-compaction patients – a comparison with late gadolinium enhancement. Circ J. 2016 Apr 25;80(5):1210–6.
56. *Araujo-Filho JAB, Assuncao AN, Tavares de Melo MD, Bière L, Lima CR, Dantas RN i sur.* Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification in patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy. Eur Hear J Cardiovasc Imaging. 2018 Aug 1;19(8):888–95.
57. *Dias A, Núñez Gil IJ, Santoro F, Madias JE, Pelliccia F, Brunetti ND i sur.* Takotsubo syndrome: State-of-the-art review by an expert panel – Part 2. Cardiovasc Revasc Med. 2019 Feb;20(2):153–66.
58. *Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA.* Restrictive cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. Circ Res. 2017 Sep 15;121(7):819–37.
59. *Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P i sur.* Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: a consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imagi. J Cardiovasc Magn Reson. 2017 Oct 9;19(1):75.
60. *Nojiri A, Anan I, Morimoto S, Kawai M, Sakuma T, Kobayashi M i sur.* Clinical findings of gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in Fabry patients. J Cardiol. 2020 Jan; 75(1):27–33.
61. *Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U i sur.* Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. J Am Coll Cardiol. 2018 Dec 18;72(24):3158-76.

Liječ Vjesn 2021;143:220–226
https://doi.org/10.26800/LV-143-5-6-9

Pregled | Review

Uloga nealkoholne masne bolesti jetre u bakterijskim infekcijama i sepsi

The role of non-alcoholic fatty liver disease in bacterial infections and sepsis

Juraj Krznarić[1], Maja Mijić[2], Ivana Štromar Knežević[3,4], Dora Šuk[4], Tajana Filipec Kanižaj[2,4], Adriana Vince[1,4], Neven Papić[1,4]✉

[1] Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević", Zagreb
[2] Klinička bolnica Merkur, Zagreb
[3] Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb
[4] Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori
NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE – epidemiologija, imunologija, komplikacije;
JETRA – imunologija;
BAKTERIJSKE INFEKCIJE – epidemiologija, etiologija;
SEPSA – epidemiologija, etiologija

SAŽETAK. Nealkoholna masna bolest jetre (engl. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) najčešća je kronična bolest jetre, a povezana je sa sustavnim promjenama imunosnog odgovora koje potiču progresiju u nealkoholni steatohepatitis (NASH), cirozu jetre i razvoj hepatocelularnog karcinoma. Glavni rizični čimbenici za razvoj NAFLD-a jesu komponente metaboličkog sindroma, pretilost i šećerna bolest, koje su poznati rizični čimbenici za razvoj infekcija. Međutim, sve je više podataka o povezanosti NAFLD-a s bakterijskim infekcijama, neovisno o ostalim komponentama metaboličkog sindroma. Kod bolesnika s NAFLD-om opisane su češće rekurirajuće bakterijske infekcije, uroinfekcije, bakterijemije gastrointestinalnog ishodišta, enterokolitis *Clostridoides difficile*, kao i teža klinička slika i nepovoljni ishod pneumonije. Rastuća prevalencija NAFLD-a i NASH-a zahtjeva nove terapijske i profilaktičke pristupe bazirane na boljem razumijevanju imunopatogeneze bakterijskih infekcija u ovoj skupini bolesnika.

Descriptors
NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE – complications, epidemiology, immunology;
LIVER – immunology;
BACTERIAL INFECTIONS – epidemiology, etiology;
SEPSIS – epidemiology, etiology

SUMMARY. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease associated with systemic changes in immune response that drives the progression to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma (HCC). Major risk factors of NAFLD include obesity and type 2 diabetes mellitus which are associated with infections. However, there is growing evidence that NAFLD is linked with bacterial infections independently of other components of metabolic syndrome. Patients with NAFLD have been described to have more common recurrent bacterial infections, urinary tract infections, bacteriemia of gastrointestinal origin, *Clostridoides difficile* enterocolitis, and more severe pneumonia. The rapidly increasing prevalence of NAFLD and NASH require novel therapeutic and prophylactic approaches based on a better understanding of immunopathogenesis of bacterial infections in these patients.

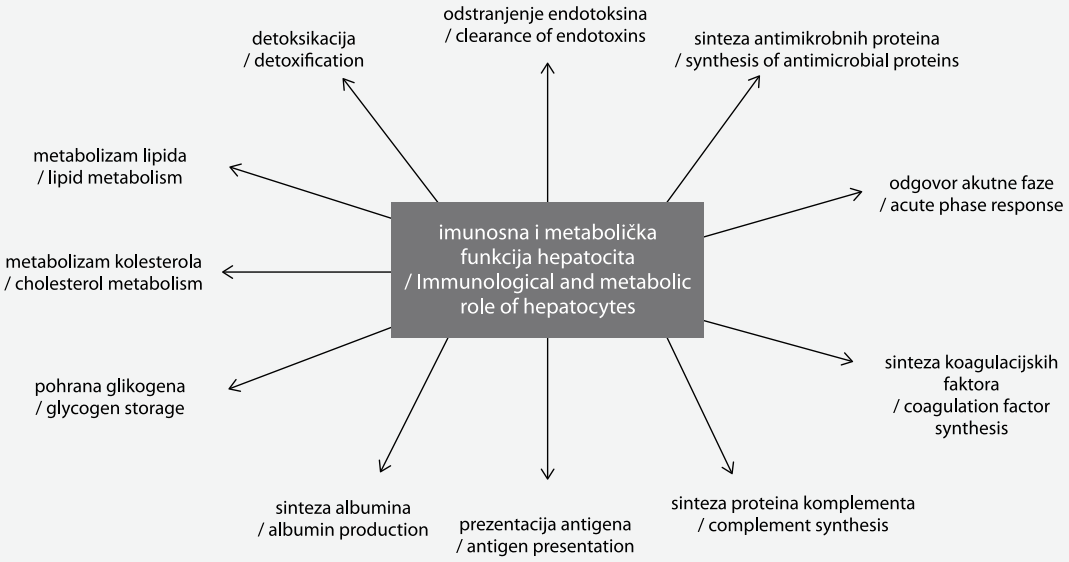
Nealkoholna masna bolest jetre (engl. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) najčešća je kronična bolest jetre u zapadnim zemljama, s prevalencijom koja u zapadnim zemljama iznosi i do 40%.[1] Osim dobro opisane povezanosti s metaboličkim sindromom, NAFLD se danas povezuje i s razvojem kardiovaskularne bolesti, kroničnom bubrežnom bolesti i razvojem karcinoma.[2] Translacijska istraživanja otkrila su niz sustavnih promjena u imunosnom i upalnom odgovoru koji su ključni za progresiju bolesti u nealkoholni steatohepatitis (NASH) i cirozu, a isti mehanizmi imaju važnu ulogu i u obrani od bakterijskih infekcija.[2] Postoji sve više podataka o povezanosti NAFLD-a s rizikom od razvoja bakterijskih infekcija, sepse i njezinih komplikacija. U ovom preglednom radu opisat ćemo trenutačne spoznaje o imunosnoj disfunkciji u bolesnika s NAFLD-om i njihov utjecaj na razvoj, komplikacije i ishod bakterijskih infekcija.

Uloga jetre u bakterijskim infekcijama

Smatra se da je jetra odgovorna za 500 različitih fizioloških funkcija, uključujući detoksikaciju, proizvodnju energije, preradu nutrijenata, hormonsku ravnotežu, imunosni odgovor i koagulaciju, što je čini ključnim organom za preživljavanje u sepsi (slika 1). Jetra je ključna u procesu odstranjenja bakterija i toksina iz krvotoka. U životinjskim modelima sepse više od 60% bakterija bude eliminirano u jetri unutar prvih 10 minuta, a 80% unutar 6 sati od bakterijske inokulacije.[3] Lipopolisaharid (LPS), jedan od ključnih aktivatora upalne reakcije u bakterijskoj infekciji, također se razgrađuje u jetri. Jetra proizvodi proteine akutne faze upalne reakcije koji doprinose sistemskoj aktivaciji imunosnog odgovora, djelujući kao opsonini, aktivirajući neutrofile i/ili makrofage i aktivacijom antimikrobnih funkcija sustava komplementa (tablica 1).[4] Isto je pokazano na mišjim modelima bez odgovora akutne faze, a u kojih je mortalitet uzrokovan sepsom

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Neven Papić, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-5784-1343
Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević", Mirogojska 8, 10000 Zagreb,
e-pošta: npapic@bfm.hr

Primljeno 7. listopada 2020., prihvaćeno 23. travnja 2021.



Slika 1. Metaboličke i imunosne uloge hepatocita u obrani od bakterijskih infekcija
Figure 1. Metabolic and immunological roles of hepatocytes in bacterial infections

značajno viši u usporedbi s divljim miševima.[5,6] Osim što stvara upalne citokine, jetra također stvara protuupalne medijatore kao npr. interleukin-10, transformirajući čimbenik rasta β i glukokortikoide. Uravnoteženi upalni i protuupalni odgovor rezultira eliminacijom bakterija i razrješenjem upale, dovodeći do oporavka od sepse.[7,8]

Istraživanja su pokazala kako je disfunkcija jetre tijekom sepse u bolesnika bez prethodne jetrene bolesti nezavisni prediktor mortaliteta (54–65%), koji je viši nego mortalitet kod sepse kompliciranе akutnom bubrežnom ili respiratornom insuficijencijom.[8] Nadalje, bolesnici s cirozom jetre su pod povećanim rizikom razvoja bakterijskih infekcija i imaju deset puta češće bakterijemije s četverostruko višim mortalitetom u usporedbi s bolesnicima bez ciroze jetre. Progresija u septički šok u ovih bolesnika je povezana s mortalitetom i do 70%.[7] Ova klinička zapažanja ističu važnost jetre kao imunomodulatornog organa. Stoga bi moduliranje funkcije jetre i njezina imunološkog odgovora tijekom sepse moglo biti nova strategija za regulaciju sustavnoga imunosnog odgovora i zaštite organa od oštećenja.

NAFLD i imunosna disfunkcija

Premda patogeneza NAFLD-a još uvijek nije posve razjašnjena, dosadašnja saznanja najviše podupiru tzv. „teoriju višestrukih udaraca", što podrazumijeva djelovanje više čimbenika (inzulinska rezistencija, abnormalno otpuštanje adipokina, lipotoksičnost, imunosni odgovor i brojni epigenetski čimbenici) kod genetski predisponiranih osoba.[9] Inzulinska rezistencija (IR) uzrokuje poremećaje metabolizma masti (ubrzana lipoliza u masnim stanicama uz povećanu lipogenezu u jetri), što dovodi do povećane koncentracije slobodnih masnih kiselina u jetri koje se nakupljaju u obliku triglicerida (TG).[9] Također, IR dovodi do disfunkcije masnog tkiva i posljedičnoga abnormalnog otpuštanja adipokina i citokina.[9] Novije studije naglašavaju ulogu imunološkog odgovora kao glavnog pokretača u patogenezi NAFLD-a i razvoju hepatitisa i fibroze, što čini NAFLD multisistemskom bolesti.

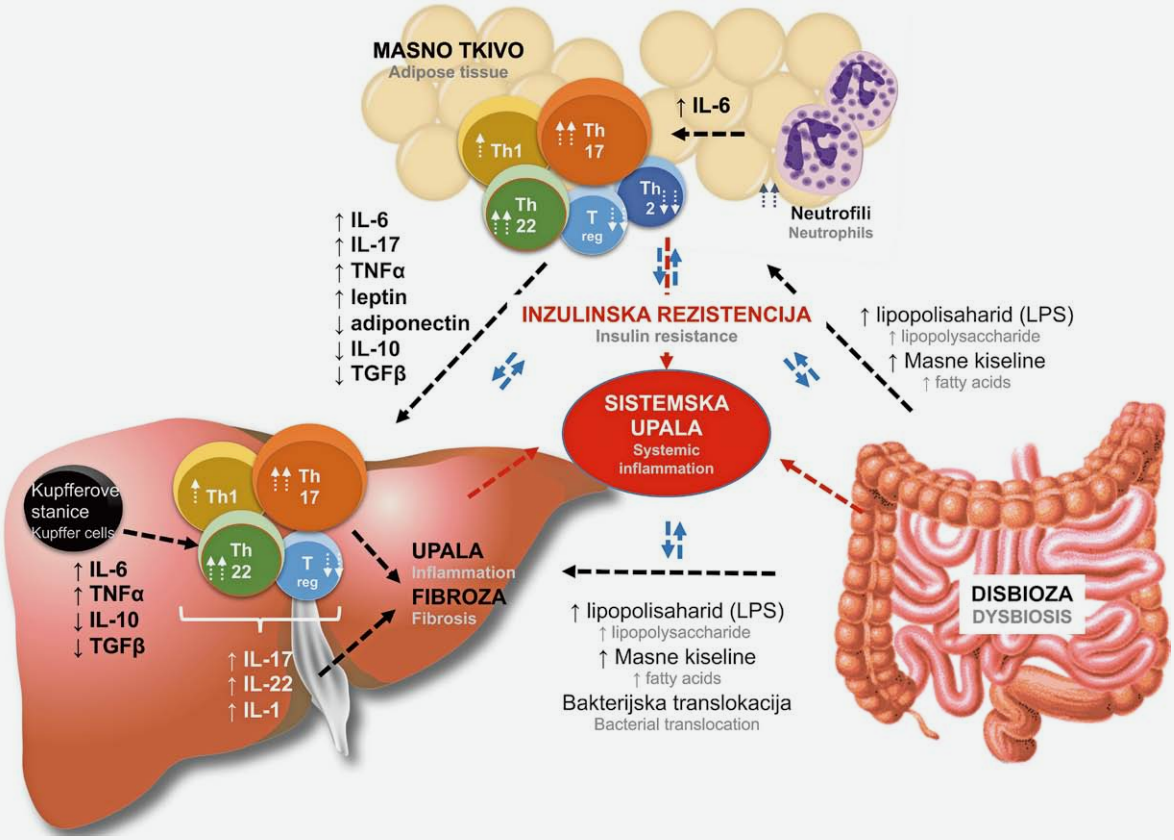
Promjene imunološkog odgovora odvijaju se na razini stanične imunosti (leukocita te određenih subpopulacija limfocita) i citokina. Bolesnici s NAFLD-om imaju više serumske koncentracije upalnih biomarkera, kao što su C-reaktivni protein (CRP) i interleukini (IL) (specifično IL-6, IL-17, leptin, tumor-nekrotizirajući čimbenik α (TNF-α) i transformirajući čimbenik rasta β (TGF-β), čije koncentracije koreliraju s pojavom i prognozom NAFLD-a.[10] Omjer apsolutnog broja neutrofila i limfocita (engl. *neutrophil-to-lymphocyte ratio*, NLR) smatra se biomarkerom težine NAFLD-a te je pokazano da bolesnici s uznapredovalom upalom i fibrozom jetre imaju povećan broj neutrofila u odnosu na limfocite.[11] Neravnoteža broja neutrofila i limfocita ima za posljedicu neravnotežu u produkciji citokina, što posljedično dovodi do viših razina IL-6 koji potiče upalu i važnije, diferencijaciju subpopulacije limfocita Th-17.[12] Naime, dvije subpopulacije CD4+ limfocita T nastaju iz pomoćničkih limfocita T: regulacijski limfociti T (Treg) i Th17, čiji odnos pomaže održavati ravnotežu između borbe protiv mikroorganizama i imunološke supresije, a s ciljem sprječavanja oštećenja tkiva pretjeranom upalnom reakcijom.[13] Pritom limfociti Th17 imaju snažno proupalno djelovanje, luče interleukine IL-17, IL-21 i IL22 koji sudje-

Tablica 1. Proteini akutne faze upalne reakcije sintetizirani u jetri
Table 1. Synthesis of the acute phase proteins in the liver

Proteini akutne faze / Acute phase proteins	Biološki medijatori / Biological modifiers	Imunološka funkcija / Immune function
Proteini komplementa / Complement proteins	C3, C4, C9, protein koji veže C4b lektin koji veže manozu (MBL), inhibitor C1 esteraze / C3, C4, C9, C4b-binding protein, mannose-binding lectin, C1 esterase inhibitor	Poboljšanje fagocitoze; kemoatraktanti; degranulacija neutrofila; indukcija lize bakterijskih stanica; povećanje vaskularne permeabilnosti / enhanced phagocytosis, chemoattractants, neutrophil degranulation; bacterial cell wall lysis; vascular permeability
Upalni proteini / Inflammatory proteins	IL-6, lipopolisaharid-vezujući protein, fosfolipaza A2 / IL-6, lipopolysaccharide-binding protein and secreted phospholipase A2	Pojačavaju proupalne signale i potenciraju odgovor akutne faze jetre / enhance pro-inflammatory signals and potentiate acute response
	C-reaktvni protein, MBL, jetreni kolektin 1, fikolin-2, serumski amiloid P, serumski amiloid A / C-reactive protein, mannose-binding lectin, collectin liver 1, ficolin-2, serum amyloid P, serum amyloid A	Receptori koji prepoznaju patogene ili obrasce pridružene patogenima; aktivacija komplementa; poboljšanje fagocitoze / Secreted pathogen-recognition receptors; activation of complement; enhanced phagocytosis
Proteini negativne faze upalnog odgovora jetre / Negative acute phase proteins	Albumin, transferin, trastiretin, protein koji veže retinol, antitrombin, transkortin, inzulinu sličan čimbenik rasta 1, glikoprotein A2 HS, alfa-fetoprotein, faktor XII / albumin, transferrin, transthyretin, retinol-binding protein, antithrombin, transcortin, insuilin like growth factor 1, A2 HS glycoprotein, alpha-fetoprotein, factor XII	Uspostava homeostaze, metabolizam, transporterski proteini / homeostasis, metabolism, transporter proteins
Inhibitori proteaze / Protease inhibitors	α2-makoglobulin, α1-antitripsin, α1-antikimotripsin / α_2-macroglobulin, α_1-antitrypsin, α_1-antichymotrypsin	Protuupalno djelovanje / anti-inflammatory role
Antimikrobni proteini / Antimicrobial proteins	Antimikrobni peptid 2, hepcidin / liver expressed antimicrobial peptide 2, hepcidin	Antimikrobno djelovanje / Antimicrobial activity
Faktori zgrušavanja / Clotting factors	Fibrinogen, plazminogen, protein S, protrombin, faktor VIII, faktor IX i faktor Von Willebrand, vitronektin / Fibrinogen, plasminogen, protein S, prothrombin, factor VIII, factor IX and Von Willebrand factor, vitronectin	Koagulacija i fibrinoliza / Coagulation and fibrinolysis
Proteini koji vežu željezo / Iron-binding proteins	Haptoglobin, hemopeksin, feritin, hepcidin / Haptoglobin, hemopexin, ferritin, hepcidin	Reduciraju slobodno željezo u serumu; antimikrobno djelovanje / Reduction of free iron in the serum; antimicrobial functions

luju u imunosnoj obrani od mikroorganizama, kao i u patogenezi brojnih kroničnih bolesti. IL-17 je proupalni citokin koji potiče razvoj hepatitisa i fibroze jetrenih stanica, aktivaciju neutrofila i produkciju drugih medijatora upale kao što su TNF-α, IL-1 i IL-6.[14,15] Pojačano lučenje proupalnih citokina potiče dodatnu diferencijaciju Th17 u odnosu na regulatorne limfocite (Treg), što dovodi do hiperaktivacije sustava Th17/IL-17, čime se podržava upalna aktivnost i fibrinogeneza u jetri.[16] Također, istraživanja su pokazala da bolesnici s NAFLD-om imaju sniženu koncentraciju protuupalnih i antifibrotskih citokina poput IL-10, IL-4, IL-22 i interferona gama (IFN-γ) koji suprimiraju sazrijevanje Th17, što olakšava razvoj upale i fibroze. Pojednostavljeni patogenetski mehanizam razvoja imunosne disfunkcije prikazan je na slici 2. Upravo je neravnoteža Treg/Th17 prepoznata kao čimbenik povezan s razvojem multiorganskog zatajenja i ishoda sepse.[13,17]

Postavlja se pitanje jesu li bolesnici s NAFLD-om podložniji bakterijskim infekcijama te kakve su posljedice perzistentne upale na sistemski odgovor organizma na infekciju, tijek sepse i njezin ishod. Postoji nekoliko studija koje sugeriraju povezanost poremećaja imunosnog odgovora u bolesnika s NAFLD-om i rizika od razvoja bakterijskih infekcija: (1) pokazano je da zamjenski biomarkeri endotoksemije, serumski protein koji veže lipopolisaharid i protutijela na endotoksin koreliraju s prisutnošću NAFLD-a, fibrozom i progresijom u NASH;[18] (2) promjene u razini adiponektina pokazale su se kao mogući prognostički marker ishoda teške sepse/šoka nakon kirurških zahvata;[19] (3) prema genomskom profiliranju, regulacijski molekularni putevi, mikroRNK i dugačke nekodirajuće molekule RNK povezuju sepsu s metaboličkim sindromom.[20] Međutim, utjecaj ovih promjena na tijek i klinički ishod bakterijskih infekcija nije posve jasan.



Kratice / Abbreviations:
IFNγ = interferon γ; IL = interleukin; KC = Kupfferove stanice / Kupffer cells; LPS = lipopolisaharid / lipopolysaccharide; TGFβ = transformirajući čimbenik rasta β / transforming growth factor β; Th1 = limfociti Th1 / T helper 1 lymphocytes; Th2 = limfociti Th2 / T helper 2 lymphocytes; Th17 = limfociti Th17 / T helper 17 lymphocytes; Th22 = limfociti Th22 / T helper 22 lymphocytes; TNFα = tumor-nekrotizirajući čimbenik α 7 tumor necrosis factor α; Treg = regulatorni limfociti T / regulatory T lymphocytes.

Slika 2. Patogenetski mehanizam imunosne disfunkcije u bolesnika s nealkoholnom masnom bolesti jetre
Figure 2. Mechanism of immune response dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease

Ishod bakterijskih infekcija u bolesnika s NAFLD-om

Premda su komponente metaboličkog sindroma, šećerna bolest i pretilost, povezane s višim rizikom i mortalitetom kod teških bakterijskih infekcija, postoji samo nekoliko manjih studija koje su analizirale ulogu NAFLD-a u bakterijskim infekcijama.

U jednoj od prvih studija koja je ciljano istraživala povezanost NAFLD-a s rekurirajućim bakterijskim infekcijama (rBI), NAFLD je prepoznat kao rizični čimbenik za njih.[21] U prospektivnoj opservacijskoj studiji praćeno je 247 bolesnika s NAFLD-om i 100 bolesnika bez NAFLD-a u periodu od tri godine.[21] Najčešći tip rBI bile su infekcije urinarnog trakta, infekcije gornjih i donjih dišnih putova. Bolesnici s NAFLD-om imali su značajno više epizoda rekurirajućih bakterijskih infekcija od bolesnika bez NAFLD-a (22% naspram 8%; 2,9 naspram 2,2 epizode godišnje).[21] U skupini bolesnika s NAFLD-om metabolički sindrom nije bio povezan s razvojem rBI, za razliku od stupnja steatoze, niske razine serumskog 25-hidroksi vitamina D i pretilosti (BMI >30 kg/m^2).[21] Razine 25-hidroksi vitamina D u serumu bolesnika s NAFLD-om bile su značajnije niže, bez obzira na dob, spol, BMI i prisutnost metaboličkog sindroma, što je još izraženije u podskupini s rBI.[21]

Ista grupa autora istraživala je u retrospektivnoj studiji povezanost NAFLD-a s rekurirajućim uroinfekcijama u premenopauzalih žena.[22] Žene s rekurirajućim uroinfekcijama većinom su pripadale pretiloj kategoriji te su također ustanovljene niže razine vitamina 25(OH)D3 u serumu od kontrola. Multivarijantnom analizom je pokazano da je NAFLD povezan s razvojem rekurirajućih uroinfekcija, neovisno o komponentama metaboličkog sindroma.[22]

Teška pneumonija stečena u općoj populaciji (engl. *community-acquired pneumonia*) i dalje je česti razlog hospitalizacije i najčešći uzrok septičkog šoka koji zahtijeva eskalaciju terapije u jedinicama intenzivnog liječenja s mortalitetom između 25% i 30%, a koji se

nije značajno smanjio s vremenom. U nekim je opservacijskim studijama zamijećen je tzv. „paradoks pretilost – preživljenje" (engl. *obesity survival paradox*) – pretili bolesnici imaju viši rizik za stjecanje pneumonije, ali s nižom smrtnošću.[23] Međutim, prema retrospektivnoj studiji koja je uključila 200 bolesnika s NAFLD-om i 361 ispitanika u kontrolnoj skupini, bolesnici s NAFLD-om su imali značajno viši mortalitet.[24] Prosječni BMI preminulih u NAFLD grupi bio je značajno viši od kontrola, kao i težina bolesti mjerena bodovnim sustavima CURB-65 i PSI.[24] Istraživanje je pokazalo da je prisutnost NAFLD-a u bolesnika s domicilnom pneumonijom povezana s 30-dnevnom smrtnošću, što je koreliralo i sa stadijem fibroze jetre.[24] Mogući patogenetski mehanizam ovih kliničkih opažanja dijelom objašnjava nedavno opisan mehanizam tzv. „osovina pluća – jetra" (engl. *lung-liver axis*) koji sugerira ključnu ulogu proteina akutne faze sintetiziranih u jetri u modulaciji obrane domaćina i upale plućnog parenhima.[25]

Iako postoji obilje podataka o „osovini jetra – crijevo" (engl. *gut-liver axis*) i promjenama u crijevnom mikrobiomu za koje je dokazano da su povezane s NAFLD-om i progresijom u NASH, objavljena je samo jedna studija koja je u kohorti bolesnika s primarnom bakterijemijom gastrointestinalnog ishodišta pokazala povezanost NAFLD-a s ovim kliničkim sindromom (OR = 4.82, 95% CI 4.2–5.4).[26] Dvije su studije analizirale povezanost NAFLD-a s razvojem infekcije *Clostridiodes difficile* (CDI). U recentno objavljenoj studiji naše grupe CDI je bio značajno češći u hospitaliziranih bolesnika liječenih parenteralnom antimikrobnom terapijom koji su imali NAFLD u odnosu na bolesnike bez NAFLD-a (16,87% u odnosu na 7,36%), a to je bilo neovisno o pretilosti i šećernoj bolesti.[27] U drugom istraživanju, NAFLD je ustanovljen u 66% bolesnika s CDI u odnosu na 30,4% u kontrolnoj skupini hospitaliziranoj radi proljeva non-CDI, što ponovno ukazuje prema značajnoj povezanosti NAFLD-a i rizika od razvoja CDI.[28] Moguće objašnjenje povećanog rizika od CDI u bolesnika s NAFLD-om uključuje izmjene u mikrobiomu crijeva i poremećaj regulacije biosintetskih putova žučnih kiselina, za koje se pokazalo da igraju važnu ulogu u mehanizmu rezistencije na kolonizaciju i klijanje *Cl. difficile*.[29,30]

Nadalje, važnost NAFLD-a za ishod sepse naglašena je u našoj kohorti bolesnika sa sepsom uzrokovanom streptokokom grupe B (BHS-B). 43% bolesnika imalo je ultrazvučno dijagnosticiranu steatozu jetre, koja je bila neovisno povezana s mortalitetom za vrijeme hospitalizacije (OR 6.64; 95%CI 1.23-47.88). Bolesnici s NAFLD-om nadalje su imali i učestalije komplikacije, poput nozokomijalnih infekcija i akutne bubrežne insuficijencije.

U bolesnika s cirozom jetre prisutnost steatoze mjerene kontroliranim parametrom atenuacije (CAP) ≥ 220 dB/m povezana je s povećanim rizikom od dekompenzacije i razvoja bakterijskih infekcija.[31] Pokazano je i da je posttransplantacijski rizik za infekciju značajno viši u bolesnika transplantiranih zbog ciroze NASH u usporedbi s ostalim indikacijama za transplantaciju jetre.[32] Polovica smrtnih ishoda u posttransplantacijskom praćenju bila je posljedica infekcije, što je znatno više od bolesnika transplantiranih radi drugih indikacija.[32]

Otvorena pitanja

NAFLD i sepsa su trenutačno u fokusu medicinske istraživačke zajednice. Sepsa je heterogeni sindrom čiji je ishod uvjetovan mikrobiološkim uzročnikom, sijelom infekcije te čimbenicima domaćina uključujući komorbiditete, genetske čimbenike, imunosupresiju te stupanj i tip imunosnog odgovora domaćina. Stoga, unatoč značajnom napretku u razumijevanju patofiziologije sepse, nijedan od istraživanih novih terapijskih pristupa liječenju sepse nije pokazao benefit u konačnom ishodu liječenja (poput antagonista TLR-4, monoklonalnih protutijela anti-TNF te antagonista TNF i receptora IL-1). Navedeno ukazuje na potrebu za fokusiranjem na specifične skupine bolesnika koji bi mogli imati koristi od specifičnih intervencija. Kao što je prethodno opisano, postoje značajne korelacije, ali i nepoznanice u našem poznavanju potencijalnih biomarkera težine sepse, odgovora na terapiju i prognoze kod bolesnika s NAFLD-om. Nadalje, nisu opisani profil i stupanj ekspresije upalnih i protuupalnih medijatora u prisutnosti steatoze jetre u bolesnika s teškim bakterijskim infekcijama. Ove godine započet je Uspostavni istraživački projekt Hrvatske zaklade za znanost „Uloga imunih semaforina u nealkoholnoj masnoj bolesti jetre i sepsi" (UIP-2019-04-7194) u kojem će novoosnovana istraživačka skupina pokušati odgovoriti na dio ovih pitanja.[33]

Semaforini su velika obitelj membranskih i solubilnih modifikatora bioloških odgovora, prisutni u brojnim organskim sustavima, a reguliraju razvoj organa, angiogenezu i onkogenu transformaciju. Recentna istraživanja opisuju ulogu semaforina u staničnoj imunosti i posljedičnoj jačini upalnog odgovora; dok neki suprimiraju aktivaciju i proliferaciju stanica imunosnog sustava i smanjuju produkciju upalnih citokina, drugi pak stimuliraju imunosni odgovor. Prethodno smo pokazali da semaforini imaju ulogu u patogenezi kroničnih virusnih hepatitisa i da serumske koncentracije više semaforina koreliraju sa stadijem fibroze u bolesnika s kroničnim hepatitisom C.[34,35] S obzirom na njihovu ključnu ulogu u regulaciji imunosnog odgovora i njihov terapijski potencijal koji je već opisan u malignim i autoimunosnim bolestima, istraživači pretpostavljaju kako bi imuni semaforini mogli biti novi marker za procjenu težine sepse kod bolesnika s

NAFLD-om, što bi moglo dovesti do razvoja novih terapijskih mogućnosti.

Zaključak

NAFLD se danas smatra multisistemskom bolesti koja se sve češće povezuje s rizikom od razvoja i progresije bakterijskih infekcija u sepsu. Poremećaji imunosnog sustava u ovih bolesnika dijelom objašnjavaju ova klinička zapažanja. Težina i nepovoljan ishod bakterijskih infekcija u ovoj skupini bolesnika naglašava potrebu za ranim otkrivanjem i mjerama prevencije ovoga rastućeg javnozdravstvenog problema. Bolje razumijevanje mehanizama utjecaja razvijene bolesti masne jetre na imunosni sustav dovelo bi i do razvoja ciljanih terapijskih intervencija.

Zahvale

U izradi ovog rada sudjelovali su istraživači Uspostavnoga istraživačkog projekta Hrvatske zaklade za znanost „Uloga imunih semaforina u nealkoholnoj masnoj bolesti jetre i sepsi" (UIP-2019-04-7194) Anita Atelj, dr. med., Iva Butić, dr. med., Branimir Gjurašin, dr. med., Viktor Kotarski, dr. med., dr. sc. Vladimir Krajinović i doc. dr. sc. Marko Kutleša (Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević").

LITERATURA

1. *Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016 Jul;64(1):73–84.
2. *Sanyal AJ.* Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019 Jun;16(6):377–86.
3. *Gonnert FA, Kunisch E, Gajda M, Lambeck S, Weber M, Claus RA i sur.* Hepatic fibrosis in a long-term murine model of sepsis. Shock. 2012 Apr;37(4):399–407.
4. *Strnad P, Tacke F, Koch A, Trautwein C.* Liver – guardian, modifier and target of sepsis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017 Jan;14(1):55–66.
5. *Sakamori R, Takehara T, Ohnishi C, Tatsumi T, Ohkawa K, Takeda K i sur.* Signal transducer and activator of transcription 3 signaling within hepatocytes attenuates systemic inflammatory response and lethality in septic mice. Hepatology. 2007 Nov;46(5):1564–73.
6. *Sander LE, Sackett SD, Dierssen U, Beraza N, Linke RP, Müller M i sur.* Hepatic acute-phase proteins control innate immune responses during infection by promoting myeloid-derived suppressor cell function. J Exp Med. 2010 Jul 5;207 (7):1453–64.
7. *Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia--Tsao G i sur.* Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. Gut. 2005 May;54(5):718–25.
8. *Yan J, Li S, Li S.* The role of the liver in sepsis. Int Rev Immunol. 2014 Nov–Dec;33(6):498–510.
9. *Wong VW, Chitturi S, Wong GL, Yu J, Chan HL, Farrell GC.* Pathogenesis and novel treatment options for non-alcoholic steatohepatitis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016 Sep;1(1): 56–67.
10. *Paquissi FC.* Immune imbalances in non-alcoholic fatty liver disease: from general biomarkers and neutrophils to interleukin-17 axis activation and new therapeutic targets. Front Immunol. 2016 Nov 11;7:490.
11. *Alkhouri N, Morris-Stiff G, Campbell C, Lopez R, Tamimi TA, Yerian L i sur.* Neutrophil to lymphocyte ratio: a new marker for predicting steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Liver Int. 2012 Feb;32(2): 297–302.
12. *Kimura A, Kishimoto T.* IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. Eur J Immunol. 2010 Jul;40(7):1830–5.
13. *Wisnoski N, Chung CS, Chen Y, Huang X, Ayala A.* The contribution of CD4+ CD25+ T-regulatory-cells to immune suppression in sepsis. Shock. 2007 Mar;27(3):251–7.
14. *McGeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, Tato CM, Blumenschein W, McClanahan T i sur.* TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology. Nat Immunol. 2007 Dec;8(12): 1390–7.
15. *Zhou L, Ivanov II, Spolski R, Min R, Shenderov K, Egawa T i sur.* IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. Nat Immunol. 2007 Sep;8(9):967–74.
16. *Tang Y, Bian Z, Zhao L, Liu Y, Liang S, Wang Q i sur.* Interleukin-17 exacerbates hepatic steatosis and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease. Clin Exp Immunol. 2011 Nov;166(2):281–90.
17. *Guo J, Tao W, Tang D, Zhang J.* Th17/regulatory T cell imbalance in sepsis patients with multiple organ dysfunction syndrome: attenuated by high-volume hemofiltration. Int J Artif Organs. 2017 Oct 27;40(11):607–14.
18. *Kitabatake H, Tanaka N, Fujimori N, Komatsu M, Okubo A, Kakegawa K i sur.* Association between endotoxemia and histological features of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2017 Jan 28;23(4):712–22.
19. *Hillenbrand A, Xu P, Zhou S, Blatz A, Weiss M, Hafner S i sur.* Circulating adipokine levels and prognostic value in septic patients. J Inflamm (Lond). 2016 Sep 6;13(1):30.
20. *Meydan C, Bekenstein U, Soreq H.* Molecular regulatory pathways link sepsis with metabolic syndrome: non-coding RNA elements underlying the sepsis/metabolic cross-talk. Front Mol Neurosci. 2018 Jun 5;11:189.
21. *Nseir W, Taha H, Khateeb J, Grosovski M, Assy N.* Fatty liver is associated with recurrent bacterial infections independent of metabolic syndrome. Dig Dis Sci. 2011 Nov;56(11):3328–34.
22. *Mari A, Abu Baker F.* Recurrent urinary tract infection: time to recommend weight loss? Isr Med Assoc J. 2019 Jun;21 (6):412–3.
23. *Nie W, Zhang Y, Jee SH, Jung KJ, Li B, Xiu Q.* Obesity survival paradox in pneumonia: a meta-analysis. BMC Med. 2014 Apr 10;12:61.
24. *Nseir WB, Mograbi JM, Amara AE, Abu Elheja OH, Mahamid MN.* Non-alcoholic fatty liver disease and 30-day all-cause mortality in adult patients with community-acquired pneumonia. QJM. 2019 Feb 1;112(2):95–9.
25. *Hilliard KL, Allen E, Traber KE, Kim Y, Wasserman GA, Jones MR i sur.* Activation of hepatic STAT3 maintains pulmonary defense during endotoxemia. Infect Immun. 2015 Oct;83 (10):4015–27.
26. *Nseir W, Artul S, Nasrallah N, Mahamid M.* The association between primary bacteremia of presumed gastrointestinal

origin and nonalcoholic fatty liver disease. Dig Liver Dis. 2016 Mar;48(3):343–4.

27. *Papić N, Jelovčić F, Karlović M, Marić LS, Vince A.* Nonalcoholic fatty liver disease as a risk factor for Clostridioides difficile infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020 Mar;39 (3):569–74.
28. *Nseir WB, Hussein SHH, Farah R, Mahamid MN, Khatib HH, Mograbi JM i sur.* Nonalcoholic fatty liver disease as a risk factor for Clostridium difficile-associated diarrhea. QJM. 2020 May 1;113(5):320–3.
29. *Hopkins MJ, Macfarlane GT.* Changes in predominant bacterial populations in human faeces with age and with Clostridium difficile infection. J Med Microbiol. 2002 May;51(5): 448–54.
30. *Jayakumar S, Loomba R.* Review article: emerging role of the gut microbiome in the progression of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications. Aliment Pharmacol Ther. 2019 Jul;50(2):144–58.
31. *Margini C, Murgia G, Stirnimann G, De Gottardi A, Semmo N, Casu S i sur.* Prognostic significance of controlled attenuation parameter in patients with compensated advanced chronic liver disease. Hepatol Commun. 2018 Jul 24;2(8):929–940.
32. *Malik SM, deVera ME, Fontes P, Shaikh O, Ahmad J.* Outcome after liver transplantation for NASH cirrhosis. Am J Transplant. 2009 Apr;9(4):782–93.
33. *Hrvatska zaklada za znanost.* Uspostavni istraživački projekti 2019. Available from: https://hrzz.hr/financiranje/baza-projekata/
34. *Papic N, Maxwell CI, Delker DA, Liu S, Heale BS, Hagedorn CH.* RNA-sequencing analysis of 5' capped RNAs identifies many new differentially expressed genes in acute hepatitis C virus infection. Viruses 2012 Apr;4(4):581–612.
35. *Papic N, Zidovec Lepej S, Gorenec L, Grgic I, Gasparov S, Filipec Kanizaj T i sur.* The association of semaphorins 3C, 5A and 6D with liver fibrosis stage in chronic hepatitis C. PLoS One. 2018 Dec 28;13(12):e0209481.

Vijest | News

Hrvatsko društvo umirovljenih liječnika
Hrvatskoga liječničkog zbora
HDUL HLZ

Pozivamo umirovljene liječnike da nam se pridruže!

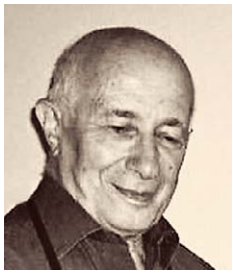
- stručna predavanja
- druženje uz kavu
- izleti
- kulturne manifestacije
- pomoć potrebitim kolegama
- u pripremi IV. knjiga HDUL
- rješavanje naših problema

Pridruži se! Budi naš član!

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

Dr. sc. Ivka Zoričić-Letoja
Predsjednica HDUL HLZ

In memoriam | Obituaries



Prim. dr. Edvard Peruško
[19. kolovoza 1932. – 8. travnja 2021.]

Neuroanesteziolog, sportaš, organizator, promotor jednostavnih vrijednosti

Ne znam. Stvarno ne znam. Ne znam kako napisati dio vlastite povijesti. Zatekla me vijest da je umro Edo. Tako smo ga zvali. Jedan od mojih šefova i učitelja. Što sam stariji, mirno mogu reći: mnogima uzor.

Vezivala nas je ista radna svakodnevica, osobito od 1987. godine. Tada sam, nakon sedam godina anesteziologije za operacije očiju, prešao na Odjel za neurokiruršku anesteziologiju i intenzivno liječenje Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. Odjel kojemu je prvi voditelj bio prim. dr. Edvard Peruško. Prva ljubav mu je bila kardijalna anestezija. Ali kako to često biva, prva ljubav prijeđe u uspomene. U neurokirurškoj anesteziologiji bio je dugo, nekoliko desetljeća, i dočekao mirovinu. Onu administrativnu. U onu biološku nije otišao nikada. Uspravan, ravnog hoda i držanja, kako dolikuje nekome tko se ozbiljno bavio mačevanjem. Uspravan izvana i iznutra. Nutarnja uspravnost mu nije smetala da bude mudar u trenutcima kada bi mnogo anesteziologa reagiralo naglo i emotivno. Uspravan i pred velikim kirurškim imenima. Danas se toga sjećam sa sjetom i poštovanjem.

Podijelili smo vjerojatno najdužu neurokiruršku anesteziju. Dvadeset tri sata i petnaest minuta. Pacijentica je bila mlada žena s arteriovenskom malformacijom mozga. Ja od jutra do televizijskog *Dnevnika* oko 20 sati, Edo od tada do drugog jutra. Bolesnica je iz operacijske dvorane izvezena u sedam sati i petnaest minuta. Za petnaest minuta je ekstubirana. „Ajmo na kavu" – kaže Edo ujutro. Ne pitam kako je bilo. Tadašnja anestezija je uključivala kontinuiranu infuziju barbiturata. Netko drugi bi bolesnicu budio puno duže. Nakon kave se raziđosmo bez puno riječi. Nismo prepričavali, nismo objavili. Sretoh bolesnicu nakon nekoliko mjeseci u trgovini na Kvaternikovom trgu u Zagrebu. Šešir s velikim obodom prekrivao je njenu glavu i cijelu priču o najdužoj neurokirurškoj anesteziji.

Prim. dr. Edvard Peruško bio je jedan od osnivača Sekcije za anesteziologiju Zbora liječnika Hrvatske. Bio je uvijek aktivan u društvenim zbivanjima vezanim uz struku. Plesač, zapažene izdržljivosti. *Damen Freund*. S ponosom je isticao slovensku krv. Ipak, uvijek je ostajao u Hrvatskoj, i nakon čestih gostovanja u Nizozemskoj i drugim europskim zemljama. I kad su ga godine pritisnule i okolnosti se promijenile, ostao je ponosni rezervni oficir. U onoj vojsci. Vjerojatno jedini anesteziolog kojega su tijekom helikopterskog leta avioni jugovojske prisilno vratili u Zagreb. Letio je u Slavonski Brod radi premještaja teškog ranjenika. Mogao je Edo poslati i nekoga mlađega u transport – ali nije.

Bio je zadnji predsjednik cjelovitog JUARIL-a (Jugoslavenska anestezija, reanimacija i intenzivno liječenje), krovne anesteziološke institucije bivše države s nekoliko tisuća članova. Otišao je bez strasti i pompe s tog mjesta. Mirno. Kao sada u grob.

Nismo znali. Vijest se provukla neurokirurškom operacijom kao jutarnja proljetna magla. Vijest praćena nevjericom. Rijetki su još u operacijskom traktu koji ga poznaju kao živoga djelatnog anesteziologa. Nigdje nema njegove slike. Niti njegovoga malog muzeja povijesno važnih praktičnih anesteziooloških stvarčica ispod staklene površine jednoga nevelikog stola. Nema ga više. Ali, svaki put kada uzmem u ruku endotrahealni savitljivi žičani tubus, pomislim kako je metalna vodilica za taj tubus – njegov izum. Koji nikada nije patentirao.

Otišao je. Čvrst, jednostavan. Pamtit ćemo ga uspravnoga.

U Zagrebu, 21. travnja 2021.

Prof. dr. sc. Ante Sekulić

Ispravak | Erratum

Ispravak iz broja 3–4/2021

Poštovani čitatelji,

zbog pogrešnog navođenja imena i afilijacija autora u članku "Arteritis divovskih stanica" Liječ Vjesn 2021;143:130–138, u nastavku donosimo ispravan navod.

Ispričavamo se autorima.

Uredništvo

Arteritis divovskih stanica

Giant cell arteritis

Dijana Perković[1]✉, Simeon Grazio[2], Tatjana Kehler[3], Jadranka Morović-Vergles[4], Srđan Novak[5], Višnja Prus[6], Branimir Anić[7]

[1] Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Split
[2] Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[3] Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju i liječenje bolesti srca, pluća i reumatizma Thalassotherapia Opatija, Opatija
[4] Zavod za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava, Zagreb
[5] Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka, Rijeka
[6] Zavod za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek, Osijek
[7] Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb

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

Primljeno 21. rujna 2020., prihvaćeno 18. siječnja 2021.