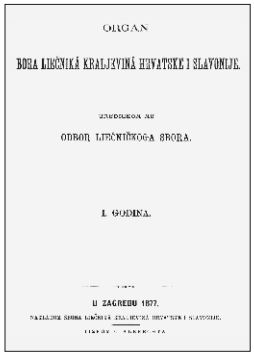
LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.

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



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

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

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

SAVJET

Predsjednik
Mladen Belicza

Tajnik
Miroslav Hromadko

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

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

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

Zagreb, 2022.

Opis

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

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

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

Tiskano u Hrvatskoj

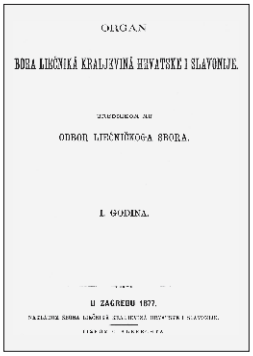
Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor.
Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 međunarodna licenca. Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju djela i dijele ih s drugima dokle god ističu vaše autorstvo, ali ih ni na koji način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

LIJEČNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

Founded 1877

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



UDK 61(061.231)=862=20

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

Liječnički vjesnik printed edition ISSN 0024-3477

Liječnički vjesnik online edition ISSN 1894-2177

Founder and Publisher
CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ

Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ

Secretary of the Editorial Board
Željko Ferenčić

Secretary of the Editorial Office
Draženka Kontek

Croatian Language Revision
Silvija Brkić Midžić

English Language Revision
Mirjana Marečić

Descriptors
Anamarija Laboš

Front Page
KONTRAST

Technical Board
Goran Vlahović

Typesetting
"Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Croatia

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

Web page
Alen Babacanli

Edition
1000 copies

ADVISORY BOARD

President
Mladen Belicza

Secretary
Miroslav Hromadko

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

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

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

Zagreb 2022

Description

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

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

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

Printed in Croatia

Author's. Published by: Croatian Medical Association.

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

SADRŽAJ / CONTENT

SMJERNICE / *GUIDELINES*

Zrinka Kruhonja Galić, Mirela Raos, Bojana Bošnjak, Slavica Dajak, Linda Caser, Jasna Bingulac-Popović, Ana Hećimović, Sandra Jagnjić, Vesna Đogić, Irena Jukić
Smjernice Hrvatskog društva za transfuzijsku medicinu za određivanje Rh(D) krvne grupe i primjenu *RhD* genotipizacije
Guidelines of the Croatian Society for Transfusion Medicine for determination of Rh (D) blood group and application of RhD *genotyping* 125

IZVORNI RAD / *ORIGINAL ARTICLE*

Maja Baretić, Sanja Seljan, Martina Matovinović, Darjan Ranilović, Kristijan Sedak
Dijagnoza debljine – kako reći istinu, a ne uvrijediti: presječno istraživanje korištenja nazivlja u zdravstvenom i svakodnevnom okruženju
Obesity diagnosis – how to tell the truth and not to hurt feelings; cross-sectional study exploring usage of terminology in healthcare and everyday surroundings 134

KLINIČKA ZAPAŽANJA / *CLINICAL OBSERVATION*

Mario Bilić, Juraj Lukinović, Ozren Vugrinec, Borna Miličić, Lana Kovač Bilić
Praćenje bolesnika s karcinomom grkljana nakon završetka liječenja
Follow-up of patients after treatment for laryngeal cancer 145

Ivana Bureš Valentić, Renata Curić Radivojević, Ivana Vukušić, Ozren Vugrinec, Filip Rubić
Selektivna disekcija vrata u adolescenta na uređaju za izvantjelesnu membransku oksigenaciju – uloga anesteziologa. Prikaz bolesnika uz pregled literature.
Selective neck dissection in adolescent on extracorporeal membrane oxygenation – the role of the anesthesiologist. Case report with review of the literature. 150

Ana Mijatović Karačić, Sanja Kusačić Kuna, Juraj Lukinović, Marina Šeronja Kuhar, Ivana Brnadić, Dražen Huić
Dezmoidni tumor u ležištu štitnjače: prikaz bolesnika
Desmoid fibromatosis in thyroid bed: a case report 157

PREGLED / *REVIEW*

Marin Prpić, Neva Purgar, Davor Kust, Petar Suton, Ana Fröbe
Dileme u radioterapiji/kemoterapiji bolesnika s metastazama u limfne čvorove na vratu tumora nepoznatoga primarnog sijela
Controversies in radiotherapy/chemotherapy in patients with neck lymph node metastases from an unknown primary tumor 163

ZDRAVSTVENA ZAŠTITA / *HEALTH CARE*

Ivona Horvat, Ines Bojanić, Sanja Mazić, Nadira Duraković, Radovan Vrhovac, Branka Golubić Ćepulić
Utjecaj pandemije COVID-19 na prikupljanje alogeničnih krvotvornih matičnih stanica
Impact of COVID-19 pandemic on collection of allogeneic hematopoietic stem cells 169

IZ HRVATSKE MEDICINSKE PROŠLOSTI / *FROM CROATIAN MEDICAL HISTORY*

Silvija Brkić Midžić, Stella Fatović-Ferenčić
Vizualni identitet *Liječničkog vjesnika* od osnutka 1877. godine do danas
Visual identity of Liječnički vjesnik *from its founding in 1877 to the present day* 173

PISMO UREDNIKU / *LETTER TO THE EDITOR*

Renata Tomašević, Suzana Ljubojević Hadžavdić
Kožne promjene u oboljelih od COVID-19
Cutaneous manifestations in patients with COVID-19 190

IN MEMORIAM / *OBITUARIES*

Mr. sc. Vesna Bosanac; Zlata Blažina; Ivan Juričevski 192

PRIKAZ PRIRUČNIKA / *MANUAL REVIEW* 161

VIJEST / *NEWS* 156, 172

UPUTE AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

O ČASOPISU

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

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

PREDAJA RADA / OBJAVA RUKOPISA

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

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

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

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

ABOUT THE JOURNAL

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

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

PAPER SUBMISSION / MANUSCRIPT PUBLICATION

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

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

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

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

Manuscripts submitted without the above attachments will not be considered.

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

AUTHORSHIP

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

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

PLAGIRANJE I POVLAČENJE RADA

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

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

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

KATEGORIZACIJA, FORMAT I OPSEG RADOVA

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

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

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

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

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

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

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

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

Ispravak *(Erratum):* omogućuje korekciju pogrješaka koje su se pojavile kod pisanja, printanja ili u procesu publikacije članaka. Šalje se na adresu: *Liječnički vjesnik*, Uredništvo, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb ili elektroničkom poštom na: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr

PRIPREMA RADA / RUKOPISA

Rukopis mora imati ovaj sadržaj:

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

2. ***Sažetak i ključne riječi***

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

U sažetku valja naglasiti nove i važne aspekte studije ili opservacije. Ispod sažetka autori trebaju navesti četiri do šest ključnih riječi ili kratkih pojmova na hrvatskom i engleskom jeziku koji će pomoći pri indeksiranju članka i mogu se objaviti uz sažetak. Za

PLAGIARISM AND RETRACTION OF PAPERS

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

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

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

CATEGORIZATION, FORMATTING AND WORD LIMIT FOR PAPERS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ARTICLE / MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscript should include:

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

2. ***Abstract and Keywords***

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

New and important aspects of the study or observation should be emphasized in the abstract. Below should be given four to six keywords or short terms in Croatian and in English, to assist 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 con-

ključne riječi treba se koristiti pojmovima iz popisa *Medical Subject Headings* (MeSH) Indexa Medicusa. Općenite, pluralne i mnogostruke koncepte (primjerice uz uporabu „i", „ili") treba izbjegavati. Sažetak ne smije sadržavati navode referencija.

3. ***Uvod***

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

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

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

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

5. ***Rezultati***

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

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

6. ***Rasprava***

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

7. ***Zaključci***

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

8. ***Statistička obrada***

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

9. ***Etika i etički standardi***

U radovima koji se bave istraživanjima na ljudima jasno treba navesti da su postupci provedeni sukladno etičkim standardima institucijskog ili regionalnog odbora odgovornog za izvođenje istraživanja na ljudima te u skladu s Helsinškom deklaracijom iz 2000. godine, revidiranom 2002. i 2004. 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.

cepts (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

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

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

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

13. ***Slike***

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

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

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

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

14. ***Popis literature***

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

be used at the first mention unless the abbreviation is a standard unit of measurement. Abbreviations should be avoided in the manuscript title.

11. ***Symbols***

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

12. ***Tables***

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

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

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

13. ***Figures***

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

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

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

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

14. ***References***

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

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]. 102(6):[oko 3 str.]. Dostupno na: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm. Pristupljeno 12. 8. 2002.

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

16. ***Zahvala***

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

PROCES OCJENE RADA

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

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

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

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

Citing references – examples:

Journal article

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

Journal supplement

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

Books and monographs

Individual author(s)

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

Editor

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

Chapter in a book

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

Article on the Internet

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

15. ***Letter of submission***

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

16. ***Acknowledgements***

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

REVIEW PROCESS

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

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

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

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

Liječ Vjesn 2022;144:125–133
https://doi.org/10.26800/LV-144-5-6-1

Smjernice | Guidelines

Smjernice Hrvatskog društva za transfuzijsku medicinu za određivanje Rh(D) krvne grupe i primjenu *RhD* genotipizacije

Guidelines of the Croatian Society for Transfusion Medicine for determination of Rh (D) blood group and application of *RhD* genotyping

Zrinka Kruhonja Galić[1]✉, Mirela Raos[2], Bojana Bošnjak[3], Slavica Dajak[4], Linda Caser[5], Jasna Bingulac-Popović[6], Ana Hećimović[7], Sandra Jagnjić[1], Vesna Đogić[6], Irena Jukić[8]

[1] Odjel za eritrocitnu dijagnostiku, Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Zagreb
[2] Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju, Klinički bolnički centar Zagreb
[3] Klinički zavod za transfuzijsku medicinu, Klinički bolnički centar Osijek
[4] Zavod za transfuzijsku medicinu, Klinički bolnički centar Split
[5] Klinički zavod za transfuzijsku medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka
[6] Odjel za molekularnu dijagnostiku, Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Zagreb
[7] Odjel za proizvodnju testnih reagencija, Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Zagreb
[8] Medicinski odjel, Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Zagreb

Deskriptori
ODREĐIVANJE KRVNE GRUPE – metode;
Rh-Hr SUSTAV KRVNIH GRUPA – genetika, imunologija;
GENOTIP; GENSKE VARIJACIJE; GENOTIPIZACIJA;
SEROLOŠKI TESTOVI – metode;
NEPODUDARNOST KRVNIH GRUPA – prevencija;
PRENATALNA DIJAGNOSTIKA – metode;
HEMOLITIČKA BOLEST FETUSA – prevencija;
Rh IZOIMUNIZACIJA – prevencija;
Rh IMUNOGLOBULIN – terapijska uporaba;
SMJERNICE; HRVATSKA

SAŽETAK. Radna skupina Hrvatskog društva za transfuzijsku medicinu pripremila je smjernice za određivanje Rh(D) krvne grupe i primjenu *RhD* genotipizacije. U smjernicama je opisan klinički značaj antigena D, povijest i ograničenja serološkog testiranja antigena D te mogućnosti *RhD* genotipizacije. Cilj smjernica bio je objava novih postupnika serološkog određivanja Rh(D) krvne grupe bolesnicima, trudnicama i novorođenčadi s uputama za specijaliste transfuzijske medicine u hitnom i redovnom radu te tumačenjima nalaza namijenjenim ginekolozima, pedijatrima, neonatolozima, anesteziolozima, internistima, liječnicima obiteljske medicine te svim liječnicima koji se u svom radu susreću s bolesnicima koji primaju krvne pripravke i donose odluku o primjeni RhIG imunoprofilakse. Kao rezultat provođenja smjernica predviđeno je praćenje i periodično izvještavanje u slučaju sumnje na RhD imunizaciju kod osoba nositelja D-varijante. Tijekom trudnoće postoji i mogućnost neinvazivnog određivanja prijenatalnog fetalnog *RhD* genotipa iz majčine plazme iza 16. tjedna gestacije, kao važnog alata u procjeni rizika razvoja hemolitičke bolesti fetusa i novorođenčeta. Radi lakšeg snalaženja navedene su vrste spremnika za uzorkovanje krvi i potrebna količina uzoraka. Navedena pretraga dostupna je u Hrvatskom zavodu za transfuzijsku medicinu na zahtjev ginekologa, a preporučuje se prvenstveno RhD imuniziranim trudnicama te u slučaju donošenja odluke o ranoj prijenatalnoj anti-D imunoprofilaksi i svim Rh(D) negativnim neimuniziranim trudnicama.

Descriptors
BLOOD GROUPING AND CROSSMATCHING – methods;
Rh-Hr BLOOD-GROUP SYSTEM – genetics, immunology;
GENOTYPE; GENETIC VARIATION;
GENOTYPING TECHNIQUES;
SEROLOGIC TESTS – metode; BLOOD GROUP INCOMPATIBILITY – prevention and control;
PRENATAL DIAGNOSIS – methods;
ERYTHROBLASTOSIS, FETAL – prevention and control;
Rh ISOIMMUNIZATION – prevention and control;
Rho(D) IMMUNE GLOBULIN – therapeutic use;
PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SUMMARY. The working group of the Croatian Society for Transfusion Medicine has prepared guidelines for the determination of Rh (D) blood group and the application of RhD genotyping. The guidelines describe clinical significance of D antigen, history and limitations of serological testing for D antigen, and possibility of RhD genotyping. The aim of the guidelines is to publish new procedures for serological determination of Rh (D) blood groups in patients, pregnant women and newborns with instructions for transfusion medicine specialists in emergency and regular work, and interpretations of findings for gynecologists, pediatricians, neonatologists, anesthesiologists, internists, and physicians who in their work meet patients who receive blood products and decide on the use of RhIG immunoprophylaxis. As a result of implementation of the guidelines, monitoring and periodic reporting in case of suspicion of RhD immunization in a person carrying the D variant is envisaged. During pregnancy there is a possibility of non-invasive determination of prenatal fetal RhD genotype from maternal plasma after the 16th week of gestation, as an important tool in assessing the risk of developing hemolytic disease of the fetus and newborn. For ease of reference, the types of blood sampling containers and the required quantity of samples are listed. This test is available at the Croatian Institute of Transfusion Medicine at the request of a gynecologist and is recommended primarily to RhD immunized pregnant women, and in case of decisions on early prenatal anti-D immunoprophylaxis for all Rh (D) negative non-immunized pregnant women.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Zrinka Kruhonja Galić, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-8786-5610
Odjel za eritrocitnu dijagnostiku, Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Petrova 3, 10000 Zagreb,
e-pošta: zrinka.kruhonja.galic@hztm.hr

Primljeno 22. listopada 2021., prihvaćeno 25. veljače 2022.

Antigen D smatra se jednim od najvažnijih eritrocitnih antigena jer je vrlo imunogen za osobe koje su D-negativne. Aloimunizacija na antigen D opaža se u 90% D-negativnih primatelja koji prime D-pozitivnu krv te u 1 od 6 D-negativnih trudnoća s D-pozitivnom novorođenčadi, ukoliko nije primijenjen Rh imunoglobulin (RhIG).[1](2–3b) Anti-D protutijelo uzrokuje odgođenu hemolitičku transfuzijsku reakciju, a posebno je istaknuto u hemolitičkoj bolesti fetusa i novorođenčeta (HBFN). Stoga je određivanje antigena D i odabir D-podudarne krvi važan dio transfuzijske medicine.

Iako se određivanjem antigena D najčešće dobije jasno pozitivan, odnosno negativan rezultat, smetnje testiranja postoje u vrlo malog broja ljudi koji izražavaju D-varijante. Budući da su pojedine D-varijante klinički značajne, donošenje odluke o transfuzijskom liječenju ili o primjeni RhIG kod osoba s D-varijantom vrlo je složeno. Prije uvođenja molekularne dijagnostike, smetnje određivanja antigena D zaključivale bi se proglašavajući bolesnike i trudnice D-negativnima. Međutim, takav pristup uzrokovao je povećanu potrošnju dragocjenih zaliha D-negativne krvi i nepotrebno izlaganje žena RhIG. Novije spoznaje o D-varijantama i mogućnosti molekularne dijagnostike omogućuju kategorizaciju D-varijanti i drugačiji pristup u transfuzijskom liječenju i primjeni RhIG kod osoba s D-varijantom.

Antigen D pripada Rh sustavu, koji danas uključuje 55 antigena i jedan je od najpolimorfinijih sustava krvnih grupa. Rh proteini nose Rh antigene, ali su izraženi na eritrocitnoj membrani samo ukoliko je prisutan i RhAG protein. RhD protein izražava antigen D, dok RhCcEe protein nosi antigene C/c i E/e. Polipeptidi D i CE imaju po 12 transmembranskih domena, a sastoje se od 417 aminokiselina koje se razlikuju u svega 36 aminokiselina. Antigen D zastupljen je u 85% ispitanika bijele populacije, u 95% ispitanika iz Afrike i u >99,5% ispitanika iz istočne Azije.[2] (2a)

Kloniranjem i sekvenciranjem gena definirana je molekularna osnova Rh sustava. Opisani su različiti genetski mehanizmi koji doprinose varijacijama antigena D, kao što su delecije, insercije, konverzije i mutacije gena. Molekularnu osnovu D-varijanti istraživali su Wagner i suradnici.[3] (2–3) Geni *RH* (*RHD, RHCE)* smješteni na 1. kromosomu koji kodiraju antigene D i CcEe su krajnje homologni jer su nastali duplikacijom, dok je gen koji kodira RhAG smješten na 6. kromosomu 40% homologan *RH* genima. Geni *RH* i gen *RHAG* sadrže po 10 egzona.

Za razliku od parcijalnih D-varijanti koje su većinom rezultat hibridnog gena u kojem je genskom konverzijom dio polipeptida RhD zamijenjen dijelom polipeptida RhCE u regijama izloženim na vanjskoj površini eritrocita, slabe D-varijante uglavnom proizlaze iz točkastih mutacija gena s promjenom jedne aminokiseline u transmembranskim i citosolnim regijama RhD polipeptida. Do danas je poznato >200 D varijanti.[4] (2a,b)

Tijekom vremena, mijenjali su se nazivi za serološki slabo izražen antigen D. Izraz „D^{u}", koji danas više nije u uporabi, se koristio za one antigene D koji su bili negativni u direktnoj aglutinaciji i pozitivni u indirektnom antiglobulinskom testu (IAT). Stariji nazivi „D-kategorija" i „mozaični D" također se više ne koriste, a novije izraze „parcijalni D", „slabi D" i „DEL" danas zovemo zajedničkim imenom „D-varijante".[5]

Učestalost D-varijante u bijeloj rasi je oko 0,2% do 1%.[6] Slabi D tip 1, 2 i 3 najčešće su D-varijante, s učestalosti oko 93% u bijeloj populaciji.[3] Klinički najznačajnija D-varijanta u bijeloj populaciji jest parcijalni antigen DVI koji je zastupljen u 0,02% ispitanika.[7] Učestalost D-varijanti je znatno veća u osoba afričkog podrijetla u odnosu na bijelu populaciju ili azijate. (2b)

Osobe nositelji D-varijante mogu stvoriti protutijelo anti-D ukoliko su bile izložene riziku imunizacije tijekom transfuzije, trudnoće ili transplantacije organa. Najčešći slabi D-tipovi 1, 2, 3 nisu povezani s RhD imunizacijom, što nije slučaj s drugim tipovima npr. 4,2 i 15.[6] Svi parcijalni D su rizični za RhD imunizaciju. Parcijalni DVI je najčešća D-varijanta u bijeloj populaciji povezana s RhD imunizacijom.[2] (2a) Objavljena je teška HBFN kod D-pozitivnog novorođenčeta DVI majke s anti-D.[8] U osoba afričkog podrijetla najčešće D-varijante koje su povezane s RhD imunizacijom jesu DIIIa i DAR.[2] Mnoge D-varijante su vrlo rijetke pa ne postoje podatci o RhD imunizaciji kod njihovih nositelja.

Razvoj smjernica

Pokušaji izrade smjernica u Republici Hrvatskoj za određivanje antigena D u bolesnika i trudnica sežu unatrag desetak godina, kada su u *Transfuziološkom vjesniku* objavljeni prvi algoritmi serološkog određivanja antigena D.[9] I dok su smjernice za određivanje antigena D za dobrovoljne darivatelje krvi jasne i jednoznačne, to nije slučaj sa smjernicama za određivanje antigena D u bolesnika i trudnica. U svijetu je tijekom proteklih dvadesetak godina objavljeno niz radova o određivanju antigena D. Do danas nisu izrađene jedinstvene smjernice, što je i logično zbog velikih populacijskih razlika, iako se stavovi svjetskih stručnjaka u tom području značajno približavaju.[10,11]

U proljeće 2018. godine pojavila se inicijativa Hrvatskog društva za transfuzijsku medicinu (HDTM) za održavanjem tečaja u cilju ujednačenog određivanja antigena D. Angažirani su stručnjaci u navedenom području iz Republike Hrvatske, koji su činili Radnu skupinu za donošenje smjernica. Do jeseni su proučili najnoviju literaturu te prikupili i analizirali višego-

dišnje rezultate rada u svojim transfuzijskim centrima/odjelima. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta.

Na tečaju *RhD – izrada novih smjernica testiranja bolesnika i trudnica* i okruglom stolu održanom u Hrvatskom zavodu za transfuzijsku medicinu (HZTM) 9. studenog 2018. predložene su smjernice. Na telekonferenciji održanoj 24. siječnja 2019. i sastancima Radne skupine održanim 10. svibnja i 5. srpnja 2019. usuglašeni su stavovi stručnjaka za ovo područje i donesene su ove smjernice.

Kliničke smjernice HDTM namijenjene su prvenstveno specijalistima transfuzijske medicine, ginekolozima, pedijatrima, neonatolozima, anesteziolozima, internistima, liječnicima obiteljske medicine te svim liječnicima koji se u svom radu susreću s bolesnicima koji primaju krvne pripravke i donose odluku o primjeni imunoprofilakse RhIG. Pri izradi ovih smjernica Radna skupina se koristila sustavom GRADE (engl. *Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*) međunarodne skupine stručnjaka za donošenje smjernica utemeljenih na dokazima, koji uz snagu preporuke prikazuje i razinu dokaza.[12]

Povijest i ograničenja serološkog testiranja antigena D

Otkada su Kohler i Mildstein 1975. patentirali i razvili tehnologiju proizvodnje monoklonskih protutijela i za to zasluženo nagrađeni Nobelovom i Landsteinerovom nagradom, nekoliko skupina znanstvenika pokušalo je proizvesti monoklonska protutijela koja bi se koristila u području serologije krvnih grupa. Prva saznanja o tome prikazana su na Prvom simpoziju o monoklonskim protutijelima specifičnim za krvnu grupu (*1st Symposium of blood group specific monoclonal antibodies*) 1982. u Cambridgeu i kasnije na Prvoj međunarodnoj radionici (*1st International workshop*) 1987. u Parizu. Proizvodnja mišjih monoklonskih protutijela bila je vrlo uspješna, pogotovo za sustav krvnih grupa ABO i MN. Međutim, proizvodnja monoklonskih reagensa za antigen D je kasnila. Razlog tomu je proizvodni proces, koji je, zbog kompleksnosti antigena D, puno složeniji u odnosu na proces proizvodnje monoklonskih protutijela ABO. Dok su se za antigene ABO i MN koristili mišji hibridomi, za antigen D bilo je nužno transformirati humane limfocite B u stabilne stanične linije. Prvi monoklonski reagensi za određivanje antigena D prikazani su na Drugoj međunarodnoj radionici (*2nd International workshop*) u Lundu 1990. godine.[13]

Do pojave monoklonskih protutijela, u dijagnostici antigena D koristila su se poliklonska protutijela. Budući da su poliklonska protutijela imunoglobulini IgG razreda, za potrebe direktne aglutinacijske metode reagensi su se pripremali u visokoproteinskom mediju (22–30% albumin), a radi boljeg aviditeta dodavali su se potencijatori (metilceluloza, polivinilpirolidon (PVP), polibren, dekstran, fikol). Serum za proizvodnju poliklonskih reagensa s protutijelima anti-D dobivao se od imuniziranih trudnica ili putem imunizacije D-negativnih osoba s D-pozitivnim eritrocitima podudarnim u svim ostalim klinički značajnim antigenima. Nedostatci takvog načina dobivanja reagensa bili su ograničeni izvori, pitanje etičnosti, nekonzistentnost serija te potencijalna infektivnost, a korištenje visokoproteinskog medija rezultiralo je češćim lažno pozitivnim rezultatima, što zbog serumskih čimbenika, odnosno obloženosti eritrocita te zbog *rouleaux* fenomena uslijed duže inkubacije i evaporacije.

U odnosu na njih, prednost monoklonskih reagensa jest dostupnost u velikim količinama, neovisnost o izvoru, humaniji i etičniji pristup, prihvatljiva cijena, konzistentnost i stabilnost serija, reproducibilnost rezultata, jača reaktivnost u odnosu na poliklonske reagense te preciznost. Preciznost je uvjetovana uskom specifičnošću koja podrazumijeva vezivanje protutijela, koja su nastala iz jedinstvenog staničnog klona, za dio antigena kojeg nazivamo epitop. Svaki pojedini klon veže se isključivo na određeni i uvijek isti epitop. Monoklonska protutijela razreda IgM, kao i kemijski modificirana monoklonska protutijela razreda IgG, pripremaju se u niskoproteinskim medijima, što doprinosi rijetkim pojavama lažno pozitivnih rezultata. Zbog svojih su karakteristika monoklonski reagensi vrlo brzo u praksi zamijenili do tada korištene poliklonske reagense.[14] (2a,b)

Međutim, uvođenjem monoklonskih reagensa u određivanju antigena D javljaju se problemi u interpretaciji rezultata. Upravo uska specifičnost, karakteristična za monoklonske reagense, može uzrokovati razliku rezultata kod određivanja antigena D s malim brojem antigenih mjesta i promijenjenim epitopima. Kvantitativne i kvalitativne razlike antigena D sve više dolaze do izražaja. Javljaju se razlike rezultata u odnosu na poliklonske reagense, ali i unutar monoklonskih reagensa različitih staničnih linija ili istih staničnih linija, ali različitih faktora dilucije i/ili primijenjenih serooloških tehnika.[14]

Područje sive zone obuhvaća do 1% nejasnih rezultata. Nejasnoće se javljaju u smislu definiranja pozitivnog ili negativnog rezultata, odnosno procjene imunogenosti pojedinih D-varijanti i mogućnosti razvoja RhD aloimunizacije.[14]

Serološko određivanje Rh(D) krvne grupe (2,A)

Bolesnicima i trudnicama antigen D se određuje monoklonskim reagensima koji ne smiju otkrivati DVI-varijantu (anti-DVI-) direktnom aglutinacijskom metodom na sobnoj temperaturi.[9,10,11,15,16] Važno je na-

glasiti da se trudnicama i bolesnicima antigen D ne određuje metodom indirektnog antiglobulinskog testa (IAT), jer se na taj način želi izbjeći rizik da se uzorak s DVI+ kao i uzorak koji je DAT (direktni antiglobulinski test) pozitivan, a D-negativan, pogrešno interpretira kao D-pozitivan.[5,10,15,16]

Za određivanje krvne grupe ABO i Rh(D) poželjno je koristiti potpuno automatizirani sustav radi smanjenja rizika pogrešne interpretacije rezultata ili pogrešaka u prepisivanju rezultata. Serološko određivanje antigena D na potpuno automatiziranim sustavima dozvoljeno je s jednim monoklonskim IgM anti-DVI-reagensom. Svaki imunohematološki laboratorij, u skladu s uputama proizvođača reagensa i temeljem vlastite procjene rizika, donosi odluku o odabiru anti-DVI-monoklonskog reagensa i donosi odluku o definiranju granične vrijednosti (engl. *cut-off*). To većinom znači da se uzorci koji pokazuju jačinu aglutinacije >2+ u mikroaglutinacijskoj metodi ili >1+ metodom u epruveti proglašavaju Rh(D)-pozitivnim. S uzorcima koji pokazuju aglutinaciju 2+ ili slabiju u mikroaglutinacijskoj metodi, ili aglutinaciju 1+ ili slabiju metodom u epruveti, treba postupiti prema postupnicima. U odsutnosti potpuno automatiziranog sustava svaki uzorak se mora testirati u duplikatu i to s istim reagensom ili s dva različita monoklonska IgM anti-DVI-reagensa, sličnog afiniteta, radi smanjenja dvojbenih rezultata u otkrivanju D-varijanti. Ovakav način rada nužan je zbog smanjenja rizika unakrsne kontaminacije reagensa i proceduralne pogreške kada se radi ručno.[10]

U slučaju jasno negativnog i jasno pozitivnog rezultata nije potrebno daljnje testiranje. Uzorke s inicijalno dvojbenim rezultatima poželjno je uputiti na *RhD* genotipizaciju.[10,11] To su uzorci sa serološki slabim reakcijama, s neidentičnim rezultatima različitih anti-D-reagensa, kao i uzorci čiji se rezultati razlikuju u odnosu na prethodne rezultate.

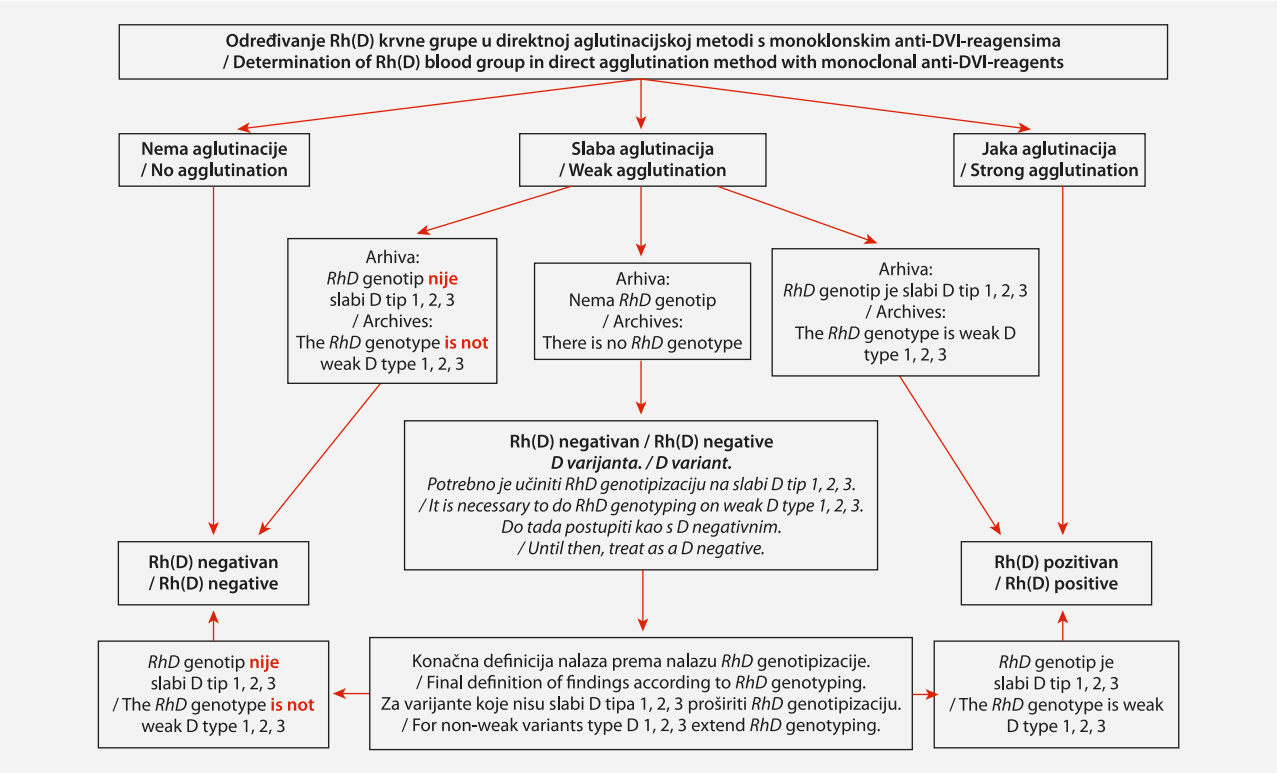
RHD genotipizacija

Molekularno određivanje genotipova sustava krvnih grupa postalo je moguće nakon kloniranja i sekvenciranja gena koji kodiraju 38 sustava krvnih grupa za koje su poznati svi klinički važni genetički polimorfizmi. Svaki sustav krvnih grupa određuje jedan gen ili skupina povezanih homolognih gena u genskom lokusu. Većina polimorfizama krvnih grupa rezultat je SNP-ova (engl. *single nucleotide polymorphism*) koji dovode do aminokiselinskih zamjena u enzimu glikozil transferazi ili u domenama membranskih proteina eritrocita.[4]

RhD genotipizacija pomaže rješavanju dvojbenih rezultata serološkog određivanja antigena D te se sve više koristi u većini zapadnih zemalja kako bi se odredio RhD status bolesnika za transfuzijsko liječenje. Najveća dijagnostička vrijednost određivanja D-varijanti postiže se kombinacijom imunohematološkog serološkog i molekularnog testiranja. *RhD* genotipizacija je korisna za 0,5–4% bolesnika koji imaju promjene u genu *RhD*, a prevalencija D-varijanti i aleli se razlikuju ovisno o etničkim skupinama.[17,18] *RhD* genotipizacija omogućava određivanje najčešćih D-varijanti, koje bitno utječu na transfuzijsko liječenje i prema radu Đogić i sur. iz 2011. obuhvaćaju >85% D-varijanti u našoj populaciji,[19] a to su slabi D-tipovi 1, 2 i 3. Osobe koje su nositelji slabih D-tipova 1,2,3 tretiraju se kao D-pozitivne i kao primatelji krvi transfundiraju se s D-pozitivnim krvnim pripravcima.[19,25–28] Isto tako, trudnice nositelji slabih D-tipova 1, 2 i 3 ne trebaju dobiti RhIG.[5,10,11,15,16] (2b,B)

Postupnici određivanja Rh(D) krvne grupe

Temeljni dijagnostički postupak u određivanju Rh(D) krvne grupe jest serološki postupak koji se radi određivanjem antigena D u direktnoj aglutinacijskoj metodi s monoklonskim anti-DVI-reagensima. Ako u testiranom uzorku nema aglutinacije krvna grupa se proglašava Rh(D) negativnom, a ako je prisutna jaka aglutinacija krvna grupa se proglašava Rh(D) pozitivnom. U rješavanju serološki dvojbenih rezultata treba koristiti *RhD* genotipizaciju. Ukoliko je potrebno provesti transfuzijsko liječenje ili RhIG imunoprofilaksu prije završetka nalaza *RhD* genotipizacije, treba postupiti na slijedeći način. Za žene generativne dobi i osobe kod kojih očekujemo dugotrajno ili ponavljano transfuzijsko liječenje: „Rh(D) negativan", a u napomenu: „D-varijanta. *Potrebno* je učiniti *RhD* genotipizaciju na slabi D-tip 1, 2, 3. Do tada postupiti kao s D-negativnim." (slika 1). Za ostale: „Rh(D) pozitivan", a u napomenu: „D-varijanta. *Poželjno* je učiniti RhD genotipizaciju na slabi D-tip 1, 2, 3. Može se transfundirati D-pozitivnim krvnim pripravcima." (slika 2). Za novorođenčad: a) kada se Rh(D) krvna grupa novorođenčetu određuje zbog transfuzijskog liječenja novorođenčeta, određuje se samo direktnom aglutinacijskom metodom prema postupniku 1 (slika 1). Oprez: Ukoliko se radi o RhD imuniziranoj majci krvni pripravak za novorođenče mora biti podudaran s majčinim protutijelima; b) kada se Rh(D) krvna grupa novorođenčetu određuje zbog odluke o davanju RhIG profilakse Rh(D) negativnoj rodilji (slika 3), određuje se metodom direktne aglutinacije, a svakom RhD negativnom novorođenčetu mora se učiniti i pretraživanje na slabe D-varijante indirektnom metodom (u IAT-u) s anti-D-reagensom koji sadrži razred IgG.[10] (2–3,A) U slučaju pozitivnog rezultata indirektne aglutinacije na nalaz pisati: „Rh(D) negativan", a u napomenu: „Serološki slaba D-varijanta. Majka treba primiti hiperimuni anti-D-gamaglobulin", a u slučaju



Slika 1. Postupnik 1 – Određivanje Rh(D) krvne grupe kod žena generativne dobi i osoba kod kojih se očekuje dugotrajno ili ponavljano transfuzijsko liječenje

Figure 1. Algorithm 1 – Determination of Rh (D) blood group in women of childbearing age and persons in whom long-term or repeated transfusion treatment is expected

pozitivne Rh kontrole „Moguća serološki slaba D-varijanta. Majka treba primiti hiperimuni anti-D-gamaglobulin." Ograničenje testiranja u slučaju hemolitičke bolesti fetusa i novorođenčeta: potreban je oprez u određivanju antigena D novorođenčetu RhD imunizirane majke jer može doći do tzv. blokirajućeg fenomena (jako pozitivan DAT) u kojem majčina anti-D-protutijela oblažu eritrocite novorođenčeta i onemogućuju vezanje protutijela iz monoklonskog anti-D-reagensa, što dovodi do krive interpretacije nalaza (kao lažno negativan). Također, potreban je oprez i ukoliko je fetus liječen intrauterinim transfuzijama jer krvna grupa tada odražava krvnu grupu doze krvi.

Po završetku *RhD* genotipizacije definira se konačan nalaz Rh(D) krvne grupe.[11,16] U slučaju da se *RhD* genotipizacijom ne odrede slabi D-tip 1,2,3: prema uputi specijaliste transfuzijske medicine može se napraviti kompletna *RhD* genotipizacija (ostali klinički važni slabi D-tipovi i parcijalni D). Pri tome treba naglasiti da dostupni molekularni testovi ne obuhvaćaju sve poznate D-varijante i da su populacijski koncipirani te da u slučaju negativnog nalaza D-varijanti to uvijek ne isključuje prisutnost neke D-varijante koju test ne razlučuje ili se radi o posve novoj, koja još nije u bazi podataka. (2,A)

Upis rezultata u računalni program e-Delphyn

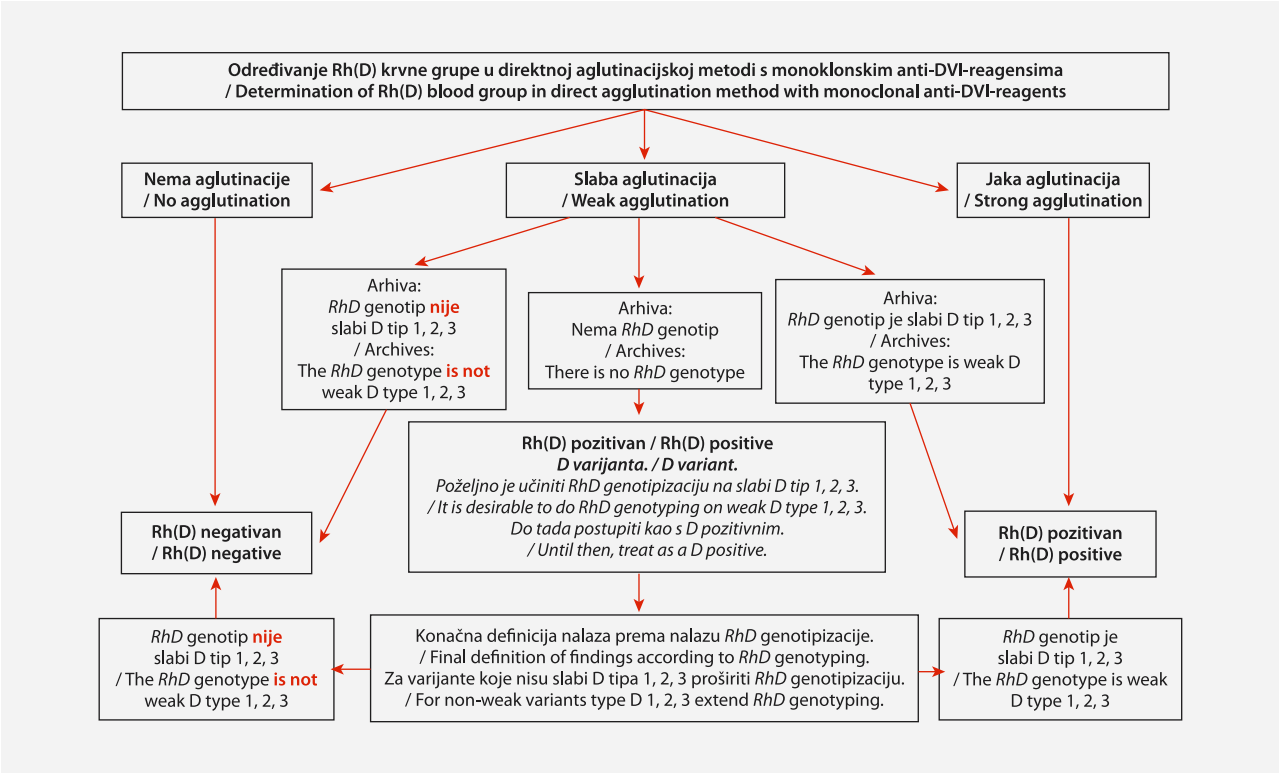
Za bolesnike i trudnice upućene na *RhD* genotipizaciju:

I. U slučaju hitnosti izdaje se nalaz krvne grupe prema postupniku 1 (slika 1) ili postupniku 2 (slika 2):

- po završetku *RhD* genotipizacije, ustanova koja provodi *RHD* genotipizaciju nalaz *RhD* genotipa upisuje u *e-Delphyn*, u Medicinsku napomenu i u Upozorenja (kako bi nalaz svima u sustavu bio dostupan), a pisani nalaz šalje transfuzijskoj službi naručitelja;
- temeljem nalaza *RhD* genotipa, transfuziolog iz laboratorija koji je uzorak uputio na *RhD* genotipizaciju uklanja validaciju s nalaza krvne grupe i u *Napomenu za uzorak* upisuje datum izmjene nalaza i jedno od niže navedenih *tumačenja*; u slučaju razlike rezultata *RhD* genotipa u odnosu na prethodno izdani nalaz potrebno je učiniti korekciju preko uslužnih alata u računalnoj aplikaciji *e-Delphyn*.

II. U slučaju da se može pričekati s izdavanjem nalaza krvne grupe, isti se definira tek po završetku *RhD* genotipizacije:

- nalaz *RhD* genotipa upisuje u *e-Delphyn*, u Medicinsku napomenu i u Upozorenja ustanova koja



Slika 2. Postupnik 2 – Određivanje Rh(D) krvne grupe kod svih ostalih bolesnika
Figure 2. Algorithm 2 – Determination of Rh (D) blood group in all other patients

radi *RhD* genotipizaciju, a pisani nalaz šalje transfuzijskoj službi naručitelja;
- temeljem nalaza *RhD* genotipa, transfuziolog iz laboratorija koji je uzorak uputio na *RhD* genotipizaciju upisuje jedno od niže navedenih *tumačenja.*

Tumačenja po završetku RHD *genotipizacije*

a) za *RhD* genotip slabi D-tip 1, 2 ili 3:

„Rh(D) pozitivan", a u napomenu npr.: „D-varijanta – slabi D-tip 1. Osobe nositelji ove D-varijante ne razvijaju RhD imunizaciju i proglašavaju se Rh(D) pozitivnim te se transfundiraju Rh(D) pozitivnim krvnim pripravcima, a trudnice ne zahtijevaju primjenu hiperimunog anti-D gamaglobulina."

b) ako nije dokazan *RhD* genotip slabi D-tip 1, 2 ili 3; dokazan je slabi D-tip za koji se zna da može razviti RhD imunizaciju ili to nije poznato; ili je dokazan parcijalni D.

„Rh(D) negativan", a u napomenu: „D-varijanta. Osobe nositelji ove D-varijante mogu razviti RhD imunizaciju i proglašavaju se Rh(D) negativnim te se transfundiraju Rh(D) negativnim krvnim pripravcima, a trudnice trebaju primiti hiperimuni anti-D-gamaglobulin."

RhD imunizacije kod osoba s D-varijantom

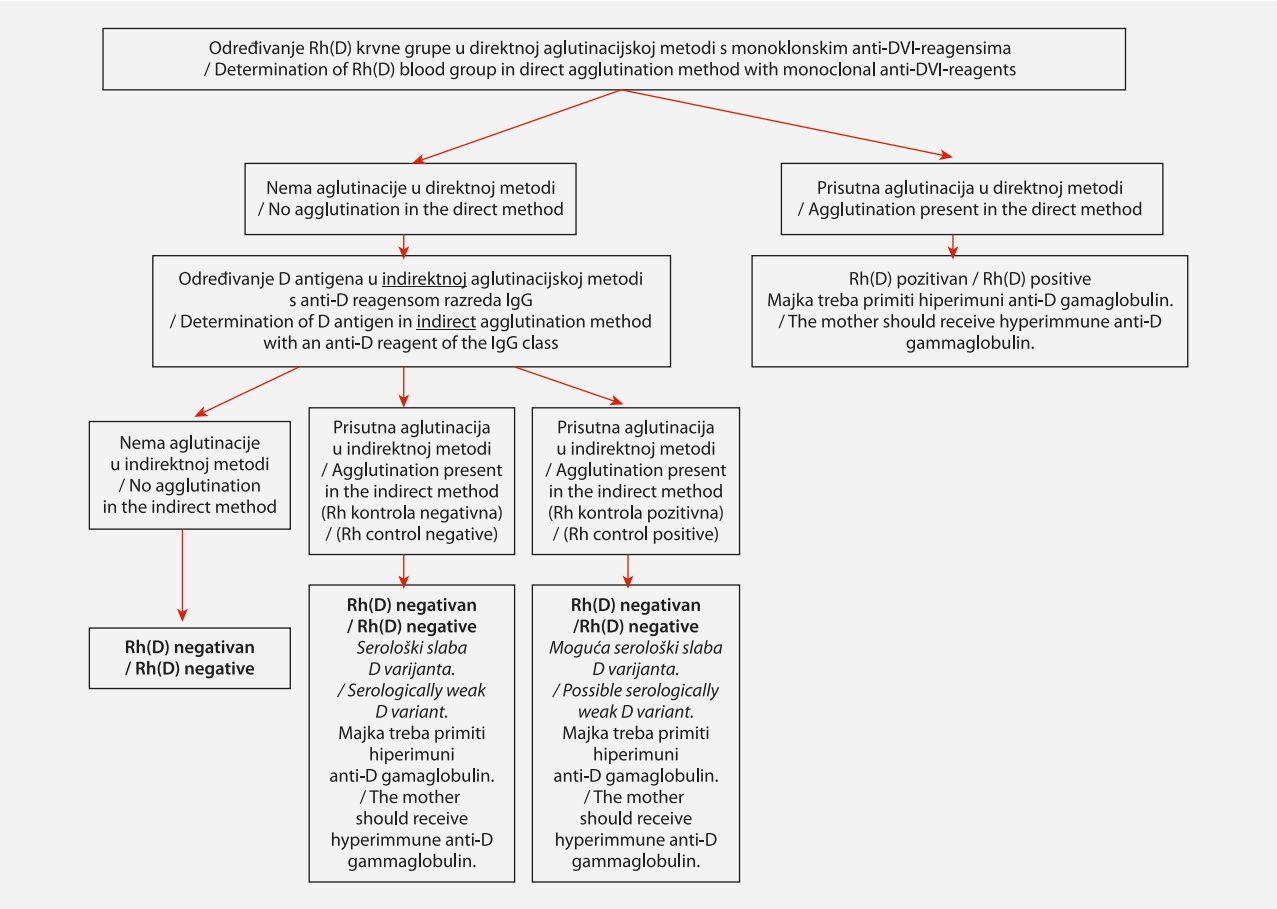
Kod sumnje da se radi o D-varijanti s RhD imunizacijom, potrebno je napraviti *RhD* genotipizaciju. Kako bismo isključili reaktivnost zbog antieritrocitnih autoprotutijela (autoanti-LW, autoanti-D), kod pozitivnog DAT-a, potrebno je i dodatno testiranje koje uključuje autoadsorpciju i eluciju protutijela.

Potvrđenu RhD imunizaciju kod osoba s D-varijantom treba prijaviti u HZTM, Referentni centar za transfuzijsku medicinu Ministarstva zdravstva u RH. Takvo centralno prikupljanje podataka o RhD imunizacijama kod nositelja D-varijanti omogućit će uvid o njihovoj učestalosti i značajnosti.

Podatci o RhD imunizacijama kod D-varijanti bit će prikazani u *Transfuziološkom vjesniku* jednom godišnje.

Fetalna *RhD* genotipizacija

Kod Rh(D) negativnih trudnica, vodeći uzrok HBFN-a je nepodudarnost Rh(D) krvne grupe između majke i fetusa, pri čemu dolazi do imunizacije majke i prijelaza majčinih anti-D-protutijela kroz posteljicu.[20] Dokazano je da se fetalna genomska cffDNA koja potječe iz trofoblasta fetusa već nakon 4 tjedna gestacije nalazi u majčinoj plazmi (3%) i njen udio raste do 6% pred porod, nakon čega se uklanja iz maj-



Slika 3. Postupnik 3 – Određivanje Rh(D) krvne grupe novorođenčetu zbog odluke o davanju RHIG imunoprofilakse Rh(D) negativnoj rodilji

Figure 3. Algorithm 3 – Determination of Rh (D) blood group in a newborn due to the decision to give RHIG immunoprophylaxis to an Rh (D) negative mother

činog krvotoka pa prethodne trudnoće ne interferiraju.[21] (2 B) Na taj način omogućeno je prijenatalno određivanje fetalnog *RhD* genotipa neinvazivnom metodom iz uzorka majčine plazme. Vrlo mali udio fetalne cffDNA u odnosu na majčinu DNA i velike intraindividualne varijacije u njenom izlučivanju u majčinu plazmu predstavljaju metodološki izazov koji se rješava posebnom provedbom izolacije cffDNA i vrlo osjetljivom metodom lančane reakcije polimerazom u stvarnom vremenu (*engl. real-time polymerase chain reaction*) uz ispitivanje bar dviju regija *RhD* gena.[22–24] Kao i svaka analitička metoda, tako i određivanje prijenatalnog fetalnog *RhD* genotipa ima „sivu zonu" rezultata kao i lažno negativne i lažno pozitivne rezultate, u malom postotku. U slučaju nemogućnosti razlučivanja radi li se o *RhD* pozitivnom ili negativnom nalazu fetalnog genotipa, trudnica se poziva na vađenje novog uzorka u određenom vremenu kako bi se molekularno testiranje ponovilo („siva zona"). Lažno negativni rezultati koji znače da je fetalni *RhD* genotip utvrđen kao negativan, a dijete po rođenju je RhD pozitivno, događaju se uglavnom uslijed bioloških varijacija izlučivanja cffDNA u majčinu plazmu. Suprotno tomu, lažno pozitivni rezultati mogući su zbog kontaminacije uzoraka, kontaminacije reagensa ili humane/mehaničke greške u radu, intrauterine smrti blizanca („*vanishing twins*"), placentarnog mozaicizma i naravno zbog prisutnosti D-varijanti ili kod majke ili kod oca. Metode za određivanje prijenatalnog fetalnog *RhD* genotipa prethodno se pomno validiraju/verificiraju te se prati točnost rezultata i nekorektni rezultati prijavljuju kao incidenti te se detaljno istražuje izvor greške. Najnovija britanska metastudija brojnih referencija određivanja fetalnog *RhD* genotipa pokazuje da je stopa lažno negativnih bila 0,34% (95% CI 0,15 – 0,76), a stopa lažno pozitivnih 3,86% (95% CI 2,54 – 5,82).[25]

Ako se radi o RhD imuniziranoj trudnici, prijenatalnu fetalnu *RhD* genotipizaciju neinvazivnom metodom iz majčine plazme moguće je učiniti već nakon 16. gestacijskog tjedna u HZTM-u, te prema nalazu odrediti učestalost i način praćenja trudnice; trudnica s *RhD* negativnim fetusom ne zahtijeva intenzivan nadzor trudnoće, kao niti RhIG profilaksu.

Na tečaju *RhD – izrada novih smjernica testiranja bolesnika i trudnica* dogovoreno je da se RhD imuniziranim trudnicama ponudi mogućnost neinvazivnog određivanja prijenatalnoga fetalnog *RhD* genotipa iz majčine plazme nakon 16. tjedna gestacije u HZTM-u, uz napomenu na nalazu serološkog imunohematološkog ispitivanja: „Preporuka: učiniti fetalnu *RHD* genotipizaciju iz majčine plazme nakon 16. tjedna gestacije".

Fetalna *RhD* genotipizacija kod trudnica s RhD imunizacijom nužna je radi procjene ugroženosti fetusa/novorođenčeta od HBFN-a i određivanja dinamike ginekološkog nadzora te planiranja prijenatalnog transfuzijskog liječenja odnosno poroda i poslijenatalnog liječenja.[26–29] (2a, A)

Preporuka za provođenje rutinske prijenatalne RhIG profilakse u razvijenim zemljama jest u 28. gestacijskom tjednu davanjem 1250–1500 IU anti-D IgG ili u 28. i 34. gestacijskom tjednu 625 IU anti-D IgG. Osim rutinske prijenatalne RhIG profilakse potrebno je provoditi RhIG profilaksu unutar 72 sata nakon imunizacijskog događaja (pobačaj, amniocenteza, kordocenteza, porod, trauma abdomena, mola hydatidosa, vanmaternična trudnoća).[26–29] (2a, A)

Metodom neinvazivnog određivanja fetalnog *RhD* genotipa sprječava se nepotrebna imunoprofilaksa za oko 40% D-negativnih majki koje nose D-negativne fetuse, a za one koje nose D-pozitivne fetuse omogućava se ciljana prijenatalna RhIG profilaksa, čime se smanjuje broj RhD imunizacija. Prednost je za trudnice manji broj ginekoloških i ultrazvučnih kontrola te imunohematoloških obrada, kao i manje invazivnih amniocenteza, što bitno smanjuje stres kod trudnica i značajno smanjuje rizik od gubitka fetusa.

Fetalna *RhD* genotipizacija kod D-negativnih RhD neimuniziranih trudnica radi se rutinski sveobuhvatno u Danskoj, Nizozemskoj, Finskoj i Švedskoj u okviru nacionalnog programa prijenatalne zaštite trudnica i temeljem rezultata testa odlučuje se o primjeni RhIG. Neke države provode fetalnu *RhD* genotipizaciju regionalno (Belgija, Velika Britanija, Češka, Francuska, Njemačka), a ostale zemlje je provode na zahtjev kliničara, baš kao i u HZTM gdje se metoda primjenjuje kao dijagnostički test od 2012. godine. U Hrvatskoj se ne primjenjuje rutinska prijenatalna RhIG profilaksa, a kada se odluči o njenom uvođenju, fetalna *RhD* genotipizacija trebala bi biti značajan alat u probiru D-negativnih trudnica koje zaista trebaju primiti RhIG.

Uzorci krvi za *RhD* genotipizaciju

Uzorak za testiranje RhD gena kod D-varijanti:

- EDTA puna krv od 2–3 mL (epruveta s ljubičastim čepom).

Na uputnici navesti: „traži se: Genotipizacija slabi D-tip 1,2,3".

Uzorci za prijenatalnu fetalnu *RhD* genotipizaciju iz majčine plazme:

- 2 *Vacutainer* epruvete s K- EDTA (ljubičasti čep) od 6 mL, ako se dostavljaju u HZTM u roku 8 h;
- kada se uzorci krvi šalju unutar 48 h iz drugih dijelova Hrvatske, moraju biti uzeti u 2 PPT epruvete s gelom od 8,5 mL i centrifugirani prije transporta tijekom 10 minuta na 2500 okretaja/min.

Na uputnici navesti: „traži se: Fetalna *RhD* genotipizacija iz majčine plazme".

Zahvala

Zahvaljujemo transfuziologinjama u mirovini: prim. dr. sc. Željki Hundrić-Hašpl, dr. med. i Nini Juraković Lončar, dr. med. koje su 2007. izradile prijedlog algoritama za imunohematološko testiranje antigena D dobrovoljnim darivateljima krvi, bolesnicima, trudnicama i novorođenčadi. Slijedom rada naših stručnih učiteljica, desetak godina kasnije taj je prijedlog algoritama bio poticaj za izradu prvih hrvatskih smjernica za određivanje antigena D bolesnicima i trudnicama.

LITERATURA

1. *Klein HG, Anstee DJ, ur.* Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine. Oxford: Blackwell Publishing; 2014, str. 163.
2. *Daniels G.* Rh and RHAG Blood Group Systems. U: Daniels G, ur. Human Blood Groups. Oxford: Wiley-Blackwell; 2013, str. 182–258.
3. *Wagner FF, Gassner C, Müller TH, Schönitzer D, Schunter F, Flegel WA.* Molecular basis of weak D phenotypes. Blood. 1999;93:385–93.
4. International Society of Blood Transfusion. Red Cell Immunogenetisc and Blood Group Terminology. Dostupno na http://www.isbtweb.*org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology/*. Pristupljeno 2. 8. 2021.
5. *Daniels G.* Variants of RhD – current testing and clinical consequences. Br J Haematol. 2013;161:461–70.
6. *Wagner FF, Frohmajer A, Ladewig B, Eicher NI, Lonicer CB, Müller TH i sur.* Weak D alleles express distinct phenotypes. Blood. 2000;95:2699–708.
7. *Wagner FF, Kasulke D, Kerowgan M, Flegel WA.* Frequencies of the blood groups ABO, Rhesus, D category VI, Kell and of clinically relevant high-frequency antigens in south-western Germany. Infusionsther Transfusionsmed. 1995;22:285–90.
8. *Lacey PA, Caskey CR, Werner DJ, Moulds JJ.* Fatal haemolytic disease of a newborn due to anti-D in an Rh-positive Du variant mother. Transfusion. 1983;23:91–4.
9. *Hundrić-Hašpl Ž.* Prijedlog novih algoritama za određivanje RhD antigena dobrovoljnim darivateljima krvi, bolesnicima, trudnicama i novorođenčadi. Transfuziol Vjesn. 2007;44: 2–7.
10. *Milkins C, Berryman J, Cantwell C, Elliott C, Haggas R, Jones J i sur. British Committee for Standards in Haematology.* Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. Transfus Med. 2013;23:3–35.
11. *Sandler SG, Flegel WA, Westhoff CM, Denomme GA, Delaney M, Keller MA i sur.* It's time to phase in RHD genotyping

for patients with a serologic weak D phenotype. Transfusion. 2015;55:680–9.

12. *Štimac D, Poropat G.* Medicina temeljena na dokazima – promjena paradigme u znanosti i kliničkom radu. Med Flumin. 2017;53(4):400–3.
13. *Pierce RS, Reid ME.* Applications of Serological Test. U: Pierce RS, Reid ME, ur. Bloody Brilliant! The History of Blood Groups and Blood Groupers. Bethesda: American Association of Blood Banks Press; 2016, str. 479–95.
14. *Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM.* Technical consideration for RH typing. U: Technical Manual. Bethesda: American Association of Blood Banks Press; 2014, str. 331–33.
15. *White J, Qureshi H, Massey E, Needs M, Byrne G, Daniels G i sur.* Guideline for blood grouping and red cell antibody testing in pregnancy. Transfus Med. 2016;26:246–63.
16. *Sandler SG, Chen LN, Flegel WA.* Serological weak D phenotypes: a review and guidance for interpreting the RhD blood type using the RHD genotype. Br J Haematol. 2017;179:10–9.
17. *Sandler SG, Roseff SD, Domen RE, Shaz B, Gottschall JL.* Policies and procedures related to testing for weak D phenotypes and administration of Rh immune globulin: results and recommendations related to supplemental questions in the comprehensive transfusion medicine survey of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med. 2014;138:620–5.
18. *Westhoff CM.* Serologic Weak D Phenotype to *RHD* Genotyping: *How will I know?* [neobjavljeno predavanje]. Predavanje za transfuziologe u organizaciji tvrtke Immucor (New York Blood Center, New York). 19. kolovoza 2015.
19. *Dogic V, Bingulac-Popovic J, Babic I, Hundric-Haspl Z, Jurakovic-Loncar N, Martinovic-Mikulandra J i sur.* Distribution of weak D types in Croatian population. Transfus Med. 2011;21:278–9.
20. *de Haas M, Thurik FF, Koelewijn JM, van der Schoot CE.* Haemolytic disease of the fetus and newborn. Vox Sang. 2015; 109:99–113.
21. *Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW i sur.* Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. Lancet. 1997;350:485–7.
22. *Daniels G, Finning K, Martin P, Soothill P.* Fetal blood group genotyping from DNA from maternal plasma: an important advance in the management and prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. Vox Sang. 2004;87:225–32.
23. *Legler TJ, Liu Z, Mavrou A, Finning K, Hromadnikova I, Galbiati S i sur.* Workshop report on the extraction of foetal DNA from maternal plasma. Prenat Diagn. 2007;27:824–9.
24. *Hromadnikova I, Vechetova L, Vesela K, Benesova B, Doucha J, Kulovany E i sur.* Non-invasive fetal RHD exon 7 and exon 10 genotyping using real-time PCR testing of fetal DNA in maternal plasma. Fetal Diagn Ther. 2005;20:275–80.
25. *Yang H, Llewellyn A, Walker R, Harden M, Saramago P, Griffin S i sur.* High-throughput, non-invasive prenatal testing for fetal rhesus D status in RhD-negative women: a systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2019;17(1):37.
26. *Clausen FB, Christiansen M, Steffensen R, Jørgensen S, Nielsen C, Jakobsen MA i sur.* Report of the first nationally implemented clinical routine screening for fetal RHD in D- pregnant women to ascertain the requirement for antenatal RhD prophylaxis. Transfusion. 2012;52:752–8.
27. *Kent J, Farrell AM, Soothill P.* Routine administration of Anti-D: the ethical case for offering pregnant women fetal RHD genotyping and a review of policy and practice. BMC Pregnancy Childbirth. 2014; 25:14:87.
28. *Kacker S, Vassallo R, Keller MA, Westhoff CM, Frick KD, Sandler SG i sur.* Financial implications of RHD genotyping of pregnant women with a serologic weak D phenotype. Transfusion. 2015;55:2095–103.
29. *Manfroi S, Calisesi C, Fagiani P, Gabriele A, Lodi G, Nucci S i sur.* Prenatal non-invasive foetal RHD genotyping: diagnostic accuracy of a test as a guide for appropriate administration of antenatal anti-D immunoprophylaxis. Blood Transfus. 2018; 16:514–24.

Liječ Vjesn 2022;144:134–144
https://doi.org/10.26800/LV-144-5-6-2

Izvorni rad | Original article

Dijagnoza debljine – kako reći istinu, a ne uvrijediti: presječno istraživanje korištenja nazivlja u zdravstvenom i svakodnevnom okruženju

Obesity diagnosis – how to tell the truth and not to hurt feelings; cross-sectional study exploring usage of terminology in healthcare and everyday surroundings

Maja Baretić[1,2], Sanja Seljan[3], Martina Matovinović[1,2], Darjan Ranilović[4], Kristijan Sedak[5]

[1] Zavod za endokrinologiju i dijabetes Interne klinike, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Referentni centar za liječenje debljine Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske
[3] Odsjek za informacijske i komunikacijske znanosti, Filozofski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[4] Specijalistička ordinacija obiteljske medicine "Dr. med. Sanja Badrić-Ranilović"
[5] Odjel za komunikologiju, Hrvatsko katoličko sveučilište

Deskriptori
PRETILOST – psihologija; TERMINOLOGIJA; KOMUNIKACIJA; ODNOS LIJEČNIKA I BOLESNIKA; MOTIVACIJA; STAVOVI; ANKETE I UPITNICI; PRESJEČNA ISTRAŽIVANJA

SAŽETAK. *Cilj studije:* Kod postavljanja dijagnoze debljine izrazito je važna komunikacija liječnika s bolesnikom, jer se i sama terminologija ponekada doživljava uvredljivom. Cilj ove studije bio je iznaći nazivlje kojim bi se naglasila ozbiljnost medicinskog stanja, ali i ono kojim bi se izbjegla nepotrebna nelagoda zbog imenovanja dijagnoze. *Ispitanici i metode:* u studiju je bilo uključeno 500 ispitanika (bolesnici, liječnici, nutricionisti, studenti medicine i društveno-humanističkih znanosti) koji su odgovorili na upitnik evaluirajući četiri naziva koji opisuju debljinu. Analizirani su njihovi stavovi prema terminu koji im je bio prihvatljiv/uvredljiv u zdravstvenom i u svakodnevnom okruženju. *Rezultati:* podatci su sakupljeni koristeći *online* alat SurveyMonkey®. Ispitanici su smatrali nazive 'pretio' i 'adipozan' prihvatljivima i u zdravstvenom i u svakodnevnom okruženju, a navedeno se najviše odnosi na liječnike i studente medicine. Naziv 'debeo' svi su smatrali neprihvatljivim, a najviše nutricionisti. Naziv 'bucko' je doživljen kao najviše uvredljiv; zanimljvo je da su ga bolesnici najbolje prihvatili. *Zaključak:* u dijagnozi debljine terminologiju treba koristiti s oprezom. Imajući u vidu rezultate ove studije, preporučuje se koristiti nazive 'pretio' i 'adipozan', izbjegavati kolokvijalne nazive, a termin 'debeo' koristiti s oprezom.

Descriptors
OBESITY – psychology; TERMINOLOGY AS TOPIC; COMMUNICATION; PHYSICIAN-PATIENT RELATIONS; MOTIVATION; ATTITUDE; SURVEYS AND QUESTIONNAIRES; CROSS-SECTIONAL STUDIES

SUMMARY. *Aim of the study:* Terminology used during diagnosis of obesity is sometimes perceived as insulting, so the proper physician's communication with the patient is of utmost importance. A study was conducted with the aim to provide a term that would gain consciousness about medical condition and avoid unnecessary discomfort. *Subject and methods:* A total of 500 participants (patients, physicians, nutritionists, medical students and students of humanities and social sciences) answered the online questionnaire. Four terms describing excess body weight were evaluated. Attitudes towards particular term which they considered as acceptable/insulting in healthcare vs. everyday setting were analyzed. Data were collected using only SurveyMonkey®tool. *Results:* Participants found terms 'obese-pretio' and 'adipose-adipozan' acceptable in communication in healthcare and everyday surroundings, mostly by physicians and medical students. Term 'fat-debeo' was considered inappropriate, mostly by nutritionists. Term 'chubby-bucko' was found the most unacceptable. Surprisingly, it was best accepted by the patients. *Conclusion:* When diagnosing obesity terminology should be used with caution. Having in mind the results of this study, the recommendation is to use terms 'obese-pretio' and 'adipose-adipozan', to avoid colloquial terms, and to be careful when using term 'fat-debeo'.

Debljina je već davno poprimila pandemijski opseg, a kako je nedvosmisleno vezana uz glavne uzroke smrtnosti i pobola (srčanožilne, metaboličke i zloćudne bolesti te mnoge druge) smatra se vodećim svjetskim zdravstvenim problemom. Ona je kronična (dugotrajna) bolest s utjecajem mnoštva vanjskih i nasljednih čimbenika. Dosadašnjim načinima liječenja nije došlo do značajnog pomaka u suzbijanju debljine, što je vidljivo u svim zemljama bez obzira na stupanj razvoja, u svim dobnim skupinama i u svim socijalnim kategorijama.[1]

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. dr. sc. Maja Baretić, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-7242-8407
Zavod za endokrinologiju i dijabetes Interne klinike, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: maja.baretic@kbc-zagreb.hr

Primljeno 7. ožujka 2021., prihvaćeno 18. siječnja 2022.

Jednostavna formula koja opisuje nastanak debljine jest ona u kojoj nastaje razlika između unesene i potrošene energije; upravo ta razlika jest ona energija koja ostaje uskladištena u našem organizmu. Kada dolazi do neravnoteže navedene formule, tj. kada je unos povećan (hrana), ili kada je potrošnja smanjena (tjelesna aktivnost) količina energije koja se zadržava u organizmu je povećana. Vodeći uzrok debljine jest sjedilački način života – povećan unos kalorija i smanjena tjelesna aktivnost, a drugi uzroci (hormonske promjene, nasljedni poremećaji) čine mali udio.

Liječenje debljine uključuje promjenu životnog stila, primjenu lijekova, bihevioralnu terapiju i operativno liječenje. Kako se radi o kroničnom stanju, liječenje je doživotno. Inicijalni korak u liječenju debljine jest spoznaja da bolest postoji, tj. kontakt sa zdravstvenim djelatnikom koji postavlja dijagnozu, određuje pretrage i planira proces liječenja. Prva interakcija kojom se uspostavlja odnos između bolesnika i liječnika često je ključna. Prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti službeni naziv je „Pretilost", a vodi se pod kodom E66.[2] Bolesnik kojemu se postavlja dijagnoza ponekad i sâmo imenovanje bolesti doživljava kao stigmatizirajuće, što otežava ostvarivanje adekvatnog odnosa s liječnikom.

S obzirom na globalne razmjere probleme debljine, važno je uspostaviti pozitivnu atmosferu kroz komunikaciju u zdravstvenom okruženju, ali i u onom svakodnevnom, nezdravstvenom. Važnost komunikacije između liječnika i bolesnika prepoznata je u svijetu, uglavnom u visokorazvijenim zemljama, o čemu svjedoče brojna istraživanja, projekti i radne skupine unutar udruga koje analiziraju pisanu i izgovorenu riječ, primjenu odgovarajućeg jezičnog registra i upotrebu terminologije u procesu komunikacije između zdravstvenih djelatnika i bolesnika. Europsko društvo za izučavanje debljine (*European society for the study of obesity* – EASO) pokrenulo je inicijativu *Language matters: Obesity* te izdalo praktične smjernice za komunikaciju s osobama koje imaju povećanu tjelesnu masu u zdravstvenom okruženju.[3]

Iako je riječ „pretilost" službeni medicinski pojam, ona za razliku od drugih službenih naziva bolesti često izaziva negativne osjećaje, a sâmo započinjanje razgovora o debljini predstavlja nelagodu, ne samo za bolesnika, nego i za samoga zdravstvenog djelatnika.[4] Kako bi izbjegli pejorativni prizvuk, zdravstveni djelatnici ponekad koriste eufemizme ili nemedicinske sintagme kao što su npr. „nezdrava težina" i „višak kilograma". Prema pojedinim autorima takva se terminologija ne bi trebala koristiti jer ne ukazuje na ozbiljnost zdravstvenog stanja.[5] Naprotiv, druge studije ukazuju da se izravni termini, kao npr. „debljina" doživljavaju demotivirajuće, dok se neutralni izrazi, poput „nezdrava težina", mogu shvatiti i na motivirajući način.[6,7] Tailor i Ogden su u svom istraživanju usporedili korištenje termina „debeo" i eufemizme kao npr. „Vaša težina može štetiti zdravlju" te su uočili da je termin „debeo" prihvaćen kao ozbiljniji pojam s težim posljedicama, iako je izazvao više emocionalnih reakcija.[8] Unatoč činjenici da su eufemizmi naočigled dvosmisleni pa i sarkastični, njihova upotreba umjesto društveno neprikladnih izraza može ukazivati na specifične komunikacijske vještine i poštovanje sugovornika.[9] Pojedini bolesnici preferiraju zaobilazni način komunikacije, drugi više vole izravniji pristup, što neki autori smatraju odgovarajućim postupkom u zdravstvenoj komunikaciji.[5]

U ispitivanju učinjenom u primarnoj zaštiti pokazalo se da većina bolesnika smatra kako su poruke o debljini složene i delikatne te ukazuju na osjetljivost u komunikaciji, pri čemu dobra komunikacija doprinosi izgradnji povjerenja.[10] Koliko je tema intrigantna pokazuje i još jedno recentno istraživanje provedeno u Ujedinjenom Kraljevstvu koje naglašava kako je debljina povezana sa stigmom u različitim okruženjima, uključujući i zdravstveni sustav, što negativno utječe na mentalno i tjelesno zdravlje ljudi. Istraživanje je pokazalo da stigma debljine uz lošu komunikaciju može dovesti do manjeg korištenja zdravstvene zaštite i narušavanja odnosa liječnika i bolesnika s jedne strane, a s druge strane ukoliko je ostvarena dobra komunikacija uz jednostavan razgovor o debljini može doći do gubitka tjelesne mase i povoljnog ishoda liječenja.[11]

Za sada je nejasno kako pronaći ravnotežu između jasnog definiranja dijagnoze i izbjegavanja demotivirajuće nelagode. U istraživanju koje je provedeno uz upit „Kako započeti razgovor o prekomjernoj tjelesnoj masi" pokazalo se da neznatne promjene terminologije mogu uvelike utjecati na daljnje liječenje.[12] Kao i kod drugih bolesti, potrebno je izbjegavati etiketiranje (dijabetičar, hipertoničar), a preporučuje se navođenje osobe na prvom mjestu („bolesnik" tj. „osoba s pretilošću") umjesto navođenja bolesti na prvom mjestu („pretila osoba", „pretio bolesnik").[13] Ideja takvog imenovanja jest postavljanje osobe u fokus, a u anglosaksonskoj literaturi naziva se „*people first language*" te je uvriježen način imenovanja za mnoge bolesti. Za debljinu, ni kod nas niti u svijetu, takva terminologija nije uvriježena.[14] Koja je terminologija poželjna ovisi ne samo o individui, nego i o jezičnom okruženju. U Sjedinjenim Američkim Državama više su skloni neutralnom nazivlju poput „*weight*" i „*body mass index* – BMI", u odnosu na izravnije termine kao što su „*obesity*", „*excess fat*" i „*fatness*".[15] U istraživanju koje je provedeno analizirajući 11 termina vezanih uz pojam tjelesne mase, najmanje je bio poželjan termin „*fatness*", iza kojeg slijede „*excess fat*", „*large size*", „*XX size*" i „*heavyness*".[16] Kao najpoželjniji odabran je jednostavan, no zapravo neutralan, termin „*weight*" sa

statistički značajnom razlikom u odnosu na ostale termine, iza kojeg slijede „*body mass index*“, “*weight problem*“, „*excess weight*“, „*unhealthy body weight*“ i „*unhealthy BMI*“. U navedenom istraživanju nije bilo statistički značajne razlike prema preferenciji naziva s obzirom na spol, rasu ili etničku pripadnost, tj. s obzirom na indeks tjelesne mase (ITM) čija je formula masa u kilogramima podijeljena s kvadratom visine u metrima. Ispitivanje provedeno u Australiji pokazuje veću sklonost nazivlju „BMI“ i „*weight*“, nego prema terminima „*fatness*“ i „*excess fat*“.[17] Slični rezultati dobiveni su u istraživanju roditelja djece s prekomjernom masom uz upit kako doživljavaju terminologiju debljine kojom se koriste zdravstveni djelatnici.[18] Roditelji su mogli birati između 10 ponuđenih termina te su ih svrstali u skupine poželjnog, stigmatizirajućeg, okrivljujućeg ili motivirajućeg. Regresijskim modelom pokazalo se da su termini „*weight*“ i „*unhealthy weight*“ odabrani kao najpoželjniji, termini „*unhealthy weight*“ i „*weight problem*“ bili su više motivirajući, dok su termini „*fat*“, “*obese*“ i „*extremely obese*“ bili stigmatizirajući, okrivljujući te najmanje motivirajući i najmanje poželjni. Odgovori roditelja bili su dosljedni kroz različita sociodemografska obilježja i različite stupnjeve debljine djeteta.

Svjetska zdravstvena organizacija izdvojila je kvalitetnu komunikaciju kao jednu od pet vještina koje su neophodne za zdrav i sretan život; ona je osnova međuljudskih odnosa i jedan od najvećih dosega civilizacije.[19] Ne postoji segment društvenog života, profesije i djelatnosti u kojoj učinkovita i djelotvorna komunikacija nije važna, a u zdravstvenom okruženju, osim za protok informacija, komunikacija ima i mnoge druge svrhe. „Loša komunikacija liječnika s bolesnikom i njena percepcija od strane bolesnika razlog je za povećanje otuđenosti, nerazumijevanja, nesuglasnosti pa i sukoba liječnika i bolesnika.“[20] Najvažniji cilj komunikacije u zdravstvenom okruženju jest stvaranje povjerenja između zdravstvenog osoblja i bolesnika. U zdravstvenom okruženju komunikacija doprinosi razumijevanju naravi bolesti,[21–23] utječe na dugoročnu bolju prilagodbu na bolest i bolju suradljivost, [17,24–27] ključna je za zadovoljstvo te na kraju utječe na sâm ishod liječenja.[28–30] U zdravstvu je posebno izražena potreba za sljedećim komunikacijskim vještinama: pridobivanje sugovornika i pažnje, aktivno slušanje, empatija, analitičko promišljanje, donošenje odluka, jasno čitanje paraverbalnih i neverbalnih znakova, vođenje pitanjima kod npr. postavljanja anamneze, a sve u cilju dobivanja relevantnih informacija i stvaranja osjećaja povjerenja. Verbalnu je komunikaciju teško tumačiti odvojeno od neverbalne i paraverbalne te one zajedno čine cjelinu komunikacijskog procesa. Važne su za bolje interpersonalno razumijevanje, ali i u procjeni vjerodostojnosti sugovornika i poruka. Neverbalna komunikacija je cjelokupno međuljudsko ponašanje bez izgovorenih riječi, nelingvistička komunikacija. Ona je kontinuirana, dvodimenzionalna i višekanalna, odnosi se na vidljive znakove govora tijela i može biti namjerna ili nenamjerna. Različiti su kanali kojima neverbalno šaljemo poruke: pogled, izrazi lica, klimanje glavom, pokreti rukama i nogama, dodir, miris, vrijeme i drugo. Važnost neverbalne komunikacije dobro opisuje kako ljudi najviše informacija iz okoline prikupljaju vizualno, tim informacijama najviše vjeruju, a fizički izgled igra presudnu ulogu u pridobivanju sugovornika. Stereotipne pogreške u opažanju debljih osoba dovode do toga da se one smatraju manje atraktivnima, manje zdravima, sklonima pretjerivanju, pripisuje im se lijenost, pohlepa i nesklonost samokontroli.[31] Paraverbalna komunikacija (glasnoća, boja, ton ili brzina glasa) lako može otkriti oprečni smisao izgovorenih riječi. Teže se kontrolira pa joj sugovornik više vjeruje od samih riječi (verbalno izgovorenog). Dobar dio poruke, pogotovo emocije, prenosi se paraverbalnim oblikom komunikacije.[32] Najšira podjela komunikacijskih vještina (u zdravstvu) jest na sadržajne, procesne i percepcijske. Dok prve dvije vrste objašnjavaju što i kako komunicirati, percepcijske se odnose na ono što misle i osjećaju komunikatori – njihove unutarnje sposobnosti donošenja odluka, kliničko rasuđivanje i rješavanje problema; njihovi stavovi i namjere, vrijednosti i uvjerenja; njihova svijest o osjećajima i razmišljanjima o bolesniku, o bolesti i o drugim pitanjima; njihova svijest o vlastitom samopoimanju i samopouzdanju, o vlastitim pristranostima i distrakcijama. Važno je naglasiti da su sve tri vrste neraskidivo povezane i ne mogu se promatrati zasebno.[33] Baš u percepcijskim komunikacijskim vještinama leži i važnost doživljaja neutralne medicinske terminologije. Neki izrazi povlače za sobom repove stigmatizacije, stereotipa, generalizacije i predrasuda, svega što želimo izbjeći.

Prema dosadašnjim saznanjima u Republici Hrvatskoj još ne postoji znanstveno istraživanje vezano uz komunikacijske aspekte koji analiziraju terminologiju nazivlja o debljini. Cilj je ove studije iznaći najprihvatljivije nazivlje za osobe prekomjerne tjelesne mase u okruženju zdravstvenog sustava i u svakodnevnom okruženju.

Metode

Ispitanici

Anonimno, presječno *online* ispitivanje provedeno je u razdoblju od mjeseca lipnja 2018. do lipnja 2020. godine. U ispitivanje je bilo uključeno 500 ispitanika. Analizirani su odgovori 100 liječnika (24% muških), 100 nutricionista (10% muških), 100 studenata četvrte do šeste godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (21% muških), 100 studenata društveno-humanističkih znanosti Filozofskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (42% muških) te 100 bolesnika praćenih u

Referentnom centru za liječenje debljine Republike Hrvatske (24% muških). Svi studenti pripadali su dobnoj skupini od 18 do 30 godina, a ujedno su bili najmlađa skupina ispitanika. U dobnoj skupini od 18 do 30 godina bilo je i 64% nutricionista (ostatak je bilo u dobnoj skupini od 31 do 50 godina). U skupini do 30 godina bilo je 39% liječnika, a njih 43% je bilo u skupini od 31 do 50 godina. Bolesnici su bili najstariji; u dobnoj skupini od 18 do 30 godina bilo ih je 13%, u dobnoj skupini 31 – 50 godina 49%, a iznad 51 godinu 38%. Svi liječnici i nutricionisti bili su visokoškolski obrazovani, a studenti su imali završeno srednjoškolsko obrazovanje. Ukupno 2% bolesnika koji su uključeni u ispitivanje završilo je osnovnu školu, 55% srednju, 16% višu školu, a 27% ih je bilo visokoškolski obrazovano. ITM za svaku ispitivanu skupinu, kao i za sve ispitanike, prikazan je u tablici 1.

Ispitivanje je provedeno na takav način da je upitnik poslan ciljano na adrese e-pošte određene skupine ispitanika od koje se očekivao odgovor (npr. stručna društva su slala upitnik nutricionistima i liječnicima), neki su ispitanici pozvani da se odazovu putem društvenih mreža (studenti putem *Facebooka*, *WhatsAppa*, *Twittera*), dok su neki ispitanici zamoljeni da ispune upitnik tijekom boravka u zdravstvenoj ustanovi (bolesnici, neki zdravstveni djelatnici). Broj ispitanika određen je na temelju učinjenih sličnih studija koje su imale 200 – 400 ispitanika.[15,34]

Prikupljanje podataka

Istraživanje je provedeno pomoću *online* alata *SurveyMonkey®* koji generira podatke u tablicu *Microsoft Excel*. Program ne prepoznaje, a samim time niti ne bilježi informaciju o osobi koja je ispunjavala upitnik kao niti njezinu adresu e-pošte, na taj način osiguravajući njihovu anonimnost. Svi podatci su sakupljeni pomoću posebne *Google*-poveznice, kojoj je pristupljeno šifrom. *SurveyMonkey Inc*. je u potpunosti sukladan sa zakonima o zaštiti osobnih podataka Europske unije *General Data Protection Regulation* (GDPR), te međunarodnog sustava *Privacy shield framework*, što ističu na mrežnim stranicama. Ispitivanje je provedeno sukladno etičkim standardima za izvođenje istraživanja na ljudima te u skladu s Helsinškom deklaracijom, odobreno od Etičkog povjerenstva Kliničkoga bolničkog centra Zagreb, Klasa: 8.1-18/161-2 Broj:02/21 AG.

Upitnik

Na početku upitnika nalazio se uvodni tekst koji je imao svrhu objasniti razlog i narav studije uz napomenu da je on anoniman. Ispitivanje se temeljilo na nekoliko tipova odgovora: jedan mogući odgovor od ponuđenog (npr. stupanj obrazovanja), da/ne odgovori, mogućnost unošenja određenih brojevnih podataka (npr. visine i tjelesne mase) ili odabir jedne od 6 izjava koje određuju stav (npr. sklonost/nesklonost određenom terminu). Autor upitnika je i prvi autor teksta, a upitnik ranije nije bio validiran.

Upitnik se sastojao od 11 pitanja. Prvih 7 pitanja uključivalo je osobne podatke. Postavljan je upit o spolu, pripadnosti određenoj dobnoj skupini, stupnju obrazovanja, bilo je potrebno unijeti antropometrijske mjere koje uključuju visinu i tjelesnu masu, navesti pripadnost ispitivanoj skupini (liječnik, nutricionist, student medicine, student društveno-humanističkih znanosti, bolesnik) te dati odgovor da/ne na izjavu „mislim da imam neadekvatnu tjelesnu masu".

Iduća četiri pitanja sastavljena su kako bi se procijenila sklonost određenom nazivlju. Ispitivala su se četiri termina koji imenuju prekomjernu tjelesnu masu (debela/debeo, adipozna/adipozan, pretila/pretio, bucka/bucko). Termin koji bi bio poželjan i stavio na prvo mjesto bolesnika nije upotrijebljen (npr. *osoba s debljinom*) jer se u hrvatskom jeziku ovaj oblik imenovanja kod debljine ne koristi učestalo. Ponuđeno je šest različitih izjava koje određuju stav (*uopće se ne slažem, uglavnom se ne slažem, donekle se ne slažem, donekle se slažem, uglavnom se slažem, potpuno se slažem*). Dio upitnika koji procjenjuje sklonost određenom nazivlju prekomjerne tjelesne mase bio je podijeljen u dva dijela:

- u prvom se dijelu istražuje komunikacija s osobom prekomjerne tjelesne mase u zdravstvenom okruženju (procjena prihvatljivosti i neprihvatljivosti pojmova);
- u drugom se dijelu istražuje komunikacija u svakodnevnom okruženju, za iste pojmove kao u prethodnom dijelu ispitivanja (procjena prihvatljivosti i neprihvatljivosti pojmova).

Primjer postavljene tvrdnje u dijelu u kojem se istražuje **komunikacija u zdravstvenom okruženju** glasi:

- „U razgovoru osobe s prekomjernom tjelesnom masom SA ZDRAVSTVENIM DJELATNICIMA (liječnici, medicinske sestre, nutricionisti, pisana medicinska dokumentacija ili dane pisane upute) smatram navedeni pojam UVREDLJIVIM".
- U idućem je pitanju tvrdnja promijenjena na sličnu inačicu uz pozitivnu konotaciju „U razgovoru osobe s prekomjernom tjelesnom masom SA ZDRAVSTVENIM DJELATNICIMA (liječnici, medicinske sestre, nutricionisti, pisana medicinska dokumentacija ili dane pisane upute) smatram navedeni pojam PRIHVATLJIVIM."

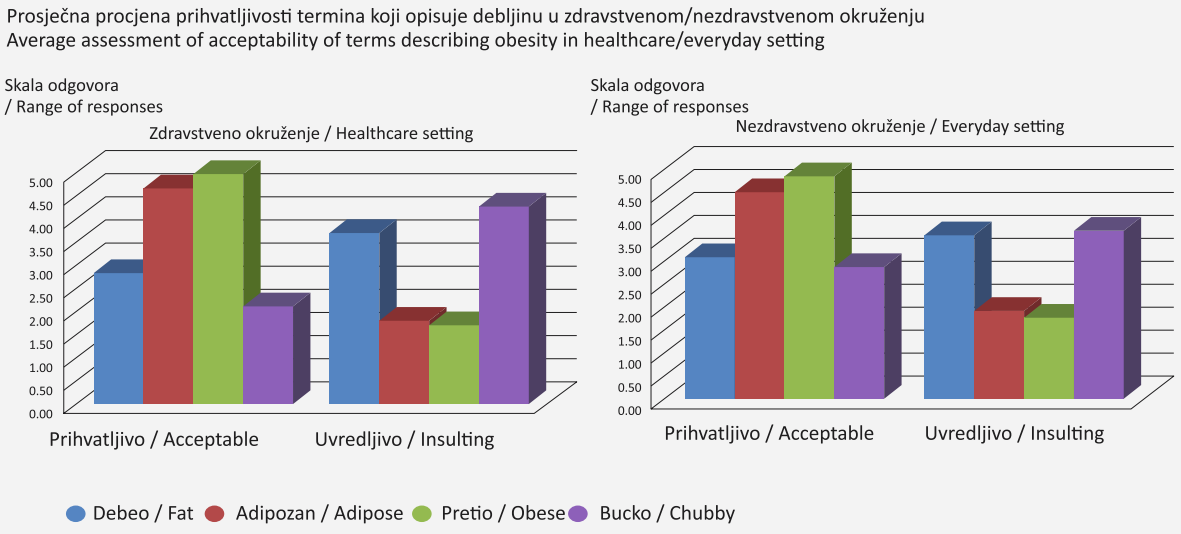
Primjer postavljene tvrdnje u dijelu u kojem se istražuje **komunikacija s nezdravstvenim djelatnicima, tj. komunikacija u svakodnevnom okruženju** glasi:

- U svakodnevnom razgovoru S POZNANICIMA I OBITELJI, U TISKANIM MEDIJIMA (novine, knjige), ELEKTRONIČKIM MEDIJIMA (TV, film, internet) smatram navedeni pojam UVREDLJIVIM.

Tablica 1. Antropometrijske karakteristike ispitanika
Table 1. Anthropometric characteristics of participants

Ispitanici / Subjects	N	TM	TV	ITM	SD	Median	Min	Max
Liječnik / Physician	100	66,45	171,76	22,48	2,23	22,29	18,14	26,03
Nutricionist / Nutritionist	100	63,03	169,58	21,85	2,63	21,44	16,76	27,68
Bolesnik / Patient	100	123,22	168,75	43,13	7,10	41,40	33,35	63,67
Student društveno-humanističkih znanosti / Student of social sciences and humanities	100	68,29	173,79	22,54	3,42	22,00	16,92	34,29
Student medicine / Medical student	100	65,40	172,25	21,94	2,18	21,60	18,25	27,10
Cijeli uzorak / Total sample	500	77,28	171,23	26,39	9,27	22,70	16,76	63,67

Legenda / Legend:
N – broj / number, TM – tjelesna masa / body mass, TV – tjelesna visina / body height, ITM – indeks tjelesne mase / body mass index, SD – standardna devijacija / standard deviation



Slika 1. Prosječna procjena prihvatljivosti termina koji opisuje debljinu u zdravstvenom/ nezdravstvenom okruženju
Figure 1. Average assessment of acceptability of terms describing obesity in healthcare/everyday setting

- U svakodnevnom razgovoru S POZNANICIMA I OBITELJI, U TISKANIM MEDIJIMA (novine, knjige), ELEKTRONIČKIM MEDIJIMA (TV, film, internet) smatram navedeni pojam PRIHVATLJIVIM.

Statistika

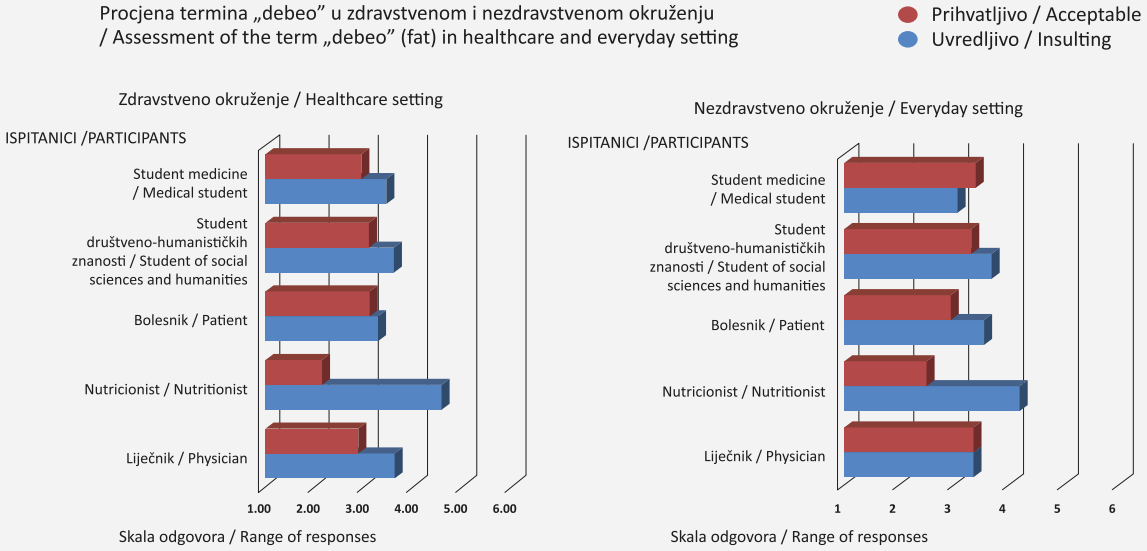
S obzirom na prirodu i vrstu prikupljenih podataka provedene su sljedeće analize: deskriptivna statistika, Shapiro-Wilkov test kojim je provjeren normalitet distribucije, Mann-Whitneyevim testom je provjereno postoje li razlike u procjeni uvredljivosti odnosno prihvatljivosti pojmova između ispitanika koji se razlikuju po svojem zadovoljstvu tjelesnim izgledom, Kruskal-Wallisov test između pet skupina ispitanika i χ^2 test kako bi se analiziralo razlikuju li se grupe ispitanika po svojem zadovoljstvu tjelesnim izgledom.

Mann-Whitneyevim testom je provjereno postoji li statistički značajna razlika između skupina ispitanika u situaciji zdravstvenog odnosno nezdravstvenog okruženja te uvredljivosti odnosno prihvatljivosti pojma.

Kruskal-Wallisov test proveden je za ispitivanje razlika u stavovima prema ispitivanim pojmovima na razini rizika od 1% između pet skupina ispitanika, a napravljen je *Dunn post-hoc test* s Bonferronijevom korekcijom.

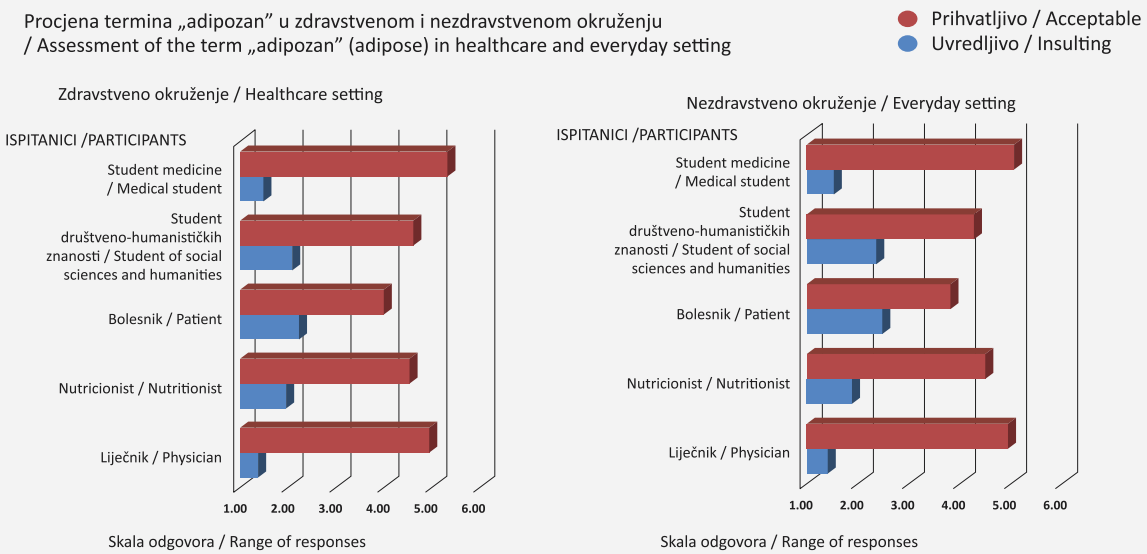
Rezultati

Ispitanici su podijeljeni u skupine prema ITM. ITM 30,0 – 34,9 kg/m^2 se klasificira kao debljina I. stupnja, ITM 35,0 – 39,9 kg/m^2 kao debljina II. stupnja, a sve iznad 40 kg/m^2 je bila debljina III. stupnja. Ispitivana skupina je bila nehomogena; najveći prosječni ITM imali su bolesnici koji su svi bili u rangu III. stupnja



Slika 2. Procjena termina „debeo" u zdravstvenom i nezdravstvenom okruženju

Figure 2. Assessment of the term „debeo" (fat) in healthcare and everyday setting



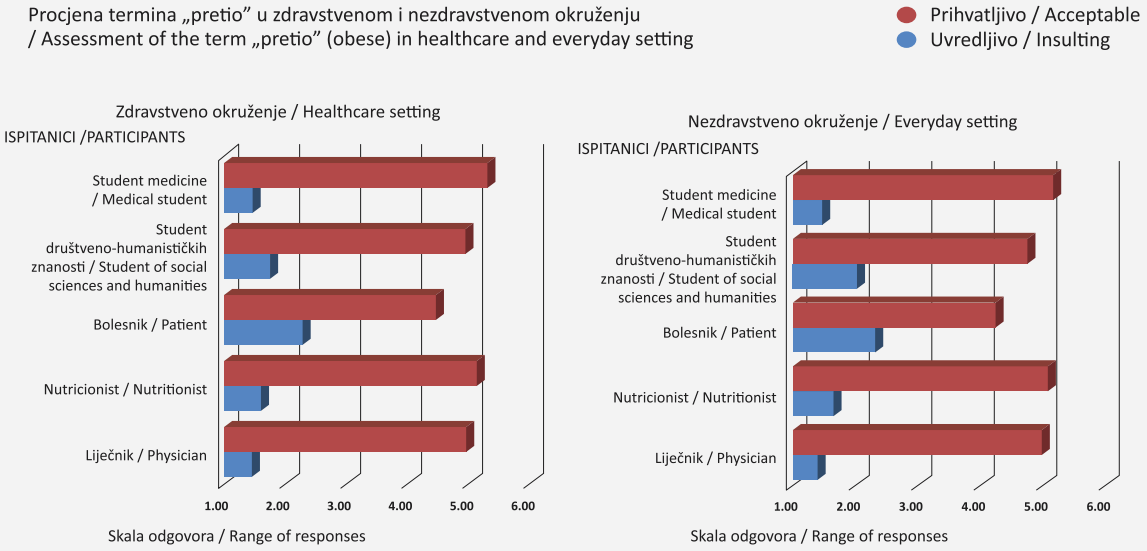
Slika 3. Procjena termina „adipozan" u zdravstvenom i nezdravstvenom okruženju

Figure 3. Assessment of the term „adipozan" (adipose) in healthcare and everyday setting

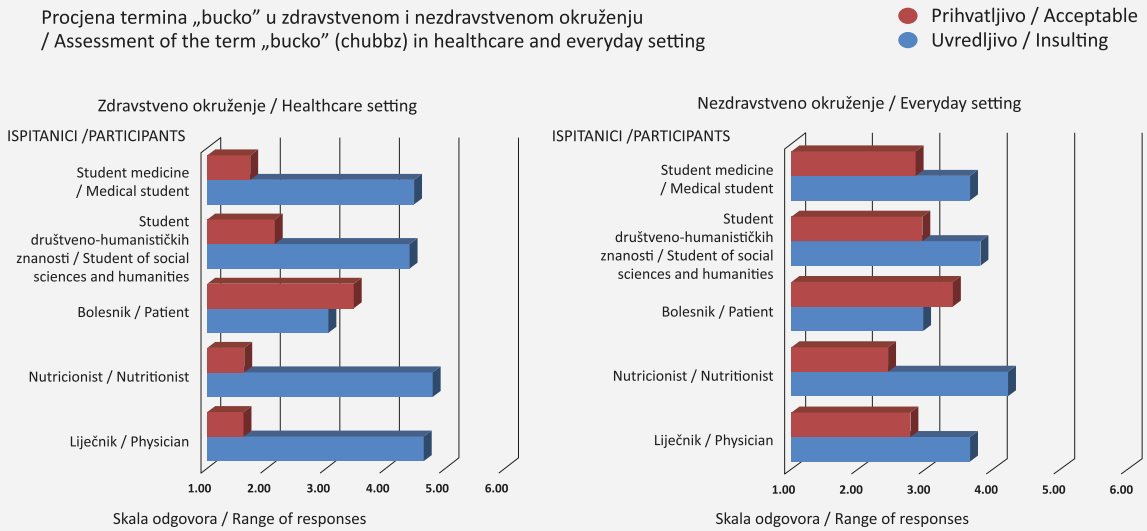
debljine, dok su liječnici, studenti i nutricionisti imali uredan ITM sličnih vrijednosti 21 – 22 kg/m^2. ITM je također najviše varirao kod bolesnika uz najveću standardnu devijaciju (tablica 1).

Kako bi se dodatno obradili odgovori prihvatljivosti određenog pojma učinjene su potrebne prilagodbe baze podataka koje su uključivale promjene varijabli u numerički tip na ljestvici od šest stupnjeva. Prilagodba varijabli je napravljena tako da su točke na skali zamijenjene brojevima na sljedeći način: uopće se ne slažem = 1, uglavnom se ne slažem = 2, donekle se ne slažem = 3, donekle se slažem = 4, uglavnom se slažem = 5, potpuno se slažem = 6, čime je veći broj označavao veću izraženost opažanog pojma. Prikazana je srednja numerička vrijednost varijable određenog termina u zdravstvenom i nezdravstvenom okruženju (slika 1), iz prihvatljivog naspram neprihvatljivog aspekta.

Analizirajući prihvatljivost nazivlja u zdravstvenom okruženju, najbolje su bili vrjednovani termini „pretio" (4,97) i „adipozan" (4,67), iza kojih slijedi „debeo" (2,84) i „bucko" (2,12). U nezdravstvenom okruženju poredak je bio identičan – najpoželjniji termini su bili „pretio" (4,85) i „adipozan" (4,51), iza kojih su slijedili „debeo" (3,10) i „bucko" (2,88). Glede neprihvatljivosti poredak je bio suprotan te je u zdravstvenom okruženju najmanje prihvatljiv termin bio „bucko" (4,28), potom „debeo" (3,71), dok su „adipozan" (1,82) i „pretio" (1,71) bili slično vrjednovani. U nezdravstvenom



Slika 4. Procjena termina „pretio" u zdravstvenom i nezdravstvenom okruženju
Figure 4. Assessment of the term „pretio" (obese) in healthcare and everyday setting



Slika 5. Procjena termina „bucko" u zdravstvenom i nezdravstvenom okruženju
Figure 5. Assessment of the term „bucko" (chubby) in healthcare and everyday setting

okruženju najviše odbojni termini bili su „bucko" (3,66) i „debeo" (3,57), dok su „adipozan" (1,93) i „pretio" (1,78) ponovno bili slično vrjednovani (slika 1).

Mann-Whitneyev test pokazao je da i u zdravstvenom i u nezdravstvenom okruženju postoji statistički značajna razlika između pojmova percipiranih kao uvredljivi i prihvatljivi ($p<0,001$).

Analiza termina koji opisuju povećanu tjelesnu masu u ispitivanim skupinama

Termin debeo/debela

Kako bi se utvrdila razlika između skupina ispitanika za procjenu uvredljivosti pojma „debeo" (a kasnije i za ostalo nazivlje) korišten je Kruskall-Wallisov test te *post-hoc Dunn test*. Ispitanici pojam „debeo" procjenjuju u prosjeku nešto iznad polovice skale (slika 2) od šest stupnjeva, neovisno o tome radi li se o procjeni prihvatljivosti ili uvredljivosti pojma. I u zdravstvenom i u nezdravstvenom okruženju ispitanici pojam „debeo" smatraju više uvredljivim, osobito nutricionisti, iza kojih slijede studenti društveno-humanističkih znanosti.

Za termin „debeo" nađena je statistički značajna razlika između pojedinih skupina ispitanika (slika 2). *Post-hoc Dunn testom* su utvrđene razlike u percepciji uvredljivosti pojma „debeo" u zdravstvenom okruženju između nutricionista i svih ostalih skupina: nutri-

cionista i liječnika (z=–3,78, p<0,001), nutricionista i bolesnika (z=5,01, p<0,001), nutricionista i studenata društveno-humanističkih znanosti (z=3,72, p<0,001) te nutricionista i studenata medicine (z=4,36, p<0,001). U zdravstvenom okruženju u procjeni prihvatljivosti pojma „debeo" uočena je razlika između skupina nutricionista i bolesnika (z=–3,63, p<0,001), nutricionista i studenata društveno-humanističkih znanosti (z=–3,69, p<0,001) te nutricionista i studenata medicine (z=–3,21, p=0,007).

U nezdravstvenom okruženju postoji razlika u percepciji uvredljivosti između skupina nutricionista i liječnika (z=–3,16, p=0,008) te nutricionista i studenata medicine (z=4,33, p<0,001), dok su u percepciji pojma prihvatljivosti u nezdravstvenom okruženju razlike uočene između nutricionista i svih ostalih skupina: nutricionista i liječnika (z=3,28, p=0,005), nutricionista i studenata društveno-humanističkih znanosti (z=–3,14, p=0,008) te između nutricionista i studenata medicine (z=–3,54, p=0,002). Nema statistički značajne razlike u percepciji prihvatljivosti pojma „debeo" u nezdravstvenom okruženju između nutricionista i bolesnika.

Termin adipozan/adipozna

Sve skupine ispitanika u prosjeku ovaj pojam smatraju znatno više prihvatljivim nego uvredljivim i u zdravstvenom i nezdravstvenom okruženju (slika 3).

Post-hoc Dunn test ukazuje na razlike u percepciji uvredljivosti i prihvatljivosti pojma „adipoznost" u zdravstvenom i nezdravstvenom okruženju. Kad je riječ o uvredljivosti pojma „adipozan" u zdravstvenom okruženju, razlike su uočene između liječnika i bolesnika (z=–4,14, p<0,001) te liječnika i studenata društveno-humanističkih znanosti (z=–4,45, p<0,001). Osim toga, nađena je razlika između stavova studenata medicine i bolesnika u percepciji uvredljivosti pojma adipozan (z=4,0, p<0,001), te studenata medicine i onih društveno-humanističkih znanosti (z=4,38, p<0,001). Razlika u prihvatljivosti pojma „adipozan" u zdravstvenom okruženju je uočena između liječnika i bolesnika (z=4,12, p<0,001), studenata medicine i nutricionista (z=–3,8, p<0,001), studenata medicine i bolesnika (z=–5,49, p<0,001), te studenata medicine i studenata društveno-humanističkih znanosti (z=–3,79, p<0,001).

U nezdravstvenom okruženju nađena je razlika u percepciji uvredljivosti pojma „adipozan" između skupina liječnika i bolesnika (z=–5,39, p<0,001), liječnika i studenata društveno-humanističkih znanosti (z=–5,72, p<0,001), nutricionista i studenata društveno-humanističkih znanosti (z=–3,2, p=0,006), studenata medicine i bolesnika (z=5,18, p<0,001) te studenata medicine i studenata društveno-humanističkih znanosti (z=5,51, p<0,001). U procjeni prihvatljivosti pojma „adipozan" u nezdravstvenom okruženju postoji razlika između skupina liječnika i bolesnika (z=–4,87, p<0,001), liječnika i studenata društveno-humanističkih znanosti (z=–3,64, p<0,001), studenata medicine i bolesnika (z=–5,34, p<0,001) te studenata medicine i studenata društveno-humanističkih znanosti (z=–4,11, p<0,001).

Termin „pretio"/„pretila"

Prosječne percepcije termina „pretio" u svim skupinama bile su slične prosječnim procjenama termina „adipozan". Sve skupine ispitanika ovaj pojam smatraju znatno više prihvatljivim nego uvredljivim u zdravstvenom i u nezdravstvenom okruženju (slika 4).

Post-hoc Dunn test ukazuje na razlike u percepciji uvredljivosti u zdravstvenom okruženju, gdje su uočene razlike između bolesnika i liječnika (z=–4,16, p<0,001) te bolesnika i studenata medicine (z=4,54, p<0,001). Razlike između bolesnika i liječnika (z=3,11, p=0,009) te bolesnika i studenata medicine (z=–3,83, p<0,001) uočene su u poimanju prihvatljivosti pojma „pretio" u zdravstvenom okruženju.

U nezdravstvenom okruženju uočena je razlika u procjeni uvredljivosti pojma „pretio" između liječnika i bolesnika (z=–5,45, p<0,001), liječnika i studenata društveno-humanističkih znanosti (z=–3,75, p<0,001), nutricionista i bolesnika (z=–3,89, p<0,001), studenata medicine i bolesnika (z=5,44, p<0,001), studenata medicine i studenata društveno-humanističkih znanosti (z=3,74, p<0,001).

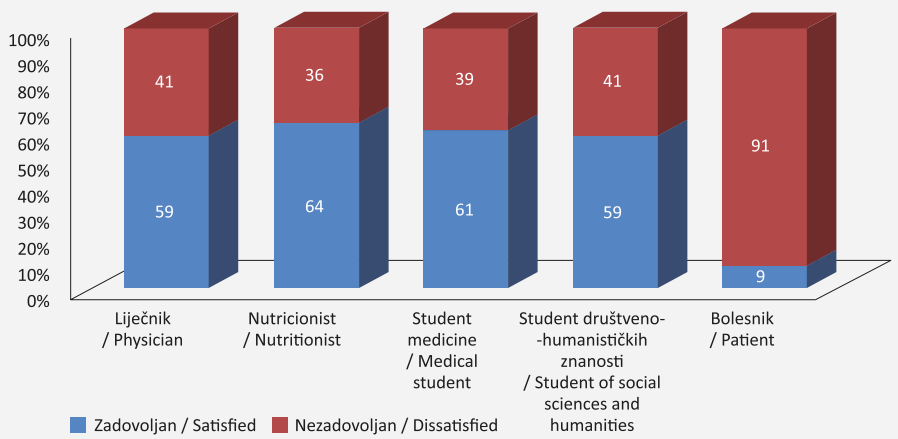
U nezdravstvenom okruženju u procjeni prihvatljivosti uočena je razlika u procjeni između skupina liječnika i bolesnika (z=4,20, p<0,001), nutricionista i bolesnika (z=3,74, p<0,001), bolesnika i studenata medicine (z=–4,68, p<0,001).

Termin „bucko"/„bucka"

Iz ispitivane skupine izdvajaju se bolesnici koji su pojam „bucko" smatrali više prihvatljivim nego uvredljivim u zdravstvenom i nezdravstvenom okruženju; ostali (studenti, liječnici i nutricionisti) smatrali su da je termin „bucko" više uvredljiv u oba okruženja (slika 5).

Post-hoc Dunn test ukazuje na razlike u prosudbi uvredljivosti pojma „bucko" u zdravstvenom okruženju između bolesnika i liječnika (z=5,38, p<0,001), bolesnika i nutricionista (z=5,74, p<0,001), bolesnika i studenata društveno-humanističkih znanosti (z=–4,35, p<0,001), te bolesnika i studenata medicine (z=–4,50, p<0,001). U zdravstvenom okruženju uočene su razlike u prosudbi prihvatljivosti pojma „bucko" između bolesnika i liječnika (z=–6,93, p<0,001), bolesnika i nutricionista (z=–6,48, p<0,001), bolesnika i studenata društveno-humanističkih znanosti (z=4,16, p<0,010), te bolesnika i studenata medicine (z=6,35, p<0,001).

U nezdravstvenom okruženju postoji razlika u prosudbi uvredljivosti pojma „bucko" između skupina nutricionista i bolesnika (z=4,66, p<0,001) te bole-



Slika 6. Zadovoljstvo ispitanika tjelesnom masom
Figure 6. Satisfaction of participants with body weight

snika i studenata društveno-humanističkih znanosti (z=–3,15, p=0,008), dok u procjeni pojma prihvatljivosti razlike postoje samo između skupina nutricionista i bolesnika (z=–3,44, p=0,003).

Analiza termina koji opisuju povećanu tjelesnu masu prema zadovoljstvu tjelesnom masom ispitanika

Učinjena je i dodatna analiza kako bi se provjerilo utječe li pojedinačno zadovoljstvo tjelesnom masom s procjenom uvredljivosti ili prihvatljivosti analiziranih pojmova u promatranim skupinama. Ispitivana skupina je bila nehomogena gledajući omjer zadovoljstva/nezadovoljstva tjelesnom masnom. Omjer je bio sličan u svim skupinama ispitanika osim u bolesnika, koji su većinom bili nezadovoljni svojom masom (slika 6). Za navedeno je nađena i statistički značajna razlika između pet skupina ispitanika sa zadovoljstvom tjelesnom masom (χ^2=86,37, df=4, p<0,001, Cramer V = 0,41).

Za ispitivanje individualnog zadovoljstva tjelesnom masom s procjenom uvredljivosti ili prihvatljivosti pojedinih pojmova u promatranim skupinama proveden je Mann-Whitneyev test. Rezultati su ukazali da ispitanici koji su nezadovoljni tjelesnom masom, za razliku od onih koji smatraju da je ona zadovoljavajuća, pojam „bucko“ smatraju prihvatljivijim u zdravstvenom okruženju (W=37160,5, p<0,01). U nezdravstvenom okruženju, pojam „pretio“ su smatrali uvredljivim oni ispitanici koji nisu bili zadovoljni tjelesnom masom, za razliku od onih koji su bili zadovoljni s tjelesnom masom (W=35041,5, p<0,01) a veličina efekta je mala (r_{pb}=0,12).

Diskusija

Cilj ove studije bio je poboljšati komunikaciju s osobom s debljinom te pronaći optimalan naziv dijagnoze debljine bez neželjenoga pejorativnog prizvuka. Potvrdilo se da postoje razlike u percepciji između pojedinih termina te da određeno nazivlje na drugačiji način doživljavaju različite skupine ispitanika.

Sâm termin „debeo“ sve su skupine ispitanika (bolesnici, liječnici, nutricionisti, studenti medicine i društveno-humanističkih znanosti) procjenjivale uvredljivim i u zdravstvenom i nezdravstvenom okruženju. Termin „debljina“ (praslavenski i staroslavenski debelъ) uglavnom se doživljava uvredljivo, no u različitim opsezima. Riječ „debeo“ šalje poruku koja može biti shvaćena, ovisno o slušaču, pozitivno ili negativno. Zanimljivo je da su nutricionisti procijenili naziv „debeo“ kao najviše uvredljiv. Nutricionisti su specifična skupina ispitanika koji nemaju edukaciju u smislu medicinskog kurikuluma, a oni koji se bave kliničkom nutricijom su zdravstveni djelatnici koji imaju svakodnevni kontakt s bolesnikom. Činjenica da su katkada osjetljiviji prema osobama povećane tjelesne mase u usporedbi s drugim zdravstvenim djelatnicima i općom populacijom zamijećena je i u ranijim studijama.[35] Navedeno ukazuje da je u programima koji se provode s ciljem gubitka tjelesne mase, a u kojima sudjeluju i nutricionisti, komunikacijski pristup jednako bitan kao i znanstvena osnova liječenja debljine.

Termin „adipozan“ (latinski *adiposus*, korijen *adeps-mast*) sveobuhvatno se doživio prihvatljivim. U nezdravstvenom okruženju liječnici i studenti medicine smatrali su ga prihvatljivijim od ostalih skupina. Kako medicinsko nazivlje pripada razgovornom, ali i znanstvenom funkcionalnom jeziku, percipira se i kao subjektivno i kao objektivno.[36] Znanstveni prizvuk u zdravstvenom okruženju može smanjiti nelagodu kod davanja dijagnoze, a da se ne umanji njezin značaj. Tako npr. u zdravstvenom okruženju liječnici smatraju da je naziv „adipozan“ manje uvredljiv nego bolesnici, nutricionisti i studenti društveno-humanističkih zna-

nosti, a studenti medicine smatraju ga manje uvredljivim od bolesnika i studenata društveno-humanističkih znanosti. Navedeno upućuje da se stručna terminologija smatra više pejorativnom iz gledišta onih na koje se ta terminologija odnosi (bolesnik), dok se iz gledišta onih koji tu terminologiju koriste u svom radu i studiju (liječnici, studenti medicine) smatra prihvatljivijom. Ovi podatci su suprotni onome što se može dogoditi u svakodnevnoj kliničkoj praksi kada se npr. termin „alkoholičar" često imenuje kao „etiličar", što bolesnici doživljavaju manje stigmatizirajuće, no pitanje je koliko navedeno pridonosi ozbiljnosti shvaćanja dijagnoze. U percepciji uvrjedljivosti pojma „adipozan" u nezdravstvenom okruženju, studenti društveno-humanističkih znanosti smatraju ovaj pojam uvredljivijim o odnosu prema liječnicima, nutricionistima i studentima medicine koji su zdravstveni djelatnici, a bolesnici smatraju pojam „adipozan" uvredljivijim od liječnika i studenata medicine, u nezdravstvenom okruženju.

Termin „pretio" (pre-[1] + praslavenski *tylъ) smatra se u prosjeku najprihvatljivijim i u zdravstvenom i nezdravstvenom okruženju. U zdravstvenom okruženju vidljive su razlike u procjeni uvredljivosti, gdje su ga bolesnici procijenili uvredljivijim nego liječnici i studenti medicine, a u nezdravstvenom okruženju liječnici su u usporedbi s bolesnicima i studentima društveno-humanističkih znanosti smatrali pojam „pretio" manje uvredljivim. Percepcija prihvatljivosti pojma „pretio" u nezdravstvenom okruženju kod bolesnika u odnosu na liječnike, nutricioniste i studente medicine manje je prihvatljiva.

Kolokvijalni termin „bucko" (mađarski: *buczkó* – debeo i nizak) procijenjen je kao najviše uvredljiv i u zdravstvenom i u nezdravstvenom okruženju. U zdravstvenom okruženju bolesnici su ga procijenili manje uvredljivim u odnosu prema ostalim skupinama ispitanika, a u nezdravstvenom okruženju manje uvredljivim u odnosu na studente društveno-humanističkih znanosti i nutricioniste. Navedeno nam govori da se sama dijagnoza prekomjerne tjelesne mase ne treba imenovati kolokvijalnim govorom, niti u zdravstvenom niti u nezdravstvenom okruženju. Korištenje nemedicinskih termina u ovako osjetljivom razgovoru može dovesti do negativne reakcije i osjećaja stigmatizacije, ili pak do manje ozbiljnog shvaćanja dijagnoze. Zanimljivo je da su sami bolesnici kolokvijalni izraz „bucko" smatrali više prihvatljivim nego ostale skupine, što moguće ukazuje da se taj termin smatra eufemizom. Uporaba eufemizama kao što su „prekomjerna tjelesna masa" ili „nezdrava težina" ne preporučuje se jer dovodi do višeznačnosti. Naime, naziv „*prekomjerna tjelesna masa*" ili engl. „*overweigth*" (definirana kao ITM 25,0 – 29,9 kg/m^2) ne smije se koristiti u dijagnozi debljine (definirane kao ITM >30 kg/m^2) jer se radi o dvije medicinski različite kategorije. Iako takvi termini ponekad izazivaju manju nelagodu, potrebno je težiti točnom i jasnom nazivlju, a da se izbjegavanjem nelagode ne dovede u situaciju netočnosti. Istraživanja provedena u Ujedinjenom Kraljevstvu pokazuju da odrasli više vole koristiti termin „*overweight*" nego „*fat*" ili „*obese*", što zapravo ukazuje na prekomjernu tjelesnu masu, a ne debljinu, pripada u drugu kategoriju medicinskog imenovanja tjelesne mase.[5]

Debljina je bolest koja zadire u sve aspekte života, ne samo fizičke, nego i psihosocijalne te je izrazito važno u prvom kontaktu s bolesnikom ostvariti pozitivnu komunikaciju koja je ključna za buduću suradljivost i motivaciju. Na postavljeno pitanje bolesnicima kako će reagirati ako osjećaju da ih je liječnik stigmatizirao dijagnosticirajući debljinu, 19% je odgovorilo da će izbjegavati buduće liječničke preglede, a 21% da će potražiti novog liječnika.[6] Navedeno ukazuje kako neodgovarajuća komunikacija može dovesti do izbjegavanja liječničkog pregleda i manju suradljivost. Neki od termina koji opisuju debljinu medicinski su potpuno točni, no svojom slojevitošću izazivaju različite reakcije kojih možda nismo niti sami svjesni.

Zaključak

Ova studija potvrđuje poslovicu „*Homo homini medicamentum* – čovjek je čovjeku lijek", *koja vrijedi u mnogim aspektima liječenja debljine, a možda najviše u komunikaciji. K*ako koristiti termine kojima se imenuje dijagnoza debljine, a da su medicinski točni, prihvatljivi i bez stigmatizacijskih obilježja? Analizirajući stavove pet skupina ispitanika koje su činili bolesnici, liječnici, nutricionisti, studenti medicine i studenti društveno-humanističkih znanosti zaključili smo da se termin „debeo" procjenjuje uvredljivim i u zdravstvenom i nezdravstvenom okruženju. Riječ „debeo" šalje poruku koja može biti percipirana ovisno o slušaču, snažno, te je treba koristi imajući u vidu okolnosti i posebnosti bolesnika. Termini „pretio" i „adipozan" smatraju se prihvatljivima. Stručni naziv „adipozan" liječnici i studenti medicine smatraju manje uvredljivim, što trebaju imati u vidu tijekom komunikacije. Kolokvijalni termin „bucko" svima je neprihvatljiv, osobito u zdravstvenom okruženju. Iznenađujuće je da je bio više prihvatljiv bolesnicima te da je moguće shvaćen kao eufemizam.

Kako različite skupine ispitanika pridaju različitu važnost pojedinim nazivima za povećanu tjelesnu masu, jasno je da postoji potreba za promišljenom upotrebom termina u komunikaciji procjenjujući ne samo pojedinu osobu, nego i okruženje u kojom se nalazi. Komunikacija se, kao i druge socijalne vještine, uči, prije svega, iskustveno – kroz proučavanje povratne informacije, podešavanje i prilagođavanje, dodatni angažman i vježbu.

Prilagodba novoj terminologiji zahtjeva dodatni napor, ali usvajanje naziva koji bi jasno, nedvosmisle-

no označavali medicinsku dijagnozu i bili prihvatljivi bolesnicima, zasigurno bi pridonijelo olakšavanju prijenosa informacija i stvaranju povjerenja između liječnika i bolesnika.

Zahvala

Zahvaljujemo svim ispitanicima koji su odvojili slobodno vrijeme i pridonijeli svojim iskustvima ovoj studiji.

LITERATURA

1. *World Health Organisation.* Fact sheets-Obesity and overweight, 2020; [3 str.]. Dostupno na: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight. Pristupljeno 11. 9. 2021.
2. *HZJZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, Deseta revizija, 2016; str 254 [1058 str.]. Dostupno na: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44081/9789241547666_hrv.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Pristupljeno 11. 9. 2021.
3. *EASO – European association for the study of obesity – Language matters.* Obesity 2020; str. 12 [13 str.]. Dostupno na: https://cdn.easo.org/wp-content/uploads/2020/07/31073423/Obesity-Language-Matters-_FINAL.pdf. Pristupljeno 11. 9. 2021.
4. *McGowan BM.* A Practical Guide to Engaging Individuals with Obesity. Obes Facts. 2016;9(3):182–92.
5. *Gray CM, Hunt K, Lorimer K, Anderson AS, Benzeval M, Wyke S.* Words matter: a qualitative investigation of which weight status terms are acceptable and motivate weight loss when used by health professionals. BMC Public Health. 2011;11: article 513.
6. *Puhl R, Peterson JL, Luedicke J.* Motivating or stigmatizing? Public perceptions of weight-related language used by health providers. Int J Obes (Lond). 2013;37(4):612–9.
7. *Puhl RM, Phelan SM, Nadglowski J, Kyle TK.* Overcoming Weight Bias in the Management of Patients With Diabetes and Obesity. Clin Diabetes. 2016;34(1):44–50.
8. *Tailor A, Ogden J.* Avoiding the term 'obesity': an experimental study of the impact of doctors' language on patients' beliefs. Patient Educ Couns. 2009;76(2):260–4.
9. *Kuna B.* Identifikacija eufemizama i njihova tvorba u hrvatskom jeziku. Fluminensia. 2007;19(1):95–113.
10. *Moorhead A, Coates V, Hazlett D i sur.* Weight Care Project: Health professionals' attitudes and ability to assess body weight status – study protocol. BMC Public Health. 2011;11: article 202.
11. *Albury C, Strain WD, Brocq SL, Logue J, Lloyd C, Tahrani A.* Language Matters working group. The importance of language in engagement between health-care professionals and people living with obesity: a joint consensus statement. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(5):447–55.
12. *Speer SA, McPhillips R.* Initiating discussions about weight in a non-weight-specific setting: What can we learn about the interactional consequences of different communication practices from an examination of clinical consultations? Br J Health Psychol. 2018;23(4):888–907.
13. *Kyle TK, Puhl RM.* Putting people first in obesity. Obesity (Silver Spring). 2014;22(5):1211.
14. *Wittert GA, Huang KC, Heilbronn LK.* Supporting the callout for people first language in obesity. Obes Res Clin Pract. 2015;9(4): article 309.
15. *Volger S, Vetter ML, Dougherty M, Panigrahi E, Egner R, Webb V, Thomas JG, Sarwer DB, Wadden TA.* Patients' preferred terms for describing their excess weight: discussing obesity in clinical practice. Obesity (Silver Spring). 2012;20(1):147–50. doi: 10.1038/oby.2011.217.
16. *Wadden TA, Didie E.* What's in a name? Patients' preferred terms for describing obesity. Obes Res. 2003;11(9):1140–6.
17. *Swift JA, Choi E, Puhl RM, Glazebrook C.* Talking about obesity with clients: preferred terms and communication styles of U.K. pre-registration dieticians, doctors, and nurses. Patient Educ Couns. 2013;91(2):186–91.
18. *Puhl RM, Peterson JL, Luedicke J.* Parental perceptions of weight terminology that providers use with youth. Pediatrics. 2011;128(4):e786–93.
19. *World Health Organisation.* Outbreak Communication Planning Guide. Dostupno na: https://www.who.int/ihr/elibrary/WHOOutbreakCommsPlanngGuide.pdf. Pristupljeno 11. 9. 2021.
20. *Štifanić, M.* Loša komunikacija i druge liječničke pogreške. Jahr. 2013;4(1):293–327.
21. *Seljan S, Baretić M, Kučiš V.* Information retrieval and terminology extraction in online resources for patients with diabetes. Coll Antropol. 2014;38(2):705–10.
22. *Kumar R, Chattu VK.* What is in the name? Understanding terminologies of patient-centered, person-centered, and patient-directed care! J Fam Med Prim Care. 2018;7(3):487–8.
23. *Chamberlain-Salaun J, Mills J, Usher K.* Terminology used to describe health care teams: an integrative review of the literature. J Multidiscip Healthc. 2013;6:65–74.
24. *Richard P, Ferguson C, Lara AS, Leonard J, Younis M.* Disparities in physician-patient communication by obesity status. Inquiry. 2014;51:0046958014557012. doi: 10.1177/0046958014557012.
25. *Puhl RM, Heuer CA.* Obesity stigma: important considerations for public health. Am J Pub Health. 2010;100(6):1019–28.
26. *Andreyeva T, Puhl RM, Brownell KD.* Changes in perceived weight discrimination among Americans, 1995–1996 through 2004–2006. Obesity (Silver Spring). 2008;16(5):1129–34.
27. *Finset A.* One size does not fit all: how to talk to patients about obesity. Patient Educ Couns. 2009;76(2):147–8.
28. *Phelan SM, Lynch BA, Blake KD, Blanch-Hartigan D, Hardeman R i sur.* The impact of obesity on perceived patient-centred communication. Obes Sci Pract. 2018;4(4):338–346.
29. *Gudzune KA, Bennett WL, Cooper LA, Bleich SN.* Patients who feel judged about their weight have lower trust in their primary care providers. Patient Educ Couns. 2014;97(1):128–31.
30. *Dutton GR, Tan F, Perri MG, Stine CC, Dancer-Brown M, Goble M i sur.* What words should we use when discussing excess weight? J Am Board Fam Med. 2010;23(5):606–13.
31. *Rijavec M, Miljković D.* Kako izbjeći pogreške u procjenjivanju ljudi. Zagreb: Obelisk; 1999, str. 18.
32. *Knapp M, Hall, J.* Neverbalna komunikacija u ljudskoj interakciji. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2010, str. 29.
33. *Kurtz SM, Laidlaw T, Makoul G, Schnabl G.* Medical education initiatives in communication skills. Cancer Prev Contr. 1999;3(1):37–45.
34. *Ivezaj V, Lydecker JA, Grilo CM.* Language Matters: Patients' Preferred Terms for Discussing Obesity and Disordered Eating with Health Care Providers After Bariatric Surgery. Obesity (Silver Spring). 2020;28(8):1412–8.
35. *Jung FU, Luck-Sikorski C, Wiemers N, Riedel-Heller SG.* Dietitians and Nutritionists: Stigma in the Context of Obesity. A Systematic Review. PLoS One. 2015;10(10):e0140276.
36. *Gjuran-Coha A.* Terminologizacija jezika medicinske struke. Med Flumin. 2011;47(1):4–14.

Liječ Vjesn 2022;144:145–149
https://doi.org/10.26800/LV-144-5-6-3

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Praćenje bolesnika s karcinomom grkljana nakon završetka liječenja

Follow-up of patients after treatment for laryngeal cancer

Mario Bilić, Juraj Lukinović, Ozren Vugrinec, Borna Miličić, Lana Kovač Bilić

Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

Deskriptori
TUMORI GRKLJANA – liječenje;
PLANOCELULARNI KARCINOM – liječenje;
PRAĆENJE BOLESNIKA – standardi;
RECIDIV TUMORA – dijagnoza;
DRUGI PRIMARNI TUMORI – dijagnoza;
STOPA PREŽIVLJENJA; ISHOD LIJEČENJA;
EDUKACIJA BOLESNIKA; STUDIJE PRAĆENJA

SAŽETAK. Praćenje bolesnika s karcinomom grkljana smatra se važnim dijelom postupka njihova liječenja. Glavna je svrha praćenja, osim procjene učinkovitosti terapije i rehabilitacije, rano otkrivanje potencijalnog recidiva i drugoga primarnog tumora. Trenutno i dalje nema točnih smjernica i preporuka temeljenih na konkretnim podatcima o razlikama u preživljenju. Svrha je ovog prikaza sabrati trenutne preporuke i postavke temeljene na recentnim podatcima iz literature te na kliničkom iskustvu naše ustanove. Učinjen je pregled literature o praćenju i rehabilitaciji bolesnika s karcinomom grkljana. Naše su tvrdnje temeljene na kritičkom razmatranju trenutačnih podataka iz literature i kliničke prakse. Procjena stadija karcinoma temeljena je na trenutnoj UICC-ovoj (engl. *Union for International Cancer Control*) TNM klasifikaciji karcinoma grkljana. Sastavnice praćenja obrađene u ovom prikazu uključuju duljinu praćenja, učestalost i organizaciju pregleda te radiološke pretrage s obzirom na vrstu terapije (kirurška/radioterapija). Jedan od najvažnijih dijelova praćenja jest edukacija bolesnika o prepoznavanju znakova i simptoma potencijalnog recidiva ili drugoga primarnog tumora. Potrebno je provesti opsežne prospektivne i retrospektivne studije kako bi se propisno ocijenilo trenutne preporuke i smjernice o praćenju s obzirom na stope preživljenja.

Descriptors
LARYNGEAL NEOPLASMS – therapy;
CARCINOMA, SQUAMOUS CELL – therapy;
AFTERCARE – standards;
NEOPLASM RECURRENCE, LOCAL – diagnosis;
NEOPLASMS, SECOND PRIMARY – diagnosis;
SURVIVAL RATE; TREATMENT OUTCOME;
PATIENT EDUCATION AS TOPIC; FOLLOW-AP STUDIES

SUMMARY. Follow-up of laryngeal carcinoma patients is considered to be the important part of their care. The main purpose of follow-up is to early detect potential disease recurrence and second primary tumous, besides assessment of treatment effectiveness and rehabilitation. There is still no definitive guideline based on the data of survival rates, and our aim is to summarize current guidelines and recommendations based on current recommendations and our experience. A review of the literature regarding follow-up and rehabilitation of laryngeal cancer patients was made. Our considerations are based on critical appraisal of the current literature and clinical evidence. Staging is based on the current UICC (Union for International Cancer Control) laryngeal cancer TNM Classification. The parts of follow-up that we discussed in this review include the duration, frequency and setting of the visits, and imaging regarding the mode of treatment (surgery and/or chemoradiotherapy). One of the most important segments of follow-up is patient's education about potential recurrence or second primary tumor signs and symptoms. Large prospective and retrospective studies remain to be undertaken for the current recommendations and practices to be properly evaluated for survival rates.

Općenito je stajalište i konsenzus da je praćenje bolesnika s karcinomom grkljana važan dio postupka njihova liječenja. Razlozi za precizno određen obrazac praćenja uključuju procjenu uspješnosti liječenja, rano otkrivanje recidiva ili drugoga primarnog tumora, liječenje komplikacija kao i rehabilitaciju s naglaskom na onu govornu. Nadalje, od velike je važnosti i edukacija o promjeni životnih navika, ponajprije pušenja i pretjerane konzumacije alkohola.[1] Trenutno još uvijek nema definitivnoga ujednačenog dogovora kako postići ranije navedeno, stoga što niti jedan od trenutno važećih modaliteta praćenja nije potkrijepljen podatcima koji pokazuju razlike u preživljenju.[2–4] Cilj je ovog prikaza dati odgovore na ta pitanja te obuhvatiti i neke nove mogućnosti u ovom području koje bi mogle zaživjeti u skoroj budućnosti.

Metode

Učinjen je pregled literature na temu praćenja i rehabilitacije bolesnika s karcinomom grkljana, pretraživanjem medicinskih baza podataka prema ključnim riječima: *laryngeal cancer follow up*, *head and neck cancer follow up*. Naša su razmatranja temeljena na kritičkom promišljanju trenutačne literature i naše svakodnevne kliničke prakse. Stadiji tumora su određivani prema UICC-ovoj (engl. *Union for International*

Adresa za dopisivanje:
Doc. dr. sc. Lana Kovač Bilić, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-2526-2261
Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: lana.k.bilic@gmail.com

Primljeno 8. veljače 2021., prihvaćeno 18. lipnja 2021.

Cancer Control) TNM klasifikaciji karcinoma grkljana.[5] Recidiv tumora podrazumijeva ponovnu pojavu bolesti nakon svršetka liječenja ili nakon šestomjesečnog razdoblja potpune regresije.[6]

Rasprava

Prema trenutno važećim NCCN-ovim (engl. *National Comprehensive Cancer Network*) smjernicama iz 2020. godine, za sve bolesnike s karcinomom grkljana preporučuje se praćenje najmanje 5 godina nakon završetka liječenja.[7] Određeni bolesnici zahtijevaju praćenje na dulje razdoblje zbog povećanog rizika nastanka recidiva ili novoga primarnog tumora, specifičnih tipova tumora (npr. adenoid-cističnog karcinoma)[1,8] ili otkrivanja drugoga primarnog tumora. Oni koji su bili podvrgnuti kompleksnom liječenju i zahtijevaju konstantnu njegu i skrb također zahtijevaju praćenje na duže razdoblje.[1] Dodatni razlog produljenog praćenja može biti zahtjev bolesnika, kod pojedinaca sa strahom od ponovne pojave tumora.

Kontrolni pregledi u prvoj godini trebaju biti zakazani svakih 1–3 mjeseca, a u drugoj svakih 2–6 mjeseci zbog toga što je u tom razdoblju rizik od recidiva najizraženiji.[9] Nakon toga, u razdoblju od 3 do 5 godina, kontrolni pregledi trebaju biti u razmacima od 4–8 mjeseci, što je zadovoljavajući vremenski ciklus. U tom drugom razdoblju, veći je rizik za pojavu drugoga primarnog tumora nego recidiv početnog tumora.[10] Nakon 5 godina, razdoblje između kontrolnih pregleda može se produljiti na 12 mjeseci.[7] Frekventni kontrolni pregledi i konzultacije u početku mogu značajno smanjiti mogućnost podcjenjivanja ili zanemarivanja simptoma recidiva te pozitivno utječu na suradljivost bolesnika.[11] Neki autori smatraju da je petogodišnje razdoblje praćenja pretjerano, jer se nakon tog vremena pojavljuje veoma mali broj recidiva, a uspješnost liječenja tih kasnih recidiva vrlo je niska. Iz tog razloga čak predlažu da se vrijeme praćenja može skratiti na tri godine, uz optimiziranje kontrola u početku.[3] Bolesnici s početnim tumorom glasnica (T1a) koji imaju negativne rubove preparata na PHD-analizi mogu biti pregledavani nešto rjeđe, ali svakako treba uzeti u obzir njihov individualni rizik i ponašanje bolesnika.

Bolesnici trebaju biti praćeni od strane multidisciplinarnoga onkološkog tima koji uključuje specijaliste otorinolaringologa, onkologa, radiologa, patologa, logopeda, psihologa, socijalnog radnika, kao i posebno educiranu medicinsku sestru, i po potrebi drugih specijalnosti koje su potrebne u liječenju pojedinih bolesnika. Prema nekim recentnim studijama, takve medicinske sestre mogu imati neprocjenjivo bitnu ulogu u praćenju, budući da redovito kontaktiraju bolesnike i na taj način značajno unaprjeđuju njihovu suradljivost i zadovoljstvo provedenim liječenjem.[3] Osim toga, one u mnogim slučajevima predstavljaju i poveznicu liječničkog tima s jedne strane i samog bolesnika i obitelji s druge strane. Klinički pregledi trebali bi se provoditi u centrima za kirurgiju glave i vrata.[1] Tijekom pregleda, nakon palpacije vrata, od velike je važnosti fleksibilnim endoskopom pregledati glasnice, odnosno ostatak grkljana i druge dijelove gornjega aerodigestivnog trakta. Ukoliko je dostupna mogućnost prikaza putem „*narrow band imaging*“ filtera na videoendoskopu veća je mogućnost detekcije čak i manjih suspektnih promjena sluznice koje mogu ukazivati na recidiv. Preporučuje se procijeniti funkciju glasnica videostroboskopijom, ponajprije kod tumora ranog stadija. Važnost endoskopskog pregleda može se vidjeti iz podatka da sama anamneza i fizikalni pregled imaju točnost od oko 33%, u usporedbi s do 100% kod endoskopije.[12] Svejedno, pažljiva i detaljna inspekcija usne šupljine i ždrijela te palpacija ključne su u otkrivanju mogućega drugog primarnog tumora.[13] Posebnu pozornost treba obratiti na mjesta s predilekcijom za recidiv, kao što je primjerice u području oko traheostome. Kod ustanovljenog recidiva potrebno je odluku o daljnjem liječenju raspraviti u multidisciplinarnom timu.

Važna i često zanemarena sastavnica praćenja nakon svršetka liječenja jest i procjena i zbrinjavanje simptoma depresije, koji nisu rijetki u bolesnika s karcinomom grkljana, a mogu znatno narušiti kvalitetu života te povećati smrtnost.[14] Prema nekim istraživanjima čak do 57% bolesnika s tumorima glave i vrata ima depresivni poremećaj.[15] Iz tog razloga preporučljivo je koristiti upitnike kojima se vrši procjena mentalnog stanja kao što je npr. NCNN-ov *distress thermometer*.[7]

Slikovne pretrage nakon provedenoga onkološkog liječenja – (kemo)radioterapija

Ultrazvučni pregled, CT i MR imaju nisku specifičnost u diferenciranju postradijacijskog edema od recidiva. Zbog toga bi se kod bolesnika koji su bili podvrgnuti radioterapiji trebalo učiniti CT i MR šest do dvanaest tjedana nakon završetka liječenja kako bi se procijenio odgovor na terapiju.[16] Do tada, mjesto primarnog tumora mora biti kontrolirano fleksibilnom fiberendoskopijom i kliničkom palpacijom vrata. U slučaju pronalaska suspektnih limfnih čvorova provodi se citološka punkcija pod kontrolom ultrazvuka.[17] S druge strane, za bolesnike koji imaju karcinom grkljana uznapredovalog stadija i liječeni su primarno kemoradioterapijom, PET-CT se smatra optimalnim modalitetom slikovnog prikaza za procjenu odgovora na terapiju, kao i za planiranje mogućega kirurškog zahvata u slučaju rezidue/recidiva.[18,19] Nekoliko je studija prikazalo za više od 50% nižu stopu lažno negativnih nalaza kod korištenja PET-CT-a u usporedbi sa samim CT-om.[16,18,20] Ovakve slikovne pretrage su vrlo točne u detekciji recidiva i drugih zloćudnih tumora

ždrijela, gdje PET (engl. *positron emission tomography*) CT ima veliku korist kod sistemskog pregleda (npr. za drugi primarni tumor na plućima ili udaljene metastaze).[21] Ipak, indikacije za disekciju vrata nakon provedene radioterapije (RT) ostaju predmetom kontroverzi.[22] U slučaju nedostupnosti snimanja PET CT i dalje kontrolni CT s kontrastom ostaje standard u praćenju primarno onkološki liječenih bolesnika.

Bolesnicima koji su prošli radioterapiju trebalo bi redovito raditi procjenu funkcije štitnjače, u razdobljima od 6–12 mjeseci. Štitnjača je većim dijelom ili u cijelosti uključena u polje zračenja kod radioterapije.[23] U jednom istraživanju 44% pacijenata koji su prošli radioterapiju razvilo je hipotiroidizam.[24]

Slikovne pretrage nakon kirurškog liječenja

Neki kliničari preferiraju učiniti kontrolnu laringomikroskopiju (LMS) nakon 6–12 mjeseci u bolesnika kojima je tumorska promjena odstranjena CO2 laserom (engl. *trans-oral laser surgery*, TOLS), iako ovakva praksa nije još sasvim prihvaćena.[25] Preporučeni intervali kreću se od 1 do 8 mjeseci nakon operacije. Laserska kirurgija se smatra donekle konzervativnom te postoji mogućnost za razvoj drugog tumora odnosno recidiva u okolnom dijelu grkljana. U našoj ustanovi, LMS reevaluacija i biopsija u općoj anesteziji provodi se u slučajevima nejasne patohistološke dijagnoze (PHD), kada je tumor vrlo blizu ruba preparata, ili su rubovi znatno izmijenjeni, kod znatnijeg rasta granulacija ili sumnjivog tkiva u području same ekscizije. Dodatno, indikacija je zahvaćenost subglotičnog dijela grkljana, Morgagnijevog sinusa ili područja prednje komisure. Važnost LMS-a dokazana je u prospektivnim i retrospektivnim studijama, gdje je njeno korištenje povezano s ranijim otkrivanjem recidiva ili rezidua tumora, kao i mogućnošću da se kirurški zbrinu postoperativne promjene tkiva kao što su granulacije, na taj način pospješujući oporavak glasa.[26]

Totalna laringektomija (TL) i faringolaringektomija izvode se u bolesnika s uznapredovalim stadijem karcinoma grkljana ili recidivom.[13] Prema trenutno važećim preporukama bolesniku bi prilikom praćenja trebalo pregledati preostale strukture gornjega aerodigestivnog trakta. U slučaju suspektnog nalaza potrebno je učiniti CT vrata s kontrastom (ili jednom godišnje u prve dvije godine). Bolesnicima podvrgnutima adjuvantnoj kemoradioterapiji (KRT), kao dio praćenja potrebno je snimiti PET-CT ili klasični CT s kontrastom najmanje 6 tjedana od završetka liječenja. Nakon klasične otvorene parcijalne laringektomije od velike je važnosti otkriti recidiv što je ranije moguće, jer su ti bolesnici imali karcinom ranog stadija. Bolesnici bi također trebali biti dobro educirani kako prepoznati znakove recidiva.[3,27] Ishodište karcinoma nadzire se kliničkim pregledima i fleksibilnom fiberendoskopijom. U slučaju bilo kakvog sumnjivog nalaza, preporučljivo je učiniti CT grkljana i vrata, a kod sumnje na uvećani limfni čvor vrata nužno je učiniti citološku punkciju ukoliko je moguće.[1]

Kod zaostale metastaze vrata, nakon što je liječenje završeno, potreba za ponovnom disekcijom vrata kao i opsegom disekcije veoma je diskutabilna. Nedostaje većih prospektivnih studija koje bi mogle dati odgovor na to pitanje, no rezultati studija pokazuju kako dobro interpretirana CT-snimka može pouzdano odrediti regije vrata koje su niskog rizika i ne zahtijevaju disekciju. Na taj način selektivna disekcija vrata može biti izvedena u bolesnika s dobro ograničenim rezidualnim metastazama.[22]

Drugi primarni tumori

Drugi primarni tumori (DPT) pojavljuju se relativno često kod bolesnika s karcinomom grkljana. Rizik od njihove pojave konstantno je prisutan tijekom praćenja te se procjenjuje da iznosi oko 4% godišnje, a sveukupno oko 3–20%, prema nekim autorima čak i do 59%. Najčešće mjesto pojave DPT-a je u plućima, i obratno, kod bolesnika s karcinomom pluća najčešća lokacija DPT-a jest grkljan, a epidemiološki je povezano s pušenjem. Rizik za pojavu trećeg i četvrtog tumora značajno je veći nego za DPT.[28] Isto kao što je intenzitet konzumacije alkohola i pušenja duhana proporcionalno povezan s rizikom od nastanka inicijalnog karcinoma grkljana, tako je i za pojavu drugih primarnih tumora pa nadalje. Za bolesnike koji nastave pušiti nakon svršetka terapije rizik za nastanak DPT-a je 2,9%, a kod ekscesivne konzumacije alkohola on iznosi 5,2%, prema studiji Leona i sur.[29]

DPT imaju značajan utjecaj na stopu preživljenja kod oboljelih od karcinoma grkljana. Najčešće su to karcinomi koji budu otkriveni u uznapredovalom stadiju, prekasno za djelotvornu terapiju.[1] Iz tog razloga oni vrlo često predstavljaju i uzrok smrti za te bolesnike. To je pogotovo važno naglasiti kod inicijalnih tumora otkrivenih u ranom stadiju, gdje DPT više utječe na prognozu nego inicijalni tumor.[30]

Jedan od simptoma koji bi se trebali istražiti što je prije moguće jest uporna bol bez jasne kliničke slike osnovne bolesti. Češće se pojavljuje u bolesnika koji su prošli (kemo)radioterapiju, i obično je uzrokovana submukoznim širenjem tumora, koji je skriven i nije vidljiv na površini. Diferencijalno-dijagnostički uzrok može biti i hondronekroza nakon radioterapije. Prema istraživanju Smita i sur., perzistentna bol pokazala se kao prvi simptom recidiva u 70% bolesnika.[31] U slučaju takvih simptoma gornji aerodigestivni trakt trebao bi biti pregledan CT-om te endoskopski u općoj anesteziji.[1]

Nove metode slikovnih prikaza

Simptomi, direktoskopija s biopsijom, CT i MR imaju relativno nisku točnost u razlikovanju post-terapijske promjene tkiva od potencijalnog recidiva u asimptomatskih bolesnika.[21] Novitet koji bi se možda mogao primijeniti u praćenju takvih bolesnika jest tzv. „difuzijom otežana MR" (engl. *Diffusion weighted MR imaging*, DWI). Temelji se na procjeni molekularnog gibanja izračunavajući trenutačnu mapu difuzijskog koeficijenta, koja varira s obzirom na specifičnu mikrostrukturu ili patofiziološko stanje određenog tkiva. Glavna svrha ovakvog prikaza jest diferenciranje postoperativnih promjena tkiva (edem, fibroza, upala ili nekroza), koje imaju visok DWI, od neplastičnih promjena koje imaju nizak DWI. Trebalo bi biti moguće otkriti takve promjene prije bilo kakvih simptoma ili makroskopskih manifestacija. Vrijeme skeniranja je kratko, a cijena nije veća u odnosu na standardno MR snimanje. Prednost u usporedbi s PET jest manji broj lažno pozitivnih nalaza nakon provedene terapije. Istraživanja koja su ispitala ovakvu metodu dala su obećavajuće rezultate, s razinama senzitivnosti oko 84–97% i specifičnošću 90–96%.[32–34] S druge strane, mana je ovakvog načina snimanja što nije još široko korišten, a zahtijeva specifičnu edukaciju i iskustvo radiologa za točnu interpretaciju rezultata. Za razliku od nekih drugih tipova karcinoma, za karcinom grkljana još uvijek ne postoji pouzdan prognostički tumorski marker. Poduzeti su napori da se otkriju markeri koji bi imali kliničku korist, ali zbog niske senzitivnosti i niskog omjera uloženog i dobivenog zaključeno je kako oni nemaju vrijednost u praćenju bolesnika s karcinomom grkljana. Profiliranje ekspresije gena pokazalo je slične nedostatke te za njega trenutno nema dovoljno pouzdanih rezultata kako bi se implementiralo u svakodnevnu kliničku praksu.[35]

Edukacija bolesnika

Smatra se da edukacija bolesnika s karcinomom grkljana ima ključnu ulogu u skrbi nakon završene terapije. Nekoliko istraživanja pokazalo je kako je većina recidiva tumora glave i vrata otkrivena zbog simptoma na koje su se žalili bolesnici, a manji broj pregledima asimptomatskih bolesnika na redovnim kontrolama.[3] Iz tog razloga, prepoznavanje i pridavanje pozornosti znakovima i simptomima potencijalnog recidiva bolesti od izuzetne je važnosti. Veoma je važno uključiti bolesnika u programe za prestanak pušenja i ovisnosti o alkoholu, budući da su te navike najizraženiji rizični čimbenici za razvoj DPT-a. Poznat je problem da mnogi bolesnici čekaju slijedeći kontrolni pregled kako bi prijavili simptome vezane za mogući recidiv ili drugi primarni tumor, što može biti i prekasno za učinkovitu terapiju. Poželjno je potaknuti bolesnike da sami iniciraju pregled u slučaju alarmantnih simptoma te bolesnicima podijeliti letke koji sadržavaju detaljne upute.[18] Medicinska sestra posebno educirana za alarmantne ili tzv. *red flag* znakove, koja bi održavala redovite telefonske pozive za praćenje, mogla bi značajno pridonijeti uspješnom praćenju bolesnika. Ne treba naglašavati koliko korisna ona može biti u pružanju pomoći i savjeta vezanih za komplikacije i psihosocijalnu problematiku.[36,37] Liječnici obiteljske medicine također imaju važnu ulogu u skrbi nakon završetka liječenja za bolesnike kojima treba omogućiti pregled i savjetovanje što je prije moguće.

Zaključak

Praćenje bolesnika s karcinomom grkljana svodi se na glavni cilj: otkrivanje recidiva bolesti ili drugoga primarnog tumora što je ranije moguće. Precizan algoritam temeljen na stopama preživljenja i dalje ne postoji te postoje mnoge kontroverze kako postići ranije naveden cilj. Ipak, možemo zaključiti kako preporuke kojih bi se trebalo držati uključuju sljedeće: procjena učinkovitosti liječenja, uočavanje pojave bilo kakvih znakova recidiva bolesti i pojave DPT-a kroz redovite kontrolne preglede. U slučaju sumnje na recidiv ili drugi primarni tumor nužno je učiniti CT glave i vrata, u određenim slučajevima uz dodatak PET-a. Nadalje, preporučuje se zbrinjavanje komplikacija i uključivanje bolesnika u programe za prestanak pušenja i pretjerane konzumacije alkohola, a dodatna je važna preporuka edukacija bolesnika o simptomima i znakovima recidiva bolesti, kao i unaprjeđivanje praćenja uključivanjem drugoga dodatnog medicinskog osoblja u cjelokupni proces.

LITERATURA

1. *Simo R, Bradley P, Chevalier D, Dikkers F, Eckel H, Matar N i sur.* European Laryngological Society: ELS recommendations for the follow-up of patients treated for laryngeal cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014;271(9):2469–79.
2. *Digonnet A, Hamoir M, Andry G, Haigentz M Jr, Takes RP, Silver CE i sur.* Post-therapeutic surveillance strategies in head and neck squamous cell carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013;270(5):1569–80.
3. *Brandstorp-Boesen J, Zätterström U, Evensen JF, Boysen M.* Value of patient-reported symptoms in the follow up of patients potentially cured of laryngeal carcinoma. J Laryngol Otol. 2019;133(6):508–14.
4. *Simo R, Homer J, Clarke P, Mackenzie K, Paleri V, Pracy P i sur.* Follow-up after treatment for head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016;130(Suppl 2):S208–11.
5. *Monden N, Asakage T, Kiyota N, Homma A, Matsuura K, Head and Neck Cancer Study Group (HNCSG).* A review of head and neck cancer staging system in the TNM classification of malignant tumors (8. izd.). Jpn J Clin Oncol. 2019; 49(7):589–95.
6. *Halperin E.* C. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation oncology. 7. izd. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019, str. 1664–1664.

7. *Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, Anzai Y, Brizel DM i sur.* Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(7):873–98.
8. *Digonnet A, Hamoir M, Andry G, Vander Poorten V, Haigentz M Jr, Langendijk JA i sur.* Follow-up strategies in head and neck cancer other than upper aerodigestive tract squamous cell carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013;270(7): 1981–9.
9. *de Visscher AV, Manni JJ.* Routine long-term follow-up in patients treated with curative intent for squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx, and oral cavity. Does it make sense? Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1994;120(9):934–9.
10. *Bradley PJ, Bradley PT.* Searching for metachronous tumours in patients with head and neck cancer: the ideal protocol! Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2010;18(2):124–33.
11. *Haas I, Hauser U, Ganzer U.* The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2001;258(4):177–83.
12. *Paul BC, Chen S, Sridharan S, Fang Y, Amin MR, Branski RC.* Diagnostic accuracy of history, laryngoscopy, and stroboscopy. Laryngoscope. 2013;123(1):215–9.
13. *Joshi A, Calman F, O'Connell M, Jeannon J-P, Pracy P, Simo R.* Current trends in the follow-up of head and neck cancer patients in the UK. Clin Oncol. 2010;22(2):114–8.
14. *Satin JR, Linden W, Phillips MJ.* Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta-analysis. Cancer. 2009;115(22):5349–61.
15. *Barber B, Dergousoff J, Slater L, Harris J, O'Connell D, El-Hakim H i sur.* Depression and Survival in Patients With Head and Neck Cancer: A Systematic Review. JAMA Otolaryngol-Head Neck Surg. 2016;142(3):284–8.
16. *Isles MG, McConkey C, Mehanna HM.* A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. Clin Otolaryngol. 2008;33(3):210–22.
17. *O'Meara WP, Thiringer JK, Johnstone PAS.* Follow-up of head and neck cancer patients post-radiotherapy. Radiother Oncol. 2003;66(3):323–6.
18. *Manikantan K, Khode S, Dwivedi RC, Palav R, Nutting CM, Rhys-Evans P i sur.* Making sense of post-treatment surveillance in head and neck cancer: when and what of follow-up. Cancer Treat Rev. 2009;35(8):744–53.
19. *Schwartz DL, Barker J Jr, Chansky K, Yueh B, Raminfar L, Drago P i sur.* Postradiotherapy surveillance practice for head and neck squamous cell carcinoma--too much for too little? Head Neck. 2003;25(12):990–9.
20. *Brouwer J, Hooft L, Hoekstra OS, Riphagen II, Castelijns JA, de Bree R i sur.* Systematic review: accuracy of imaging tests in the diagnosis of recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy. Head Neck. 2008;30(7):889–97.
21. *Zbären P, de Bree R, Takes RP, Rinaldo A, Ferlito A.* Which is the most reliable diagnostic modality for detecting locally residual or recurrent laryngeal squamous cell carcinoma after (chemo)radiotherapy? Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013;270 (11):2787–91.
22. *Goguen LA, Chapuy CI, Sher DJ, Israel DA, Blinder RA, Norris CM i sur.* Utilizing computed tomography as a road map for designing selective and superselective neck dissection after chemoradiotherapy. Otolaryngol Head Neck Surg. 2010;143 (3):367–74.
23. *Bakhshandeh M, Hashemi B, Mahdavi SRM, Nikoofar A, Vasheghani M, Kazemnejad A.* Normal tissue complication probability modeling of radiation-induced hypothyroidism after head-and-neck radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;85(2):514–21.
24. *Vogelius IR, Bentzen SM, Maraldo MV, Petersen PM, Specht L.* Risk factors for radiation-induced hypothyroidism: a literature-based meta-analysis. Cancer. 2011;117(23):5250–60.
25. *Preuss SF, Cramer K, Drebber U, Klussmann JP, Eckel H-E, Guntinas-Lichius O.* Second-look microlaryngoscopy to detect residual carcinoma in patients after laser surgery for T1 and T2 laryngeal cancer. Acta Otolaryngol. 2009;129(8): 881–5.
26. *Shenoy AM, Prashanth V, Shivakumar T, Chavan P, Akshay S, Kumar RV i sur.* The Utility of Second Look Microlaryngoscopy after Trans Oral Laser Resection of Laryngeal Cancer. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2012;64(2):137–41.
27. *Trinidade A, Kothari P, Andreou Z, Hewitt RJD, O'Flynn P.* Follow-up in head and neck cancer: patients' perspective. Int J Health Care Qual Assur. 2012;25(2):145–9.
28. *León X, del Prado Venegas M, Orús C, López M, García J, Quer M.* Influence of the persistence of tobacco and alcohol use in the appearance of second neoplasm in patients with a head and neck cancer. A case-control study. Cancer Caus Control. 2009;20(5):645–52.
29. *León X, Martínez V, López M, García J, Quer M.* Risk of third and fourth tumors in patients with head and neck cancer. Head Neck. 2010 Nov;32(11):1467–72.
30. *León X, Quer M, Orús C, del Prado Venegas M.* Can cure be achieved in patients with head and neck carcinomas? The problem of second neoplasm. Exp Rev Anticancer Ther. 2001; 1(1):125–33.
31. *Smit M, Balm AJ, Hilgers FJ, Tan IB.* Pain as sign of recurrent disease in head and neck squamous cell carcinoma. Head Neck. 2001;23(5):372–5.
32. *Ailianou A, Mundada P, De Perrot T, Pusztaszieri M, Poletti P-A, Becker M.* MRI with DWI for the Detection of Posttreatment Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Why Morphologic MRI Criteria Matter. Am J Neuroradiol. 2018;39 (4):748–55.
33. *Becker M, Varoquaux AD, Combescure C, Rager O, Pusztaszeri M, Burkhardt K i sur.* Local recurrence of squamous cell carcinoma of the head and neck after radio(chemo)therapy: Diagnostic performance of FDG-PET/MRI with diffusion-weighted sequences. Eur Radiol. 2018;28(2):651–63.
34. *Abdel Razek AA, Kandeel AY, Soliman N, El-shenshawy HM, Kamel Y, Nada N i sur.* Role of diffusion-weighted echo-planar MR imaging in differentiation of residual or recurrent head and neck tumors and posttreatment changes. Am J Neuroradiol. 2007;28(6):1146–52.
35. *Braakhuis BJM, Brakenhoff RH, Leemans CR.* Gene expression profiling in head and neck squamous cell carcinoma. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2010;18(2):67–71.
36. *de Leeuw J, Prins JB, Teerenstra S, Merkx MAW, Marres HAM, van Achterberg T.* Nurse-led follow-up care for head and neck cancer patients: a quasi-experimental prospective trial. Support Care Cancer. 2013;21(2):537–47.
37. *Lewis R, Neal RD, Williams NH, France B, Wilkinson C, Hendry M i sur.* Nurse-led vs. conventional physician-led follow-up for patients with cancer: systematic review. J Adv Nurs. 2009;65(4):706–23.

Liječ Vjesn 2022;144:150–156
https://doi.org/10.26800/LV-144-5-6-4

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Selektivna disekcija vrata u adolescenta na uređaju za izvantjelesnu membransku oksigenaciju – uloga anesteziologa. Prikaz bolesnika uz pregled literature.

Selective neck dissection in adolescent on extracorporeal membrane oxygenation – the role of the anesthesiologist. Case report with review of the literature.

Ivana Bureš Valentić[1]✉, Renata Curić Radivojević[1,2], Ivana Vukušić[1], Ozren Vugrinec[3], Filip Rubić[2,4]

[1] Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet
[3] Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[4] Odjel za pedijatrijsku intenzivnu medicinu, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

Deskriptori
IZVANTJELESNA MEMBRANSKA OKSIGENACIJA – metode, neželjeni učinci; KARDIOGENI ŠOK – liječenje; ANESTEZIOLOG; ANESTEZIJA – metode; INTRAOPERACIJSKO PRAĆENJE; KRVARENJE – prevencija i kontrola; ANTIKOAGULANSI – primjena i doziranje; HEPARIN – primjena i doziranje; DISEKCIJA VRATA

SAŽETAK. U gotovo 50 godina od prve primjene, izvantjelesna potpora cirkulaciji postala je nezamjenjivim alatom u zbrinjavanju djece i odraslih s teškim zatajenjem srca i pluća refraktornim na konzervativno liječenje. Tijekom posljednjeg desetljeća prati se značajan porast primjene uređaja za izvantjelesnu membransku oksigenaciju u bolesnika svih dobnih skupina. Veća dostupnost uređaja i poboljšanje tehnologije doveli su do proširenja indikacija za njegovo korištenje. Bolesnik na izvantjelesnoj potpori cirkulaciji može biti podvrgnut hitnom kirurškom zahvatu ili dijagnostičko-terapijskim postupcima koji zahtijevaju prisutnost anesteziologa. Zbog protrombotskih svojstava uređaja, najveći klinički izazov jest pravilno titrirati lijekove za antikoagulaciju kako bi se komplikacije svele na najmanju razinu. Rizik od krvarenja i dalje je ograničavajući čimbenik za široku primjenu izvantjelesne potpore cirkulaciji. U ovom prikazu slučaja opisan je anesteziološki pristup mladiću priključenom na uređaj za izvantjelesnu membransku oksigenaciju, u kojega je bila indicirana žurna selektivna disekcija vrata. Cilj ovog rada jest uz primjer dati sažeti prikaz trenutnih spoznaja i preporuka za zbrinjavanje bolesnika anesteziolozima koji se u svojoj praksi rutinski ne susreću s uređajem za izvantjelesnu membransku oksigenaciju.

Descriptors
EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION – adverse effects, methods; SHOCK, CARDIOGENIC – therapy; ANESTHESIOLOGISTS; ANESETHESIA – methods; MONITORING, INTRAOPERATIVE; HEMORRHAGE – prevenetion and control; ANTICOAGULANTS – administration and dosage; HEPARIN – administration and dosage; NECK DISSECTION

SUMMARY. In almost 50 years since its first application extracorporeal life support has become an indispensable tool in the care of children and adults with severe heart and lung failure refractory to conservative treatment. Over the last decade, there has been a significant increase in the use of extracorporeal membrane oxygenation devices in patients of all ages. Greater availability of the device and improved technology have led to the expansion of indications for its use. A patient on extracorporeal life support may undergo emergency surgery or diagnostic and therapeutic procedures that require the presence of an anesthesiologist. Due to the prothrombotic properties of the device, the biggest clinical challenge is to properly titrate anticoagulant drugs to minimize complications. The risk of bleeding remains a limiting factor for the widespread use of the extracorporeal life support. This case report describes the anesthetic management of a child of adolescent age connected to an extracorporeal membrane oxygenator in whom urgent selective neck dissection was indicated. The aim of this paper is to give a summary of current knowledge and recommendations for the care of patients by anesthesiologists who do not routinely encounter a device for extracorporeal membrane oxygenation in their practice.

Privremena mehanička cirkulacijska potpora izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) počela se razmatrati 1960-ih godina kao nadopuna konvencionalnoj kardiopulmonalnoj reanimaciji. Godine 1972. opisana je prva uspješna primjena ECMO uređaja za izvantjelesnu potporu životu (engl. *extracorporeal life support*, ECLS) u mlade odrasle osobe.[1–3] Korištenjem privremene cirkulacijske potpore omogućava se vrijeme za oporavak organa, donošenje odluke o daljnjem liječenju i premošćuje se vrijeme do implantacije dugotrajne cirkulacijske potpore ili do transplantacije srca.[4] Izvantjelesna potpora cirkulaciji postala je nezamjenjivim alatom u liječenju djece i odraslih s teškim zatajenjem srca i/ili pluća refraktornim na konzervativno liječenje.[5,6] Elektivna primjena uređaja za izvantjelesnu oksigenaciju moguća je u slučajevima privremene afunkcije srca i pluća, npr. prilikom ekstenzivne bronhoalveolarne lavaže, kirurških zahvata u medijastinumu ili na traheji te okluzije koronarnih

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Ivana Bureš Valentić, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-9205-3801,
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje,
KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: iveburesch@gmail.com

Primljeno 28. veljače 2021., prihvaćeno 15. studenoga 2021.

Tablica 1. Relativne kontraindikacije za primjenu izvantjelesne potpore životu (engl. skr. ECLS)
Table 1. Relative contraindications for extracorporeal life support (ECLS)

1) stanja nespojiva sa životom ukoliko se bolesnik oporavi / conditions incompatible with normal life if the patient recovers
2) postojeća zdravstvena stanja koja utječu na kvalitetu života (status središnjeg živčanog sustava, uznapredovala maligna bolest, rizik od sistemskog krvarenja uz antikoagulaciju) / preexisting conditions which affect the quality of life (central nervous system status, end stage malignancy, risk of systemic bleeding with anticoagulation)
3) dob i konstitucija bolesnika / age and size of patient
4) uzaludnost; pacijenti koji su izrazito bolesni, koji su bili predugo na konvencionalnoj terapiji ili imaju fatalnu dijagnozu / futility: patients who are too sick, have been on conventional therapy too long, or have a fatal diagnosis

arterija tijekom zahvata. Kontraindikacije za primjenu ECMO-a većinom su relativne i svode se na procjenu rizika i troška postupka naspram potencijalnih koristi za bolesnika (tablica 1).[5]

S proširenjem primjene uređaja ECMO, anesteziolog kao član multidisciplinarnog tima uključenog u perioperacijsko zbrinjavanje bolesnika na uređaju za izvantjelesnu potporu životu mora razumjeti indikacije, funkcije uređaja i komplikacije povezane s ECMO sustavom.[6,7]

U ovom prikazu opisan je anesteziološki pristup maloljetnom bolesniku priključenom na periferni vensko-arterijski uređaj ECMO (skr. V-A ECMO), u kojega je bila indicirana selektivna disekcija vrata.

Prikaz bolesnika

Adolescent u dobi od 16 godina hitno je hospitaliziran zbog perikardijalnog izljeva. Klinička slika perikardijalnog izljeva razvila se nakon deset dana febriliteta praćenog suhim kašljem, inapetencijom, proljevom i općim algičkim sindromom. S obzirom na prijeteću tamponadu srca, neposredno po prijemu učinjena je perikardiocenteza s postavljanjem perikardijalnog drena. Unutar 24 sata od perikardiocenteze došlo je do naglog razvoja kardiogenog šoka refraktornog na konzervativne mjere liječenja. U sklopu mjera oživljavanja postavljen je periferni vensko-arterijski sustav izvantjelesne membranske oksigenacije.

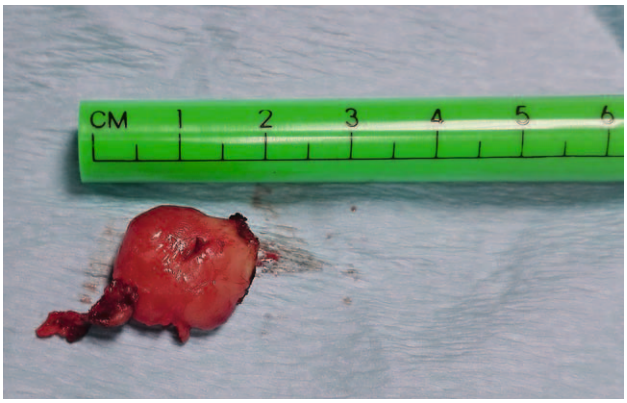
Mladić u prošlosti nije teže bolovao. Četiri mjeseca prije hospitalizacije prebolio je vodene kozice. Alergije nije manifestirao.

Tijekom ekstenzivne dijagnostičke obrade u jedinici za intenzivno liječenje djece uočen je uvećani supraklavikularni limfni čvor. Indicirana je žurna selektivna disekcija vrata radi dijagnostike i odluke o daljnjoj terapiji.

Tijekom prijeoperacijskoga anesteziološkog pregleda u Jedinici za intenzivno liječenje djece mladić, tjelesne mase 90 kg, bio je analgosediran kontinuiranom infuzijom midazolama i fentanila, miorelaksiran rokuronijem te intubiran i mehanički ventiliran. Kanile vensko-arterijskog ECMO uređaja bile su postavljene u lijevu femoralnu arteriju i lijevu femoralnu venu. Stabilne vrijednosti krvnog tlaka i pulsa održavane su uz kontinuiranu inotropnu i vazoaktivnu potporu noradrenalinom u dozi od 0,046 mcg/kg/min i milrinonom u dozi od 0,92 mcg/kg/min. Kontinuirana infuzija heparina u dozi od 12 jed./kg/h prilagođavana je prema nalazu aktiviranog vremena zgrušavanja (engl. *activated clotting time*, ACT) i koagulograma. Iz laboratorijskih nalaza učinjenih dan prije planiranoga kirurškog zahvata izdvajala se narušena funkcija jetre i bubrega, trombocitopenija (69 x 10^9/L), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (skr. APTV) 33,9 s i koncentracija fibrinogena 1,2 g/L. Prijeoperacijska ehokardiografija pokazala je oslabljenu sistoličku funkciju miokarda lijeve klijetke, osobito interventrikularnog septuma, uz ejekcijsku frakciju lijeve klijetke (skr. EF LK) do 30% te smanjenu gibljivost desne klijetke srca. Mladiću je dodijeljena kategorija IV fizikalnog statusa bolesnika prema klasifikaciji Američkog društva anesteziologa.

Ukupno petoga dana od postavljanja bolesnika na izvantjelesnu potporu životu pristupilo se operacijskom zahvatu. Osigurana je prisutnost perfuzionista u operacijskoj sali i dodatnoga pomoćnog medicinskog osoblja radi što sigurnijeg premještanja bolesnika. Mladić je do kirurške sale Klinike za kirurgiju glave i vrata dovezen u pratnji medicinskog tima Jedinice za intenzivno liječenje djece. Vazoaktivna potpora nije prekidana tijekom perioperacijskog razdoblja. Sat vremena prije kirurškog zahvata zaustavljena je kontinuirana infuzija heparina. Uzevši u obzir predmnijevani rizik od krvarenja, osigurani su krvni pripravci.

Tijekom operacijskog zahvata korišten je standardni anesteziološki monitoring vitalnih funkcija bolesnika (elektrokardiogram – EKG, pulsna oksimetrija – SpO2, koncentracija ugljikovog dioksida na kraju izdisaja – EtCO2) uz kontinuirano invazivno mjerenje arterijskog tlaka. Bolesnik je bio intubiran oralnim tubusom veličine 6,5 s *cuffom*, te je kontrolirano mehanički ventiliran tlačnom potporom (koncentracija kisika u udahnutom volumenu, engl. *fraction of inspired oxygen,* FiO_2 40%, uz pozitivni tlak na kraju ekspirija, engl. *positive end-expiratory pressure,* PEEP 10 cm H_2O). Anestezija je održavana kontinuiranim infuzijama midazolama, fentanila i rokuronija koje su bile titrirane prema kliničkom odgovoru. U cjelokupnom perioperacijskom periodu bila je prisutna pulsatilnost krivulje arterijskog tlaka. Intraoperativno je održavana stabilna vrijednost protoka uređaja ECMO. Poseb-



Slika 1. Ekstirpirani supraklavikularni limfni čvor
Figure 1. Removed supraclavicular lymph node



Slika 2. Glavna konzola za kontrolu ECMO uređaja
Figure 2. Main console for ECMO control

na pažnja usmjerena je na prevenciju skokovitih promjena vrijednosti hemodinamike uz ciljni srednji arterijski tlak (engl. *mean arterial pressure*, MAP) u rasponu od 60 do 90 mmHg. Učinjeni kontrolni nalaz acidobaznog statusa iz arterijske krvi desne ruke pokazao je uredne vrijednosti parcijalnog tlaka kisika i ugljikovog dioksida. Zahvat je protekao bez komplikacija i neželjenih događaja.

U poslijeoperacijskom periodu postupno se pratio oporavak srčane funkcije. Bolesnik je nakon ukupno 9 dana odvojen od V-A ECMO potpore. Patohistološkom analizom limfnog čvora (prikazanog na slici 1), dijagnosticiran je Hodgkinov limfom i započeto je kemoterapijsko liječenje uz dobar odgovor na terapiju.

Rasprava

Uređaj ECMO u raznim konfiguracijama koristi se kao sredstvo za potporu plućnoj ili srčanoj funkciji. Prema registru Organizacije za izvantjelesnu reanimaciju (engl. *extracorporeal life support organisation,* ELSO) u razdoblju od 1989. do 2020. godine, primijenjen je u ukupno 133.371 bolesnika svih dobnih skupina. Ukupno preživljenje bolesnika na ECMO-u do otpusta iz bolnice kreće se oko 55%.[8]

Europsko društvo za reanimaciju u svoje je smjernice uključilo preporuku korištenja uređaja ECMO u odraslih bolesnika u kojih su inicijalne mjere zbrinjavanja života neuspješne ili kao pomoć u provođenju visokorizičnih intervencija poput koronarne angiografije i trombektomije u liječenju masivne plućne embolije.[9] Tijekom posljednjeg desetljeća prati se porast primjene uređaja ECMO u pedijatrijskoj populaciji. U sklopu postupaka oživljavanja u bolničkim uvjetima (engl. *extracorporeal cardiopulmonary resuscitation*, ECPR), ECMO je primijenjen u više od 3.000 djece sa stopom preživljenja do otpusta iz bolnice od 43%.[10] Zahvaljujući napretku tehnologije, recentna izvješća predviđaju proširenje primjene uređaja ECMO izvan jedinica za intenzivno liječenje.[11,12]

Prikazani bolesnik priključen je na periferni vensko-arterijski uređaj ECMO tijekom postupka oživljavanja u bolničkim uvjetima (engl. skr. ECPR). Vensko-arterijski uređaj za izvantjelesnu membransku oksigenaciju modificirana je inačica srčano-plućne premosnice. Osim što preuzima ili podržava cirkulacijsku funkciju srca, može istodobno preuzeti funkciju izmjene plinova u krvi.[13] ECMO fiziološki stabilizira bolesnika, smanjuje rizik daljnjih jatrogenih ozljeda i pruža dodatno vrijeme za dijagnozu, liječenje i oporavak od primarne ozljede.[14] Kao potpora srčanoj funkciji V-A ECMO koristi se u sljedećim indikacijama: kardiogeni šok različitih uzroka (akutni koronarni sindrom, teške srčane aritmije refraktorne na druge mjere liječenja, sepsa uz depresiju miokarda, predoziranje ili toksičnost lijeka udružena s dubokom depresijom miokarda, miokarditis i dr.); nemogućnost odvajanja sa srčano-plućne premosnice nakon kardiokirurškog zahvata; primarno odbacivanje presatka nakon transplantacije srca; terapija premoštenja u kroničnoj kardiomiopatiji, te kao periproceduralna potpora u visokorizičnih perkutanih koronarnih intervencija.[6,9]

Osnovni dijelovi vensko-arterijskog ECMO sustava jesu: membranski oksigenator (obogaćuje krv kisikom i uklanja ugljikov dioksid iz krvi), crpka za krv, „pristupna“ (venska) i „povratna“ (arterijska) kanila te konzola za kontrolu (slika 2). Sustavni arterijski protok rezultat je protoka u cirkulacijskom krugu i vlastita izbačaja lijeve klijetke.[13,15] Ako je prisutna, pulsatilnost krivulje arterijskog tlaka odraz je ostatne aktivnosti srca.[16] U perifernoj konfiguraciji V-A ECMO uređaja, krv vraćena iz ECMO kruga susreće se s nativnim srčanim minutnim volumenom na razini torakalne aorte. Ukoliko je područje sliva ovih dvaju protoka distalno od lijeve arterije subklavije, a bolesnikova plućna funkcija je loša, postoji značajan rizik hipoksemije mozga, srca i gornjih ekstremiteta i nastanka tzv. sindroma sjever-jug (engl. *north-south syndrome, Harlequin syndrome)*. Mjerenje periferne zasićenosti kisikom na desnoj ruci i kanulacija desne radijalne/

Tablica 2. – Table 2. Praćenje antikoagulacije i specifičnosti u bolesnika na ECMO-u / Anticoagulation monitoring and its specifities in patients on ECMO

Test / Test	Mjera / Measures	Čimbenici koji utječu na rezultat / Variables that affect results	Preporučene referentne vrijednosti / Recommended therapeutic goals	Druge osobitosti / Other attributions
Aktivirano vrijeme zgrušavanja, engl. skr. ACT / Activated clotting time, ACT	In vitro test iz cijele krvi, sustav zgrušavanja u cijelosti / in vitro whole blood test, entire clotting system	Trombocitopenija (↑ACT), povišeni d-dimeri (↑ACT), hemodilucija (↑ACT), hipotermija (↑ACT) / Thrombocytopenia (↑ACT), elevated d-dimers (↑ACT), hemodilution (↑ACT), hypothermia (↑ACT)	180–200 s	Slabo korelira s koncentracijom heparina / poor correlation with heparin concentration
Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, APTV / Activated partial thromboplastin time, aPTT	Unutarnji i zajednički put zgrušavanja / clotting via the intrinsic and common pathways	Povišena koncentracija faktora VIII (↓APTV), povišena koncentracija slobodnog hemoglobina u plazmi (↓APTV), hiperbilirubinemija (↑APTV), dojenačka dob (↑APTV) / high levels of factor VIII (↓aPTT), elevated plasma free hemoglobin (↓aPTT), hyperbilirubinemia (↑aPTT), infancy (↑aPTT)	60 – 80 s, 40 – 60 s (povišeni rizik od krvarenja) / 60–80 s, 40–60 s (increased bleeding risk)	Referentne vrijednosti razlikuju se među laboratorijima / reference values vary between laboratories
Anti-Xa / anti-Xa	Izravna mjera stupnja inhibicije faktora Xa heparinom / direct measure of the heparin level of inhibition of factor Xa	Povišena koncentracija slobodnog hemoglobina u plazmi (↓anti-Xa), hiperbilirubinemija (↓anti-Xa), hipertrigliceridemija (↓anti-Xa) / elevated plasma free hemoglobin (↓anti-Xa), hyperbilirubinemia (↓anti-Xa), hypertriglyceridemia (↓anti-Xa)	0,3 – 0,7 IU/mL	Ne prikazuje cjelokupnu sliku koagulacije / does not represent the overall hemostatic state
Viskoelastični testovi (TEG, ROTEM) / viscoelastic tests	Aktivnost faktora zgrušavanja krvi, trombocita i fibrinogena / activity of coagulation factors, platelets, and fibrinogen	Dulja pohrana uzorka – prikaz hiperkoagulabilnog stanja / longer storage times – appearance of hypercoagulable state		Pruža mogućnost razlikovanja ranog DIK-a i primarne hiperfibrinolize / can differentiate between early DIC and primary hyperfibrinolysis

brahijalne arterije uz serijsko praćenje acidobaznog statusa minimalni je standard intraoperacijskog monitoringa s ciljem smanjenja rizika od cerebralne hipoksemije.[16,17]

Anesteziolog mora biti svjestan i drugih bitnih komplikacija primjene perifernog V-A ECMO uređaja: distenzije lijeve klijetke uz razvoj plućnog edema (posljedica povećanog tlačnog opterećenja LK uslijed visokog protoka na ECMO-u), ishemije donjih ekstremiteta zbog kanulacije femoralne arterije, krvarenja i tromboembolijskih incidenata.[18]

Poznato je da interakcija krvi s biomaterijalom unutar ECMO kruga potiče upalni i protrombotski odgovor organizma. Fiziološka hemostaza usmjerena je k hiperkoagulabilnom stanju. Klinički najveći izazov jest pravilno titrirati lijekove za antikoagulaciju kako bi se komplikacije svele na što manju razinu. Prema izvješćima, krvarenje se javlja u 10–30% bolesnika na ECMO-u, s nešto višom incidencijom u djece, od 12% do 52% slučajeva.[14,19] Glavni su uzroci krvarenja sistemska heparinizacija sustava, disfunkcija trombocita i razrjeđenje faktora zgrušavanja krvi. S trajanjem ECMO potpore i kanulacijom prsišta rizik od pojave krvarenja raste, osobito u djece.[5,14,19] S druge strane, neke analize pokazuju da se tromboembolijski incidenti često ne zabilježe te je njihova incidencija vjerojatno značajno viša od klinički uočene.[20] Prospektivna opservacijska studija provedena u osam dječjih bolnica u Americi navodi pojavnost tromboembolijskih incidenata u čak 37,5% djece na ECMO-u (u 31,1% slučajeva tromb se nalazio unutar ECMO kruga).[21]

Zbog nedostatka jasnih smjernica, u prošlosti je postojala izrazita varijabilnost korištenja antikoagulacijskih sredstava tijekom izvantjelesne oksigenacije u različitim centrima. Nefrakcionirani heparin danas je najčešće korišteno sistemsko antikoagulacijsko sredstvo u bolesnika na uređaju za izvantjelesnu potporu cirkulaciji.[5,22] Cilj antikoagulacije heparinom jest reducirati pojavu tromba u bolesnika i unutar ECMO kruga. Vezujući se na antitrombin (skr. AT) kao kofaktor, heparin neizravno djeluje na mnogobrojnim mjestima u procesu zgrušavanja krvi. Povećava stvaranje kompleksa trombin-AT za 1000 do 10.000 puta, što u konačnici sprječava pretvorbu fibrinogena u fibrin. Konformacijska promjena antitrombina u interakciji s heparinom dodatno smanjuje djelovanje aktiviranih faktora zgrušavanja IX, X, XI i XII.[23] Prednost nefrakcioniranog heparina u odnosu na druga antikoagulacijska sredstva jest u relativno jednostavnom i brzom poništavanju njegova učinka protaminom. Međutim, točno doziranje heparina i dalje ostaje prijeporno pitanje. Trenutne smjernice za ECMO preporučuju doziranje heparina u kontinuiranoj infuziji od 7,5 – 20 jed/kg/h kako bi se ACT održavao u rasponu od 180 – 220 sekundi.[5] U nedostatku preciznijih smjernica,

brojni su centri razvili vlastite protokole za doziranje i mjerenje učinka heparina.[20, 22] Više provedenih studija potvrdilo je da korištenje samo jednog laboratorijskog testa za praćenje antikoagulacije i titriranje terapije nije dostatno.[20,22,24,25] Također, postoje kvantitativne razlike različitih komponenti hemostatskog sustava u djece i u odraslih, poznate kao koncept razvojne hemostaze.[26] U djece je fiziološki snižena koncentracija antikoagulacijskih proteina, uključujući antitrombin. U usporedbi s odraslima, reducirana je aktivnost faktora zgrušavanja ovisnih o vitaminu K te inhibitora koagulacije proteina C i S.[20] Unatoč navedenim razlikama, smatra se da je hemostaza u novorođenčeta u ravnoteži. Međutim, titriranje antikoagulacije po shemi za odrasle u djece nije potpuno adekvatno, posebno zbog dokazanih razlika u referentnim vrijednostima testova za praćenje koagulacije.[20,26,27] S obzirom na to da je razlika u koagulacijskim parametrima najizraženija u dojenčadi u usporedbi sa starijom djecom i odraslima, zaključili smo da u prikazanog bolesnika dob nema značajnog utjecaja na pristup antikoagulaciji.[20,28]

Optimalna antikoagulacija treba se temeljiti na procjeni cjelokupnog stanja hemostaze u bolesnika korištenjem više laboratorijskih testova.[5,20,24] Tablica 2 sažeto prikazuje panel testova zgrušavanja krvi koji su se pokazali korisnima u svrhu titracije doze heparina u bolesnika na ECMO-u. Laboratorijske nalaze treba tumačiti u kontekstu kliničkog stanja bolesnika i njegovog individualnog rizika od krvarenja ili trombotskih komplikacija. Ukoliko vrijeme dozvoljava, svaku podležeću koagulopatiju potrebno je liječiti prije spajanja bolesnika na potporu uređajem za izvantjelesnu membransku oksigenaciju.[24] Kirurški pristup bolesniku na ECMO uređaju ne razlikuje se od pristupa bolesniku s koagulopatijom. Savjetuje se ekstenzivna upotreba elektrokauterizacije.[5] Upozoravajući znakovi hipovolemije tijekom kirurškog zahvata jesu treskanje cijevi uređaja i alarm niskog protoka.[18]

Osim utjecaja na bolesnikovu hemostazu, ECMO značajno mijenja i farmakokinetiku lijekova. Promjena se prvenstveno odnosi na povećani volumen distribucije lijeka te sekvestraciju ili apsorpciju lijeka unutar ECMO kruga.[29,30] Najčešće korišteni lijekovi u bolesnika na ECMO-u su opioidi fentanil, hidromorfon i morfij, te sedativi propofol, deksmedetomidin i benzodiazepini.[31] Većina ovih lijekova je lipofilna te je izražena njihova sekvestracija u krugu. Studija *Ex vivo* pokazala je da se značajna količina fentanila i midazolama gubi unutar kruga, što klinički rezultira povećanom potrebom za analgeticima i sedativima kroz vrijeme.[30] Funkcija organa te farmakokinetika i farmakodinamika primijenjenih lijekova trebaju biti procijenjene individualno za svakog bolesnika. Odluka o izboru terapije temelji se na željenom kliničkom učinku uz promišljanje o potencijalnim nuspojavama lijeka. Intravenski anestetici preferiraju se u bolesnika na V-A ECMO-u, jer se hlapljivi anestetici ne mogu pouzdano isporučiti u bolesnika sa smanjenim plućnim protokom krvi.[31,32]

Iako se još uvijek istražuju optimalne strategije ventilacije u bolesnika na ECMO-u, pristup tzv. poštedne mehaničke ventilacije poput one u bolesnika s akutnim respiratornim distres sindromom (skr. ARDS), pokazao se uspješnim.[32] Mehanička ventilacija uz pozitivni tlak na kraju ekspirija >10 cm H_2O utjecat će na smanjenje tlačnog opterećenja LK i posredno smanjiti rizik nastanka plućnog edema. Parametri ventilacije u prikazanog bolesnika postavljeni su s ciljem održavanja zasićenosti arterijske krvi kisikom u rasponu od 92 – 97% i $EtCO_2$ unutar normalnih vrijednosti. Novije spoznaje pokazuju kako je hipokapnija povezana s većim mortalitetom bolesnika nakon kardiopulmonalne reanimacije.[33] Mehaničku ventilaciju potrebno je uskladiti s ukupnim protokom plinova na ECMO uređaju (engl. *sweep gas flow*) kako bi se izbjegla izrazita hipokapnija i hiperoksija.[34]

Stabilna vrijednost srednjega arterijskog tlaka, zasićenost miješane venske krvi kisikom (SvO_2) iznad 65% i vrijednost laktata manja od 2,2 mmol/L pokazatelji su zadovoljavajuće tkivne perfuzije kao rezultat optimalno postavljenog protoka krvi u cirkulacijskom krugu uređaja za izvantjelesnu oksigenaciju.[18]

Zahvaljujući napretku tehnologije ECMO danas postaje dostupniji, jednostavniji i sigurniji za korištenje. Iako je rizik od krvarenja i dalje ograničavajući čimbenik za široku primjenu uređaja ECMO, indikacije za njegovu primjenu više nisu ograničene na puku potporu cirkulaciji. Pokazalo se da ECMO poboljšava preživljenje kod teškoga septičkog šoka u djece.[35] U peripartalnom razdoblju korišten je u slučajevima plućne embolije, embolije amnionskom tekućinom i teške plućne hipertenzije, s dobrim ishodima za majku i dijete.[36] Pojedini centri već su započeli s rutinskom primjenom ECMO-a u slučajevima teške traume prsnog koša.[37]

Zaključak

Više nije rijetkost da bolesnik priključen na uređaj za izvantjelesnu potporu cirkulaciji bude podvrgnut određenim dijagnostičko-terapijskim postupcima prilikom kojih je potrebna prisutnost anesteziologa. S razvojem netrombogenih površina za uređaj ECMO, u budućnosti se očekuje smanjenje potrebe za antikoagulacijom i reduciranje komplikacija u smislu krvarenja. Samim time, ECMO vjerojatno više neće biti prepreka za pristupanje nekardijalnim kirurškim zahvatima. Iako je intraoperacijsko zbrinjavanje bolesnika na uređaju za izvantjelesnu membransku oksigenaciju relativno kratka epizoda u odnosu na sveukupno traja-

nje liječenja, anesteziolog mora voditi računa o fiziologiji i komplikacijama uređaja ECMO i s posebnom pažnjom pristupiti anesteziji bolesnika tijekom kirurškog zahvata.

Cilj ovog rada bio je dati sažeti prikaz trenutnih spoznaja i preporuka za zbrinjavanje bolesnika na ECMO-u anesteziolozima koji se u svojoj praksi ne susreću rutinski s uređajem za izvantjelesnu membransku oksigenaciju. Interdisciplinarni pristup i suradnja, kao i poznavanje značajki uređaja, najbolji su put do uspješnog ishoda liječenja.

Zahvala

Zahvaljujemo liječnicima Klinike za pedijatriju na savjetima i suradnji.

Hvala svima koji su pomogli u zbrinjavanju bolesnika: liječnicima i drugom medicinskom osoblju kirurške sale Klinike za kirurgiju glave i vrata, anestezioloških tehničarima te perfuzionistima koji su pružili vrijednu tehničku podršku.

LITERATURA

1. *Kennedy JH.* The role of assisted circulation in cardiac resuscitation. JAMA 1966;197:615–18.
2. *Chen YS, Lin JW, Yu HY, Ko WJ, Jerng JS, Chang WT i sur.* Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis. Lancet. 2008;372(9638): 554–61. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60958-7.
3. *Alibrahim OS, Heard CMB.* Extracorporeal Life Support: Four Decades and Counting. Curr Anesthesiol Rep. 2017;7 (2):168–82. doi:10.1007/s40140-017-0210-0.
4. *Shekar K, Mullany DV, Thomson B, Ziegenfuss M, Platts DG, Fraser JF.* Extracorporeal life support devices and strategies for management of acute cardiorespiratory failure in adult patients: a comprehensive review. Crit Care. 2014;18(3):219. doi:10.1186/cc13865
5. *Extracorporeal Life Support Organization.* ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support. Version 1.4 August 2017. Ann Arbor, MI, USA. Dostupno na: https://www.elso.org/resources/guidelines.aspx. Pristupljeno 5. ožujka 2021.
6. *Makdisi G, Wang IW.* Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. J Thorac Dis. 2015;7(7): E166–E176. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439. 2015.07.17
7. *Meng ML, Bacchetta M, Spellman J.* Anesthetic Management of the Patient with Extracorporeal Membrane Oxygenator Support. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2017;31:227–36, doi: 10.1016/j.bpa.2017.07.005
8. *Extracorporeal Life Support Organization.* ECLS Registry Report. International Summary – July, 2020. Dostupno na: https://www.elso.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx. Pristupljeno 14. veljače 2021.
9. *Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P i sur.* Adult advanced life support section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. Resuscitation. 2015 Oct;95:100–47. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.016.
10. *Barbaro RP, Paden ML, Guner YS, Raman L, Ryerson LM, Alexander P i sur.* Pediatric Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. ASAIO J. 2017;63(4):456–63. doi:10.1097/MAT.0000000000000603.
11. *Monaco F, Belletti A, Bove T, Bandoni G, Zangrillo A.* Extracorporeal Membrane Oxygenation: Beyond Cardiac Surgery and Intensive Care Unit: Unconventional Uses and Future Perspectives. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2018;32(4): 1955–70. doi:10.1053/j.jvca.2018.03.031.
12. *Fierro MA, Dunne B, Ranney DN, Daneshmand MA, Haney JC, Klapper JA i sur.* Perioperative Anesthetic and Transfusion Management of Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation Patients Undergoing Noncardiac Surgery: A Case Series of 21 Procedures. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2019 Jul;33(7):1855–1862. doi:10.1053/j.jvca.2019.01.055.
13. *Bačić G, Tomulić V, Medved I, Zaputović L, Zaninović Jurjević T, Gobić D.* Izvantjelesna membranska oksigenacija u odraslih bolesnika. Cardiol Croat. 2017;12(5–6):216–25. doi. org/10.15836/ccar2017.216.
14. *Bartlett RH, Gattinoni L.* Current status of extracorporeal life support (ECMO) for cardiopulmonary failure. Minerva Anestesiol 2010;76:534–40.
15. *Telukuntla KS, Estep JD.* Acute Mechanical Circulatory Support for Cardiogenic Shock. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2020;16(1):27–35. doi:10.14797/mdcj-16-1-27.
16. *Rao P, Khalpey Z, Smith R, Burkhoff D, Kociol RD.* Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest. Circ Heart Fail. 2018;11(9):e004905. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004905.
17. *Krishnan S, Schmidt GA.* Hemodynamic monitoring in the extracorporeal membrane oxygenation patient. Curr Opin Crit Care. 2019;25:285–91. doi:10.1097/MCC.0000000000000602.
18. *Choi MS, Sung K, Cho YH.* Clinical Pearls of Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock. Korean Circ J. 2019;49(8):657–77. https://doi.org/10.4070/kcj.2019.0188.
19. *Werho DK, Pasquali SK, Yu S, Donohue J, Annich GM, Thiagarajan RR i sur.* Hemorrhagic complications in pediatric cardiac patients on extracorporeal membrane oxygenation: an analysis of the Extracorporeal Life Support Organization Registry. Pediatr Crit Care Med. 2015;16(3):276–88. doi: 10.1097/PCC.0000000000000345.
20. *Chlebowski MM, Baltagi S, Carlson M, Levy JH, Spinella PC.* Clinical controversies in anticoagulation monitoring and antithrombin supplementation for ECMO. Crit Care. 2020; 24:19. https://doi.org/10.1186/s13054-020-2726-9.
21. *Dalton HJ, Reeder R, Garcia-Filion P, Holubkov R, Berg RA, Zuppa A i sur.* Factors Associated with Bleeding and Thrombosis in Children Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196(6):762–71. doi:10.1164/rccm.201609-1945OC.
22. *Bembea MM, Annich G, Rycus P, Oldenburg G, Berkowitz I, Pronovost P.* Variability in anticoagulation management of patients on extracorporeal membrane oxygenation: an international survey. Pediatr Crit Care Med. 2013;14(2):e77–e84. doi:10.1097/PCC.0b013e31827127e4.
23. *Levy JH.* Novel intravenous antithrombins. Am Heart J. 2001;141:1043–7.

24. *Penk JS, Reddy S, Polito A, Cisco MJ, Allan CK, Bembea M i sur.* Bleeding and Thrombosis With Pediatric Extracorporeal Life Support: A Roadmap for Management, Research, and the Future From the Pediatric Cardiac Intensive Care Society: Part 2. Pediatr Crit Care Med. 2019;20(11):1034–9. doi: 10.1097/PCC.0000000000002104.
25. *Colman E, Yin EB, Laine G, Chatterjee S, Saatee S, Herlihy JP i sur.* Evaluation of a heparin monitoring protocol for extracorporeal membrane oxygenation and review of the literature. J Thorac Dis 2019;11(8):3325–35. doi:10.21037/jtd.2019.08.44.
26. *Andrew M, Mitchell L, Vegh P.* Thrombin regulation in children differs from adults in the absence and presence of heparin. Thromb Haemost 1994;72:836–42.
27. *Ignjatovic V, Summerhayes R, Than J, Gan A, Monagle P.* Therapeutic range for unfractionated heparin therapy: age-related differences in response in children. J Thromb Haemost 2006; 4:2280–3.
28. *Appel IM, Grimminck B, Geerts J, Stigter R, Cnossen MH, Beishuizen A.* Age dependency of coagulation parameters during childhood and puberty. J Thromb Haemost 2012;10:2254–63.
29. *Shekar K, Fraser JF, Smith MT, Roberts JA.* Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. J Crit Care. 2012;27(6):741.e9–18. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.02.013.
30. *Shekar K, Roberts JA, Mcdonald CI, Fisquet S, Barnett AG, Mullany DV i sur.* Sequestration of drugs in the circuit may lead to therapeutic failure during extracorporeal membrane oxygenation. Crit Care. 2012;16:R194.
31. *Dzierba AL, Abrams D, Brodie D.* Medicating patients during extracorporeal membrane oxygenation: the evidence is building. Crit Care 2017;21(1):66. doi:10.1186/s13054-017-1644-y.
32. *Meng ML, Bacchetta MD, Spellman J.* Anesthetic management of the patient with extracorporeal membrane oxygenator support. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2017;31:227–36. doi: 10.1016/j.bpa.2017.07.005.
33. *Manole MD, Fink EL.* Arterial carbon dioxide tension after cardiac arrest: too little, too much, or just right?. Resuscitation. 2013;84(7):863–4. doi:10.1016/j.resuscitation.2013.04.022.
34. *Richardson ASC, Tonna JE, Nanjayya V, Nixon P, Abrams DC, Raman L i sur.* Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. ASAIO J. 2021;67(3):221–8. doi: 10.1097/MAT.0000000000001344.
35. *Maclaren G, Butt W, Best D, Donath S, Taylor A.* Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children: one institution's experience. Pediatr Crit Care Med. 2007;8:447–51.
36. *Agerstrand C, Abrams D, Biscotti M, Moroz L, Rosenzweig EB, D'Alton M i sur.* Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiopulmonary Failure During Pregnancy and Postpartum. Ann Thorac Surg. 2016;102(3):774–9.
37. *Ried M, Bein T, Philipp A, Müller T, Graf B, Schmid C i sur.* Extracorporeal lung support in trauma patients with severe chest injury and acute lung failure: a 10-year institutional experience. Crit Care. 2013;17(3):R110. doi: 10.1186/cc12782.

Vijest | News

HRVATSKO DRUŠTVO ZA LIJEČENJE BOLI
HRVATSKOGA LIJEČNIČKOGA ZBORA

organizira

V. HRVATSKI KONGRES IZ LIJEČENJA BOLI
s međunarodnim sudjelovanjem

od 26. do 28. svibnja 2022. godine
Zagreb, Hotel International Zagreb

Program kongresa obuhvaća teme:
- COVID-19 i bol
- akutna bol
- mišićno-koštana bol
- neuropatska bol
- karcinomska bol
- multidisciplinarno liječenje boli
- intervencijski zahvati u liječenju boli (predavanja i radionice)

TEHNIČKI ORGANIZATOR: Globtour Event d. o. o., Trg Nikole Šubića Zrinskog 1/1, 10000 Zagreb

OSOBA ZA KONTAKT: Ana Skolan (ana.skolan@globtour.hr; mice@globtour.hr; mob. +385 91 370 35 53)

WEB STRANICA: https://hdlb2022.get2.events/
https://hdlb.org/

Liječ Vjesn 2022;144:157–161
https://doi.org/10.26800/LV-144-5-6-5

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Dezmoidni tumor u ležištu štitnjače: prikaz bolesnika

Desmoid fibromatosis in thyroid bed: a case report

Ana Mijatović Karačić[1], Sanja Kusačić Kuna[2]✉, Juraj Lukinović[3], Marina Šeronja Kuhar[4], Ivana Brnadić[5], Dražen Huić[2]

[1] Zavod za nuklearnu medicinu, Sveučilišna klinička bolnica Mostar, BiH
[2] Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[3] Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[4] Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku neuroradiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[5] Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

Descriptors
DEZMOIDNI TUMOR – kirurgija, patologija, slikovna dijagnostika;
TUMORI GLAVE I VRATA – kirurgija, patologija, slikovna dijagnostika;
NODOZNA GUŠA – kirurgija; TIREOIDEKTOMIJA;
PARATIREOIDNI TUMORI – kirurgija;
ADENOM – kirurgija; ULTRASONOGRAFIJA;
MAGNETSKA REZONANCIJA

SAŽETAK. Dezmoidni tumori su rijetke benigne tvorbe podrijetla vezivnog tkiva koje sporo rastu, ne metastaziraju, ali mogu invadirati okolna tkiva. Cilj izvješća je prikaz bolesnice s dezmoidnim tumorom razvijenim u ležištu lijevog režnja štitnjače nakon prethodnoga operacijskog zahvata totalne tireoidektomije zbog multinodularne guše s ekstirpacijom adenoma paratireoidne žlijezde u istom aktu. Zbog promuklosti i osjećaja bolnosti u ležištu štitnjače dvije godine nakon inicijalnog zahvata kod bolesnice je učinjen kontrolni ultrazvuk vrata koji verificira slabo ograničen, nehomogen, pretežno izoehogen čvor tvrde konzistencije u ležištu lijevog režnja štitnjače koji je po svojim ehografskim karakteristikama bio suspektan na malignu promjenu. Ciljana citološka punkcija opisuje rijetke vretenaste stanice, ali bez drugih elemenata za pobližu diferencijaciju. Stoga je ultrazvučni pregled dopunjen drugim slikovnim radiološkim metodama (kompjutorizirana tomografija i magnetska rezonancija) koje postavljaju sumnju na paragangliom ili adenom paratireoidne žlijezde, ali se nije mogla sa sigurnošću isključiti ni promjena druge etiologije. Zbog navedenog kod bolesnice je preporučena kirurška ekscizija koja je bila zahtjevna zbog tvrdoće navedene tvorbe. Patohistološki nalaz je odgovarao ekstraabdominalnoj fibromatozi, odnosno dezmoidnom tumoru s mogućom pojavom recidiva. Iako je dezmoidni tumor općenito benigna bolest, ponekad može biti lokalno invazivan s infiltracijom okolnih struktura oponašajući sliku malignog procesa uz otežanu potpunu kiruršku ekscizijuju koja je terapija izbora. Štoviše, unatoč potpunom uklanjanju čest je recidiv bolesti pa bolesnike s dezmoidnim tumorom treba povremeno kontrolirati.

Descriptors
FIBROMATOSIS, AGGRESSIVE – diagnostic imaging, pathology, surgery;
HEAD AND NECK NEOPLASMS – diagnostic imaging, pathology, surgery;
GOITER, NODULAR – surgery; THYROIDECTOMY;
PARATHYROID NEPLASMS – surgery;
ADENOMA – surgery; ULTRASONOGRAPHY;
MAGNETIC RESONANCE IMAGING

SUMMARY. Desmoid tumors are rare formations of fibroblastic origin thought benign and slow growing, but could be aggressive in behaviour invading the surrounding areas. The aim of this report is to present a case of a patient with desmoid tumor located in anterior cervical region mimicking malignant formation. A 69-year-old female patient with previous history of surgery due to multinodular goiter as well as primary hyperparathyroidism caused by parathyroid adenoma was scheduled to ultrasound of the neck due to hoarseness. Ultrasound revealed extremely hard, isoechoic, poorly defined nodule with calcification in thyroid bed suggestive of malignant tissue. The finding of fine needle aspiration cytology report showed rare spindle cells but was inconclusive. Other imaging techniques like computed tomography and magnetic resonance imaging were suggestive for paraganglioma or parathyroid adenoma, but another etiology could not be ruled out with certainty and complete surgical resection was recommended. Pathology report was consistent with fibromatosis, leading to the final diagnosis of extra-abdominal desmoid tumor. Although desmoid tumor is generally a benign disease, it can sometimes be locally aggressive invading the surrounding tissue and mimicking the picture of a malignant process with difficulties to remove surgically, as in our case. Moreover, even after complete excision, recurrence of the disease often occurs that should be kept in mind and such patients should be monitored periodically.

Dezmoidni tumor ili fibromatoza jest rijetka benigna novotvorina podrijetla vezivnog tkiva karakterizirana sporim rastom, ali s tendencijom infiltracije okolnog tkiva i recidiva bolesti, iako nema metastatski potencijal.[1] Tumor se pojavljuje češće kod žena, a predstavlja manje od 3% svih tumora mekog tkiva te 0,03% svih neoplazmi.[2] Većina tumora su sporadični s beta-katenin mutacijom, mogu se razviti u svim anatomskim regijama, ali češće zahvaćaju udove (70%), trup (43%), glavu i vrat (7%). Također se mogu razviti u abdominalnoj i torakalnoj stijenci. Druga, manja skupina (incidencija 10 – 20%) jesu slučajevi povezani s obiteljskom (familijarnom) adenomatoznom polipo-

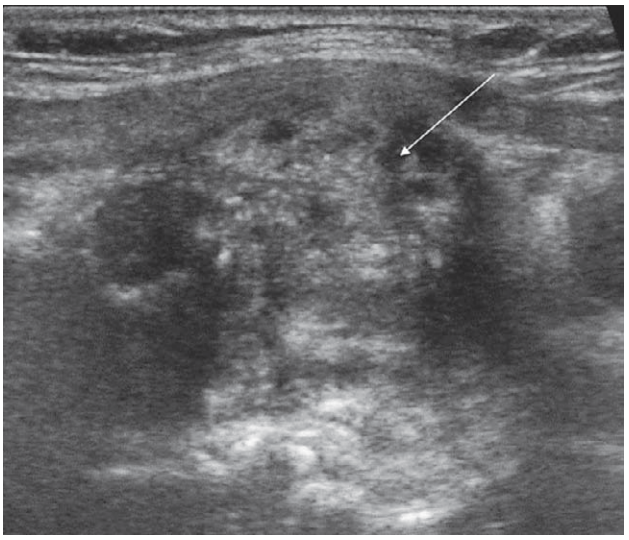
✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Sanja Kusačić Kuna, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-0161-9158
Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12,10000 Zagreb,
e-pošta: sanja.kusacickuna@gmail.com

Primljeno 29. ožujka 2021., prihvaćeno 27. srpnja 2021.

zom (FAP). U ovoj grupi mutacija APC-gena (engl. *adenomatous polyposis coli gene*) dovodi do razvoja dezmoidnog tumora, a nešto češće obolijevaju muškarci i to uglavnom s intraabdominalno lokaliziranim tumorom koji se javlja u ranijoj životnoj dobi u odnosu na sporadične slučajeve. Dezmoidni tumori se mogu pojaviti i na mjestu ranijega kirurškog zahvata i traume te su nešto češći u trudnoći i babinju.[3] Unatoč preporučenoj kompletnoj kirurškoj resekciji širokih rubova, recidiv bolesti se javlja u 24% do 77% slučajeva.[1] Iako su dezmoidni tumori uglavnom benigni i sporo rastući, ponekad se mogu razviti i agresivniji oblici s kompresijom i invazijom okolnih struktura. Terapijski postupak kod recidivirajućih infiltrativnih tumora zahtijeva ponovljenu kirušku resekciju koja ovisi o lokalizaciji i ponašanju tumora, simptomima, dobi bolesnika, ali ponekad zahtijeva i primjenu nesteroidnih protuupalnih lijekova, antiestrogensku hormonsku terapiju, pa čak i kemoterapiju i radioterapiju.[4] Cilj je ovog rada osvrt na nastanak, kliničku sliku, slikovne metode i patohistološke osobitosti kod bolesnice s navedenim rijetkim oblikom tumora.

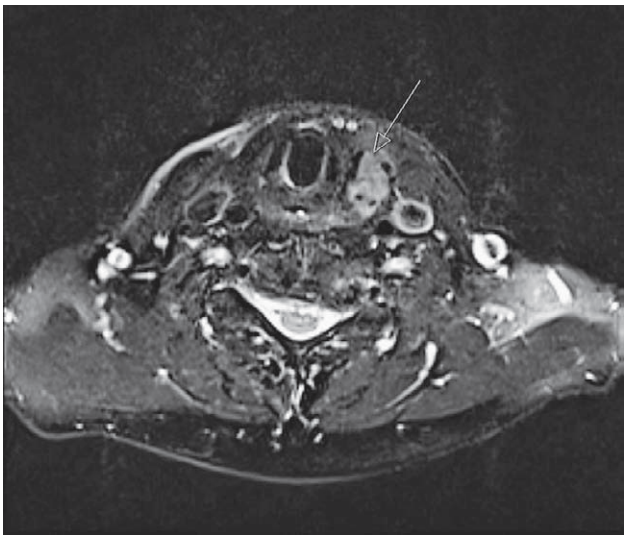
Prikaz slučaja

Bolesnica u dobi od 69 godina primljena je na ultrazvuk vrata u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu KBC-a Zagreb u siječnju 2020. godine žaleći se na promuklost i osjećaj stranog tijela u vratu. Prema anamnestičkim podatcima kod bolesnice je u ožujku 2018. godine učinjena totalna tireoidektomija radi velike polinodozne strume s ekstirpacijom uvećane donje desne paratireoidne žlijezde zbog adenoma paratireoidne žlijezde s hiperkalcemijom, a kontrolni ultrazvuk nakon izvršenoga operacijskog zahvata bio je uredan (bez znakova ostatnog tkiva u ležištu štitnjače i bez prikaza adenoma paratireoidne žlijezde koji je ekstirpiran). Nakon izvršenoga operacijskog zahvata bolesnica je uzimala nadomjesnu terapiju L-tiroksinom, a uz navedenu terapiju vrijednosti slobodnog tiroksina (FT4) i tireotropina (TSH) bile su u granicama referentnih vrijednosti uz normokalcemiju. Od ostalih anamnestičkih podaka izdvaja se raniji operacijski zahvat desnostrane hemikolektomije zbog karcinoma debelog crijeva bez potrebe za daljnjim onkološkim liječenjem te ekstrakcija više različitih polipa u debelom crijevu. Pri fizikalnom pregledu u siječnju 2020. palpacijski se nalazi zadebljanje tvrde konzistencije u srednjoj trećini lijeve strane vrata medijalno, u ležištu štitnjače. Ultrazvučno se na mjestu palpabilnog zadebljanja verificira nehomogena, pretežno izoehogena tvorba s grubim odjecima, neravnih kontura, veličine 2,1 x 1,5 x 1,5 cm (longitudinalni/anteroposteriorni/transverzalni promjer) suspektnih ehografskih karakteristika (slika 1). Zbog anamnestičkih podataka o ranijem kirurškom zahvatu u navedenom području



Slika 1. Ultrazvučni prikaz nehomogene, pretežno izoehogene tvorbe neravnih kontura u ležištu lijevog režnja štitnjače

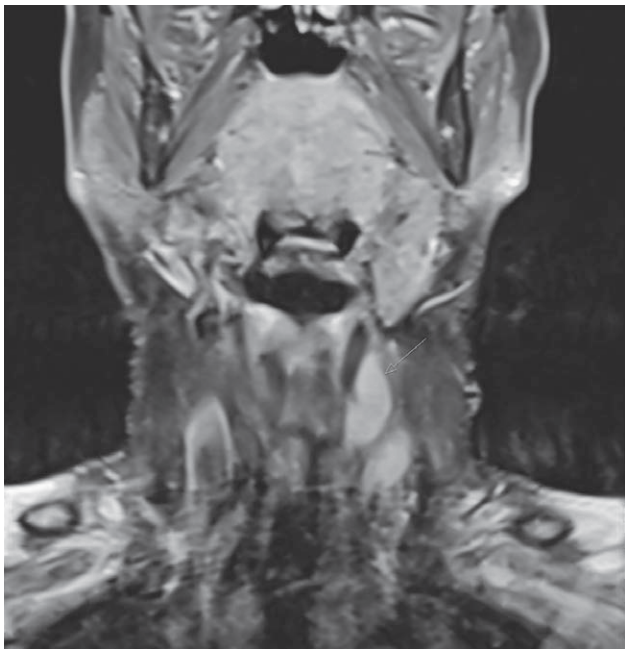
Figure 1. Ultrasonographic appearance of extra-abdominal fibromatosis demonstrated in homogeneous, isoechogenic, poorly defined structure located in left thyroid bed



Slika 2. Aksijalni T2 presjek vrata sa saturacijom masti na snimci magnetske rezonancije (MR) pokazuje paralaringealno/paratrahealno lijevo tvorbu heterogenog signala s blagim kompresijskim učinkom

Figure 2. MRI of neck region: axial fat suppressed T2WI of neck shows paralaryngeal/paratracheal heterogeneous lesion on left side with mild mass effect

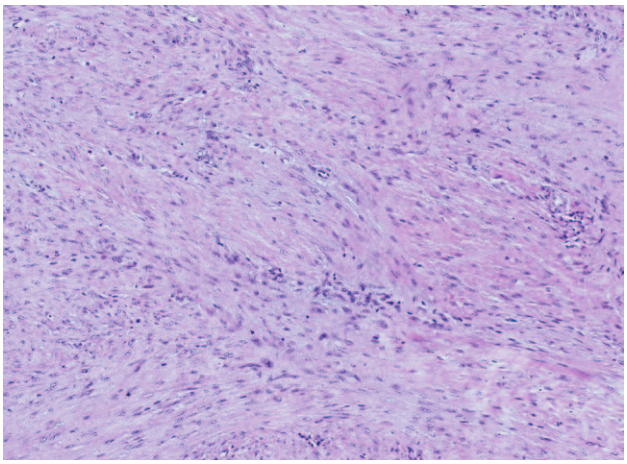
diferencijalno-dijagnostički je u obzir dolazilo i granulacijsko tkivo. Ponavljanom ciljanom citološkom punkcijom pod kontrolom ultrazvuka u punktatu su dobivene rijetke vretenaste stanice bez pobliže diferencijacije pa je s obzirom na neodređeni citološki nalaz u cilju daljnje dijagnostike preporučena biopsija



Slika 3. Postkontrastni koronarni T1 presjek vrata sa saturacijom masti na snimci magnetske rezonancije (MR) pokazuje homogenu imbibiciju ovalne tvorbe paralaringealno lijevo

Figure 3. Postcontrast coronal fat suppressed T1WI MRI shows paralaryngeal homogeneous enhancement of oval lesion on the left side situated medially from left jugular vein and ACC

širokom iglom te druga preoperacijska slikovna dijagnostika odnosno kompjutorizirana tomografija ili magnetska rezonancija u cilju detaljnije karakterizacije lezije, točnije lokalizacije tumora i eventualne zahvaćenosti susjednih struktura. Tvorba je bila izrazito tvrda i fiksirana za tiroidnu hrskavicu. MSCT vrata verificira laterokaudalno od tiroidne hrskavice lijevo te medijalno od lijeve karotidne arterije i jugularne vene ovalnu, vaskulariziranu, mekotkivnu tvorbu veličine 2,6 x 1,6 x 2,4 cm koja je inhomogeno imbibirana kontrastnim sredstvom, uz medioponiran dušnik uredne širine lumena. Radiološki nalaz je bio suspektan na adenom paratireoidne žlijezde ili na recidiv strume, ali je zbog suspektne infiltracije okolnog tkiva ipak preporučena magnetska rezonancija (MR). MR vrata prije i nakon intravenske aplikacije paramagnetnoga kontrastnog sredstva opisuje ekspanzivnu tvorbu paralaringealno/paratrahealno lijevo, lobuliranih kontura, dimenzija AP 2,5 x LL 1,4 x CC 3,0 cm. Aksijalni T2 presjek vrata sa saturacijom masti verificira tvorbu heterogenog signala s blagim kompresijskim učinkom (slika 2), a postkontrastni koronarni T1 presjek vrata sa saturacijom masti pokazuje relativno homogenu imbibiciju opisane tvorbe bez jasnih znakova restrikcije difuzije (slika 3). Diferencijalna dijagnoza je uključivala adenom paratireoidne žlijezde, ali se nije mogao isključiti paragangliom niti promjena druge etiologije.



Slika 4. Histološka slika ekstirpiranoga dezmoidnog tumora: tvorba građena od nakupina i tračaka vretenastih stanica uloženih u kolagenu stromu (H&E, 10×)

Figure 4. Pathohistologic finding of surgically resected and hystologically proven desmoid tumor revealed lesion composed of sheets and fascicles of spindle cells set in collagenous stroma (H&E, 10×)

Anteriorno od opisane tvorbe bila je prisutna i diskretna imbibicija mekih tkiva moguće u sklopu postoperativnih ožiljnih promjena. Patohistološki nalaz biopsije širokom iglom u 6/2020. postavlja sumnju na fibromatozu te je preporučena kompletna kirurška resekcija. Operacijski zahvat, odnosno ekstirpacija opisane tvorbe učinjena je u 9/2020., a u definitivnom patohistološkom izvješću opisuje se čvrsta, siva lezija veličine 3,5 x 2 x 1,5 cm, mikroskopski građena od nakupina i tračaka vretenastih stanica uloženih u kolagenu stromu, nejasno ograničena infiltracijom okolne skeletne muskulature. Nekroza i atipije nisu nađene, a pronađene su do 2 mitoze/10VVP. Imunohistokemijski tumorske stanice su bile pozitivne na vimentin i SMA, a tek su pojedinačne stanice pokazivale pozitivitet na beta-katenin i S100. Nalaz je odgovarao ekstraabdominalnoj fibromatozi (tzv. dezmoidnom tumoru) s mogućom pojavom recidiva (slika 4). Tijekom kirurškog zahvata učinjena je kompletna ekscizija tumora sa širokim rubovima, što je bio i primarni cilj liječenja unatoč iznimno teškom operacijskom zahvatu zbog tvrdoće tumora te infiltracije okolnog tkiva. Postoperacijski laboratorijski nalazi (FT4 i TSH) uz supstitucijsku terapiju L-tiroksinom kao i ukupni i ionski kalcij, fosfati i PTH važni za dalje praćenje bili su unutar referentnih vrijednosti, a u ovom trenutku bolesnica je ultrazvučno bez znakova lokalnog recidiva bolesti.

Rasprava

Ekstraabdominalna fibromatoza ili dezmoidni tumor je rijetka, lokalno invazivna lezija, bez sklonosti metastaziranju, ali je karakterizirana visokim postot-

kom recidiva bolesti. Tumor je podrijetla vezivno-mišićnog tkiva[3], a njegov nastanak se povezuje s hormonskim promjenama u trudnoći i babinju, ranijim kirurškim zahvatima i traumama, ali i s genetskom predispozicijom, budući da se u većem postotku javlja kod bolesnika s obiteljskom polipozom.[5] U ovom slučaju bolesnica je imala nekoliko rizičnih čimbenika za nastanak bolesti, kao raniji operacijski zahvat na mjestu nastanka tumora te ženski spol. Najveća je incidencija bolesti u trećem desetljeću života.[6] Ova neoplazma se često može javiti sporadično ili u sklopu obiteljske adenomatozne polipoze (FAP). U slučaju FAP-a tumor nastaje kao rezultat somatskih mutacija u APC-genu ili u beta-katenin genu te mu je incidencija puno veća nego kad su u pitanju sporadični slučajevi. Procjenjuje se da će 10 – 25% osoba s FAP-om razviti najmanje jedan dezmoidni tumor tijekom svog života s 850 puta većim rizikom od opće populacije. Sporadični slučajevi su vrlo rijetki i uglavnom pogađaju 2–4 osobe na milijun stanovnika.[7] FAP je karakterizirana prisutnošću većeg broja polipa u debelom crijevu koji imaju tendenciju maligne transformacije. Smatra se da je inaktivacija ostatnog APC-gena kritični korak u nastanku kolorektalnog karcinoma i dezmoidnog tumora.[8] Kod naše bolesnice učinjena je desnostrana hemikolektomija zbog karcinoma kolona kao i ekstrakcija velikog broja polipa u debelom crijevu; trenutno je bez potrebe za daljnjim onkološkim tretmanom, ali se redovito prati.

Dezmoidna fibromatoza (DF) se klasificira kao intraabdominalna i ekstraabdominalna. Većina ekstraabdominalnih slučajeva je sporadična i može se javiti u svim anatomskim regijama. Bolesnici se uglavnom žale na izraslinu koja može biti i bolna, a nešto rjeđe su prisutni simptomi i znaci kompresije okolnih anatomskih struktura.[1] Dezmoidni tumori se zbog rijetke pojavnosti često pogrešno i kasno dijagnosticiraju. Ranije studije su utvrdile da su dezmoidni tumori točno dijagnosticirani u samo 50% slučajeva.[5] Diferencijalna dijagnoza uključuje fibrosarkom, reaktivnu fibroblastičnu proliferaciju, miksom ili nodularni fascitis.[2]

U dijagnostici i karakterizaciji lezija na raspolaganju je nekoliko slikovnih metoda. Ultrazvuk je često inicijalna dijagnostička metoda; ehografski možemo ocijeniti veličinu i strukturu tumora, lokalizaciju, granice prema okolnom tkivu i vaskularizaciju, a pod kontrolom ultrazvuka izvodi se i ciljana citološka punkcija.[1] U prikazanom slučaju ultrazvukom je verificiran nehomogeni, pretežno izoehogeni čvor s kalcifikatima, tvrde konzistencije i neoštrih granica prema okolnom tkivu, koji je po ehografskim obilježjima bio suspektan na malignu promjenu. Magnetska rezonancija (MR) se smatra zlatnim standardom za dijagnostiku fibromatoznih lezija preoperativno, a također je korisna i za postoperacijsko praćenje.[3] Iako je višeslojna kompjutorizirana tomografija (MSCT, engl. *multislice computed tomography*) manje senzitivna od MR-a za mekotkivne lezije može također pružiti korisne informacije o veličini tumora, lokalizaciji i granicama prema okolnom tkivu.[1]

Kompletna kirurška resekcija jest metoda izbora u liječenju dezmoidnog tumora. Zbog kompleksne anatomije i česte zahvaćenosti neurovaskularnih struktura u području glave i vrata kompletna kirurška resekcija je teško izvodiva. Resekcija može dovesti do ozljeda okolnih struktura, karotidne arterije, unutarnje jugularne vene ili brahijalnog pleksusa, a zbog složenih anatomskih struktura uz nemogućnost kompletne ekscizije često je povezana s recidivom bolesti (46 – 62%) i potrebom za daljnjim ponavljanim ekscizijama.[9] Ovaj tumor ne metastazira, ali je lokalni recidiv s pridruženim morbiditetom ralativno čest. Stopa recidiva iznosi 33,3%, a kod kirurške ekscizije širokih rubova je manja.[10] Kod recidivirajućih slučajeva s nekompletnom ekscizijom primjenjuje se adjuvantna terapija, poput hormonske terapije i nesteroidnih antiinflamatornih lijekova, pa čak i radioterapija i citostatici.[11] Hormonska terapija uglavnom uključuje primjenu selektivnih modulatora estrogenskih receptora (poput tamoksifena, raloksifena i toremifena), kao i primjenu analoga gonadotropina (leuprolid) te antagonista estrogenskih receptora (medroksiprogesteron, testosteron i progesteron) s potencijalnim antitumorskim učinkom u hormonski ovisnih tumora.[12] Nesteroidni antireumatici poput indometacina, sulindak i kolhicin testirani su kod bolesnika s različitim stupnjem uspjeha. U slučaju neuspjeha antiestrogenske terapije i terapije nesteroidnim antireumaticima mogu se koristiti citotoksični lijekovi poput kombinacije doksorubicina i dakarbazina, doksorubicin-ciklofosfamid-vinkristin kombinacije ili vinkristin-aktinomicin D-ciklofosfamid.[11,12] Obećavajuća je i primjena inhibitora tirozin kinaza (TKI) poput imatiniba, sorafeniba i pazopaniba.[13] Kod agresivnih oblika ispituje se i primjena drugih lijekova poput 1,25-(OH)2-vitamina D3, interferona alfa (IFN-α), retinoične kiseline i prednizolona, te primjena ablacijskih postupaka poput radiofrekventne ablacije (RFA) i fokusiranog ultrazvuka visokog intenziteta (engl. *high intensity focused ultrasound*, HIFU) s različitim uspjehom.[12] Naša bolesnica je trenutno bez znakova povrata bolesti pa je za sada bez specifične terapije, a sljedeći kontrolni pregled ultrazvukom planira se za oko 6 mjeseci uz MR vrata prema potrebi. Naglašava se važnost pravodobnog prepoznavanja relativno čestih recidiva ovog tumora, a u liječenju i praćenju važan je multidisciplinarni pristup.[14]

Zaključak

Dezmoidni tumori su iznimo rijetki oblici benignih tumora. Uglavnom su loše ograničeni i infiltriraju okolne strukture pa prema ultrazvučnom prikazu često

mogu sugerirati maligne promjene. Kombinacije različitih slikovnih metoda (ultrazvuk s ciljanom citološkom punkcijom, MR i MSCT) koriste se za definiranje veličine i lokalizacije tumora kao i odnosa tumora s okolnim strukturama. Kompletna kirurška resekcija ima dobru prognozu iako je učestalost recidiva visoka pa se svakako preporučuje redovita kontrola bolesnika.

LITERATURA

1. *Eastley N, McCulloch T, Esler C, Hennig I, Fairbairn J, Gronchi A i sur.* Extra-abdominal desmoid fibromatosis: A review of management, current guidance and unanswered questions. Eur J Surg Oncol. 2016;42:1071–83.
2. *Papagelopoulos PI, Mavrogenis AF, Mitsiokapa EA, Papaparaskeva KT, Galanis EC, Soucacos PN.* Current trends in the management of extra-abdominal desmoid tumours. World J Surg Oncol. 2006;4:21.
3. *Fornaro R, Caratto E, Caratto M, Salerno A, Sarocchi F, Minetti G i sur.* Extra-abdominal fibromatosis: Clinical and therapeutic considerations based on an illustrative case. Oncol Lett. 2015;10:3103–6.
4. *Escobar C, Munker R, Thoma JO, Li BD, Burton GV.* Update on desmoid tumors. Ann Oncol. 2012;23:562–9.
5. *Ali Kaygin M, Dag O, Erkut B, Ates A, Kayaoglu RC, Kadioglu H.* Extraabdominal fibromatosis (desmoid tumor): a rare tumor of the lower extremity arising from the popliteal fossa. CaseRepVascMed.2011;ID184906.doi:10.1155/2011/184906.
6. *Bekers EM, van Broekhoven DLM, van Dalen T, Bonenkamp JJ, van der Geest ICM, de Rooy JWJ i sur.* Multifocal occurrence of extra-abdominal desmoid type fibromatosis – a rare manifestation, a clinicopathological study of 6 sporadic cases and 1 hereditary case. Ann Diagn Pathol. 2018;35:38–41.
7. *Ribeiro Freitas AC, Ribeiro Barbosa LE.* Genetic profile, risk factors and therapeutic approach of desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. J Coloproctol. 2017;37:163–70.
8. *De Marchis ML, Tonelli F, Quaresmini D, Lovero D, Della-Morte D, Silvestris F i sur.* Desmoid tumors in Familial Adenomatous Polyposis. Anticancer Res. 2017;37:3357–66.
9. *Nagar M, Kaushal M, Shukla A, Deshmukh C, Kumar Mathur R, Munjal K.* An interesting case of fibromatosis of neck with review of literature. Indian J Surg Oncol. 2013;4:378–81.
10. *Teixeira LEM, Arantes EC, Villela RF, Soares CBG, Costa RBC, de Andrade MAP.* Extra-abdominal desmoid tumor: local recurrence and treatment options. Acta Ortop Bras. 2016;24:147–50.
11. *Avinçsal ÖM, Shinomiya H, Otsuki N, Sasaki R, Nibu KI.* Successful Management of Aggressive Fibromatosis of the Neck: A Case Report. Balkan Med J. 2018;35:278–81.
12. *Zhang Z, Shi J, Yang T, Liu T, Zhang K.* Management of aggressive fibromatosis. Oncol Lett. 2021;21:43.
13. *Napolitano A, Mazzocca A, Spalato Ceruso M, Minelli A, Baldo F, Badalamenti G i sur.* Recent Advances in Desmoid Tumor Therapy. Cancers 2020;12:2135.
14. *Kasper B, Ströbel P, Hohenberger P.* Desmoid Tumors: Clinical Features and Treatment Options for Advanced Disease. Oncologist. 2011;16:682–3.

Liječ Vjesn 2022;144:161–162

Prikaz priručnika | Manual review

DIJETE I PANDEMIJA. Stručna urednica: Irena Bralić. Medicinska naklada, Zagreb, ožujak 2022. (ISBN 978-953-368-037-8)

Priručnik trajnog medicinskog usavršavanja, urednice prim. doc. dr. sc. Irene Bralić, dr. med., specijalistice pedijatrije, s tekstovima *in extenso*, obuhvatio je usmena izlaganja na tečaju trajnog medicinskog usavršavanja prve kategorije iz ciklusa *Novi izazovi u pedijatriji* koji je održan od 4. do 6. ožujka 2022. u Zagrebu. Stručna voditeljica i inicijatorica tečaja prim. doc. dr. sc. Irena Bralić, dr. med. i Hrvatsko pedijatrijsko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora osmu godinu zaredom organiziraju ovaj tečaj, sada s novim izazovom i nazivom *Dijete i pandemija*. Partneri u organizaciji tečaja su Medicinski fakulteti Sveučilišta u Osijeku, Rijeci, Splitu i Zagrebu, Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar" te Hrvatsko farmaceutsko društvo. Tečaj podržava i Povjerenstvo za medicinsku izobrazbu Hrvatske liječničke komore te Hrvatske ljekarničke komore.

Urednica doc. dr. sc. Irena Bralić u suradnji s vodećim imenima pedijatrije i suradnih struka u skladu s globalnim zbivanjima iznosi suvremenu problematiku u zdravstvenoj zaštiti djece. Priručnik *Dijete i pandemija* sažeti je multidisciplinarni prikaz svakodnevnih pedijatrijskih izazova za vrijeme pandemije koronavirusne bolesti. U nizu izvrsnih radova, od kojih neki imaju oblik preporuka temeljenih na recentnoj literaturi, iznose se razmatranja kako održati dosadašnju zdravstvenu zaštitu i prilagoditi ju pandemijskim uvjetima te koji su izazovi u zaštiti od kratkoročnih i dugoročnih učinaka infekcije novim koronavirusom na somatsko, ali i mentalno zdravlje i blagostanje djece.

Priručnik sadrži radove 27 autora temeljene na osobnom opažanju, nedoumicama u svakodnevnom kliničkom radu te pregledu recentne znanstvene literature, koji su grupirani u pet poglavlja na 189 stranica.

Uvodno poglavlje je posvećeno glavnoj temi osmog ciklusa *Novih izazova u pedijatriji*, a to je *Dijete tijekom pandemije koronavirusne bolesti kroz multidimenzionalni pristup*. Urednica uvodi pojam sindemijskog promatranja pandemije koronavirusne bolesti, odnosno sinergističkog djelovanja više istodobnih epidemija (kroničnih, nezaraznih somatskih bolesti te narušenog mentalnog zdravlja) koje promatramo u nejednakim uvjetima socio-ekonomskog okruženja, a utječu na zdravlje pojedinca. Naime, već dugo prisutne epidemije/pandemije pretilosti i šećerne bolesti pridružuju se pandemiji koronavirusne bolesti te pogoršavaju tijek i ishod zarazne bolesti. Naglasci su stavljeni na direktne i indirektne posljedice infekcije, utjecaj na rast i razvoj, kao i na skrb za kronično bolesnu djecu. Uloga pedijatra je sveobuhvatna – prevencija, liječenje i provođenje epidemioloških izvida uz psihološku podršku djeci i obiteljima. Multidisciplinarno je pristupljeno kasnoj manifestaciji infekcije SARS-CoV-2, multisistemskom upalnom sindromu u djece, čija je pojava povezana s imunosnom aktivacijom. Osvrt na ovaj sindrom iznijela je grupa pedijatrijskih reumatologa, kardiologa i infektologa kroz iznošenje smjernica stručnih društava i kroz osobna klinička iskustva sažeta u registru djece liječene u Hrvatskoj. Poseban je naglasak na utjecaju socijalne izolacije i nastave na daljinu na mentalno zdravlje djece i adolescenata te funkcioniranje obitelji. Preporuka je usmjeravanje djelovanja na zaštitu i održavanje mentalnog zdravlja kroz zajedničku podršku zajednice, socijalne i zdravstvene skrbi, školstva te jačanje roditeljskih autoriteta. Pandemija COVID-19 utjecala je i na opterećenje zdravstvenog sustava, s direktnim učinkom na profesionalno okruženje zdravstvenih djelatnika kroz preopterećenje poslom te stalnu izloženost infekciji. Potrebni su sustavni koraci u organizaciji radne okoline te socijalnoj i psihološkoj potpori djelatnicima u jedinicama za liječenje bolesnika s COVID-19. Razmotreni su i aspekti prevencije COVID-19 putem cijepljenja djece i adolescenata, kako zdravih tako i rizičnih skupina, kroz pogled infektologa, imunologa i specijalista školske medicine.

Ciklus *Novi izazovi u pedijatriji* ne ostavlja po strani tijekom pandemije niti vanpandemijske bolesti djece, pa su tako iznijete preporuke Hrvatskog društva za pedijatrijsku pulmologiju za liječenje vanbolničkih pneumonija kao i pristup hitnim stanjima u pedijatrijskoj dermatologiji.

Ove godine dva su posebna poglavlja: jedno je posvećeno osnovnom alatu za socijalizaciju i primjeren razvoj djece, a to je komunikacija, govor i jezik kroz spektar fiziologije i patologije, dok je drugo poglavlje obuhvatilo mentalno zdravlje djece i adolescenata kroz hitna stanja i forenzičku psihijatriju.



Slika 1. Priručnik *Dijete i pandemija*, naslovna stranica, ožujak 2022.

Figure 1. Handbook *The child and pandemic* – the cover page of the book, March 2022

Svako poglavlje završava jasno izrečenim ključnim porukama te popisom recentne literature koja potkrjepljuje iznesene činjenice i daje usmjerenje za daljnje istraživanje. Priručnik je namijenjen pedijatrima na svim razinama zdravstvene zaštite djece, od primarne do tercijarne, specijalizantima pedijatrije, suradnim strukama poput logopeda, psihijatara, psihologa, dermatologa i infektologa.

Voditeljica kroz ciklus *Novi izazovi u pedijatriji* avangardnim, nadasve svježim i zanimljivim pristupom uz znanstvene argumente naglašava važnost i odgovornost uloge pedijatra u zbrinjavanju djece kao vulnerabilne društvene skupine čije zdravo odrastanje čini osnovu zdravog društva. Namijenjen djelatnicima koji skrbe o djeci, ovaj će multidisciplinarni priručnik omogućiti nova saznanja koja ih čine usklađenim na globalnoj razini i izvrsnim u svakodnevnom radu.

doc. dr. sc. Blaženka Kljaić Bukvić, dr. med.
specijalist pedijatar, subspecijalist pedijatrijske alergologije i kliničke imunologije

prim. prof. dr. sc. Ljerka Cvitanović-Šojat, dr. med.
specijalist pedijatar, subspecijalist pedijatrijske neurologije

Liječ Vjesn 2022;144:163–168
https://doi.org/10.26800/LV-144-5-6-6

Pregled | Review

Dileme u radioterapiji/kemoterapiji bolesnika s metastazama u limfne čvorove na vratu tumora nepoznatoga primarnog sijela

Controversies in radiotherapy/chemotherapy in patients with neck lymph node metastases from an unknown primary tumor

Marin Prpić[1,3,4]✉, Neva Purgar[1], Davor Kust[1], Petar Suton[2,4], Ana Fröbe[1,3]

[1] Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[2] Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[3] Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[4] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Deskriptori
TUMORI NEPOZNATOG PRIMARNOG SIJELA – dijagnoza, liječenje, patologija; PLANOCELULARNI KARCINOM GLAVE I VRATA – dijagnoza, liječenje, patologija, sekundarni; LIMFNI ČVOROVI – patologija; TUMORSKI STADIJ; LIMFNE METASTAZE; KEMORADIOTERAPIJA; MULTIMODALNO LIJEČENJE

SAŽETAK. Incidencija karcinoma nepoznatoga primarnog sijela s metastazama u limfne čvorove glave i vrata je niska te prema literaturi varira između 2 i 9%, te je u daljnjem padu zbog sve preciznije dijagnostike. Histološki, najčešći su planocelularni karcinomi. Osim općega fizikalnog pregleda s osobitim usmjerenjem na područje glave i vrata, nužan je endoskopski pregled s vizualizacijom nazofarinksa, orofarinksa, larinksa i hipofarinksa te radiološka slikovna obrada (CT i/ili MR te u slučaju indikacije PET/CT). Kirurško liječenje najstarija je, no još uvijek vrlo važna metoda liječenja ovih bolesnika te je preferirana opcija inicijalnog liječenja. S druge strane, primarna radioterapija predstavlja važnu opciju liječenja za tumore glave i vrata, posebno u bolesnika koji nisu kandidati za kirurško liječenje, a kod bolesnika s uznapredovalim nalazom na vratu (N2-3) preporučuje se kombinirati je s kemoterapijom. Nakon inicijalnog kirurškog liječenja i patohistološkog nalaza N2 ili N3 bolesti, radioterapija s kemoterapijom ili bez nje indicirana je u svih bolesnika, a može se razmotriti i kod onih sa statusom N1. Neovisno radi li se o primarnoj ili adjuvantnoj radioterapiji, opseg polja zračenja i nadalje je kontroverzna tema. Opcije liječenja se kreću od operativnog liječenja ipsilateralne strane vrata bez adjuvantnog liječenja, operativnog liječenja s adjuvantnom primjenom (kemo)radioterapije do primarnog liječenja – zračenja obje strane vrata i svih mjesta potencijalnog sijela primarnog tumora. Ranije je u smjernicama zagovaran agresivniji pristup koji je uključivao radioterapiju cijelog volumena ždrijela (nazofarniks, orofarinks i hipofarinks) i grkljana te obje strane vrata. S vremenom je primjetan pomak prema poštednijem liječenju, najčešće u smislu operativnog liječenja metastaza na vratu s primjenom adjuvantne ipsilateralne radioterapije, bez zračenja čitave sluznice ždrijela i grkljana. Najvažniji parametri u odluci o primjeni konkomitantne kemoterapije jesu proboj čahure limfnog čvora i resekcija R1/2.

Descriptors
NEOPLASMS, UNKNOWN PRIMARY – diagnosis, pathology, therapy; SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF HEAD AND NECK – diagnosis, pathology, secondary, therapy; LYMPH NODES – pathology; NEOPLASM STAGING; LYMPHATIC METASTASIS; CHEMORADIOTHERAPY; COMBINED MODALITY THERAPY

SUMMARY. The incidence of cancer of unknown primary site with metastases to neck lymph nodes is low, according to literature it varies between 2% and 9%, and is further declining due to more precise diagnostics. Histologically, squamous cell carcinomas are most common. In addition to general physical examination with special focus on the head and neck region, endoscopic examination with visualization of nasopharynx, oropharynx, larynx and hypopharynx, and radiological imaging (CT and/or MRI, and in case of indication PET/CT) is necessary. Surgical treatment is the oldest but still very important method of treating these patients and is the preferred option for initial treatment. On the other hand, primary radiotherapyis an important treatment option for head and neck tumors, especially in patients who are not candidates for surgical treatment, and it is recommended to combine it with chemotherapy in patients with advanced disease (N2-3). After initial surgical treatment and pathohistological findings of N2 or N3 disease, radiotherapy with or without chemotherapy is indicated in all patients, and may also be considered in those with N1 status. For both primary and adjuvant radiotherapy the volume of radiation fields remains a controversial topic. Treatment options range from surgical treatment of the ipsilateral side of the neck without adjuvant treatment, surgical treatment with adjuvant (chemo)radiotherapy, to primary treatment – irradiation of both sides of the neck with all the sites from which the primary tumor could originate. Earlier, the guidelines advocated a more aggressive approach that included radiotherapy of the entire volume of the pharynx (nasopharynx, oropharynx, and hypopharynx) and larynx and both sides of the neck. Over time, there has been a noticeable shift towards more conservative treatment, most often in terms of

Rad je izrađen na Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Marin Prpić, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-4471-7279
Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, Zagreb; e-pošta: marin.prpic@kbcsm.hr

Primljeno 23. ožujka 2021., prihvaćeno 10. siječnja 2022.

surgical treatment of neck metastases with the use of adjuvant ipsilateral radiotherapy, without irradiating all pharyngeal and laryngeal mucosa. The most important parameters in the decision regarding concomitant chemotherapy are lymph node capsule perforation and R1 / 2 resection.

Incidencija karcinoma nepoznatoga primarnog sijela (engl. *cancer of unknown primary*, CUP) s metastazama u limfne čvorove glave i vrata je niska, te prema literaturi varira između 2 i 9%.[1,2] U populacijski baziranoj studiji u koju su bili uključeni bolesnici iz Slovenije, incidencija CUP-a iznosila je 2,7%.[3] I ovako niska incidencija CUP-a u daljnjem je padu tijekom vremena zbog poboljšane detekcije primarnog tumora uvođenjem osjetljivih modernih dijagnostičkih metoda i bolje kirurške vizualizacije.[4,5] U bolesnika s tumorima glave i vrata u kojih nije nađeno primarno sijelo bolesti, histološki su najčešći planocelularni karcinomi koji čine 70 – 90% svih slučajeva, a potom slijede nediferencirani karcinomi te adenokarcinomi.[6,7]

Dijagnostika tumora nepoznatoga primarnog sijela

U svih bolesnika prije početka liječenja potrebno je provesti dodatnu dijagnostiku s ciljem otkrivanja primarnog sijela bolesti kako bi se primijenilo što adekvatnije liječenje usmjereno na tip primarnog tumora. Prvi korak je fizikalni pregled bolesnika i uzimanje detaljne povijesti bolesti. Podatci vezani uz navike (pušenje, konzumacija alkohola), ranije operacije kožnih lezija ili podatak o ranijem liječenju maligne bolesti (značajan udio bolesnika liječenih zbog tumora glave i vrata razvije recidiv unutar 5 godina) često nas mogu usmjeriti u daljnjem dijagnostičkom postupku.[8,9]

Osim općega fizikalnog pregleda s osobitim usmjerenjem na područje glave i vrata, nužan je endoskopski pregled otorinolaringologa s vizualizacijom nazofarinksa, orofarinksa, larinksa i hipofarinksa.[10] Prema dostupnim podatcima, oko 3/4 tumora nepoznatoga primarnog sijela potječe iz orofarinksa, točnije s područja tonzila i baze jezika.[11] Takvi tumori najčešće se prezentiraju uvećanim limfnim čvorovima na vratu te navedenom području treba posvetiti posebnu pažnju prilikom pregleda. U obzir dolazi učiniti i biopsiju navedenih područja „naslijepo" u slučaju da endoskopski nema vidljivih suspektnih promjena. Mjesto metastaza također je dijagnostički važno, jer se metastaze u gornje i srednje regije vrata (regije 2, 3, 4 i 5) generalno povezuju s primarnim tumorima u području glave i vrata, dok se regije donjeg dijela vrata (regija 4) prvenstveno povezuju s primarnim tumorima koji nastaju kaudalno od klavikule.[12] U skladu s navedenim, u bolesnika s uvećanim limfnim čvorovima u regiji 4 i nisko u regiji 5 indicirana je radiološka obrada radi otkrivanja mogućeg sijela primarnog tumora u navedenom području. Preporučuje se CT toraksa, abdomena i zdjelice te ostala dijagnostika prema indikaciji (ezofagoskopija, bronhoskopija i slično). U slučaju klinički pozitivnih limfnih čvorova u regijama 1, 2 i 3 ili visoko u regiji 5 preporučuje se nazolaringoskopija, pregled i palpacija usne šupljine i orofarinksa s biopsijama te tonzilektomija s jezičnom tonzilektomijom ili bez nje. Nasumične biopsije nazofarinksa, piriformnog sinusa i hipofarinksa ne preporučuju se bez jasnoga suspektnog radiološkog nalaza.[13]

U diferencijalnoj dijagnozi bolesnika s uvećanim limfnim čvorom na vratu s onkološke strane treba uzeti u razmatranje karcinom štitnjače, limfom, metastazu melanoma, planocelularni karcinom, adenokarcinom i anaplastični/nediferencirani epitelijalni tumor.[13,14] Svakako se u svrhu potvrde maligne bolesti preporučuje napraviti citološku punkciju patoloških limfnih čvorova na vratu s ultrazvukom vrata ili bez njega. Pritom se dio navedenih bolesti može jednostavno isključiti prema nalazu citološke punkcije, s obzirom na to da se radi o histološki različitim tipovima stanica. Imuno(cito)histokemija uzetoga citološkog (ili patološkog) uzorka može dodatno usmjeriti daljnju dijagnostiku. Tako primjerice pozitivan nalaz na tzv. faktor transkripcije specifičan za štitnjaču (TTF) tumorskih stanica govori u prilog planocelularnom karcinomu podrijetla iz pluća, te takve tumore možemo razlikovati od planocelularnih tumora glave i vrata kod kojih je TTF uglavnom negativan.[15,16] Nadalje, karcinomi orofarinksa povezani s infekcijom humanim papiloma virusom (HPV) bit će p16 pozitivni, dok izolaciju Epstein-Barr virusne (EBV) ribonukleinske kiseline (RNK) povezujemo s tumorima nazofarinksa. Tumorski biljezi također mogu biti od pomoći, pa su tako vrijednosti kalcitonina povišene kod medularnog, a tireoglobulina kod papilarnog karcinoma štitnjače. Kod melanoma se često koriste biljezi S-100 i laktat dehidrogenaza, a kod raka pluća CYFRA21-1 i karcinoembrijski antigen (CEA).

Kroz godine se mijenjala i napredovala dijagnostika primarnih tumora te metastaza u limfnim čvorovima vrata. Radiološka dijagnostika je indicirana u svih bolesnika s dokazom maligne bolesti, u svrhu detekcije primarnog sijela (ako isto nije nađeno kliničkim pregledom), ali i radi procjene udaljene diseminacije bolesti i ukupne tumorske mase. Najčešće se koriste konvencionalne tehnike kao što su kompjuterizirana tomografija (CT) i/ili magnentna rezonancija (MR).[13] U bolesnika u kojih se niti nakon cjelokupno provedene dijagnostike nije utvrdilo primarno sijelo bolesti, preporučuje se učiniti pozitronsku emisijsku tomografiju (PET)/CT.[17] Navedenom pretragom se mogu detektirati lezije veće od 1 cm te je stopa detekcije primarnog sijela visoka (15 – 50%). Pritom treba naglasi-

ti da manipulacija tkiva gornjega probavnog i dišnog trakta biopsijom može dovesti do lažno pozitivnog nalaza na PET/CT-u, što treba uzeti u obzir prilikom tumačenja nalaza, ili ako postoji mogućnost radiološku obradu treba planirati prije dijagnostičke endoskopije.

Uloga kirurgije u liječenju CUP-a

Kirurško liječenje najstarija je, no još uvijek vrlo važna metoda liječenja ovih bolesnika, a njena primjena i indikacija ovisi u prvom redu o inicijalnom stadiju bolesti te općem stanju bolesnika. Budući da je kod tumora nepoznatoga primarnog sijela status T prema TNM klasifikaciji nepoznat (Tx), stadij bolesti određuje isključivo status N (naravno, u slučaju da nema udaljenih presadnica). Pritom je važno naglasiti kako se prema zadnjoj TNM klasifikaciji (8. izdanje) za p16 pozitivne tumore stadij bolesti određuje kao i kod p16 pozitivnih tumora orofarinksa, te se ne slijedi TNM klasifikacija za tumore nepoznatoga primarnog sijela. Naime, pretpostavka je da veći dio tih tumora ipak potječe upravo iz orofarinksa. Može se zaključiti kako većina bolesnika s CUP-om ima značajno uznapredovalu bolest na vratu. Prema podatcima Balakera i suradnika koji su analizirali podatke iz 17 studija, najčešće je dijagnosticiran status vrata N2 (u oko 50% bolesnika), a slijedi status N3.[18] Pritom je oko polovice bolesnika imalo i ekstrakapsularno širenje tumora. U (prema navedenim podatcima najmanjoj skupini) bolesnika sa statusom N1 (pozitivan jedan limfni čvor promjera do 3 cm) kirurška disekcija zahvaćene strane vrata ima prednost u odnosu na radioterapiju, jer se time postiže bolja regionalna kontrola bolesti. Također, generalno se može reći da je operativna opcija liječenja jeftinija, brža i s manje nuspojava. Nakon operativnog zahvata, u bolesnika u kojih je potvrđen status bolesti N1 te nemaju znakova ekstrakapsularne ekstenzije, može se prema smjernicama razmotriti daljnje praćenje, iako su podatci u literaturi relativno oskudni.[13,14] Međutim, i u ovoj se skupini bolesnika (cN1) prema podatcima u oko trećine bolesnika po konačnom patohistološkom nalazu pokaže da se radilo o višem (N2-3) stadiju bolesti, što ukazuje na problem precizne dijagnostike koja može utjecati na odluku o liječenju.[19] U skladu s navedenim, većina bolesnika u konačnici bude liječena adjuvantnom radioterapijom, kako bi se smanjila relativno visoka stopa povrata bolesti nakon kirurškog zahvata. Ipak, kirurško liječenje ima prednost te je glavna opcija liječenja i u uznapredovalom statusu N bolesti. Osim same terapijske uloge, nakon operacije liječnik na raspolaganju ima patohistološki nalaz sa svim parametrima od važnosti za procjenu rizika povrata bolesti, a koji utječu na odluku o eventualnoj daljnjoj terapiji. Primjerice, prisutnost ekstrakapsularne ekstenzije kao najvažnijega patološkog obilježja koje određuje kasniju primjenu sistemnog liječenja, može se precizno odrediti samo nakon operativnog zahvata. Dodatno, kirurško liječenje glavni je oblik liječenja u slučaju nalaza adenokarcinoma bez obzira na status N, a u slučaju zahvaćenosti regija vrata 1-3 treba razmotriti i istostranu elektivnu parotidektomiju.[13]

Uloga radioterapije u liječenju CUP-a

Optimalno liječenje bolesnika s CUP-om i nadalje je predmet debate. Iako su se mnogi autori bavili ovim problemom, nedostaju velika randomizirana i kontrolirana klinička ispitivanja. Također, preciznija dijagnostika dovodi do sve manje incidencije ove bolesti, što je s obzirom na njenu nepovoljnu prognozu pozitivno, no ujedno otežava donošenje zaključaka o liječenju i postizanje definitivnog dogovora stručnjaka. Primarna radioterapija s kemoterapijom ili bez nje predstavlja važnu opciju liječenja za tumore glave i vrata, posebno u bolesnika koji nisu kandidati za kirurško liječenje, a kod bolesnika s uznapredovalim nalazom na vratu (cN2-3) preporučuje se kombinirati je s kemoterapijom.[13] S druge strane, nakon inicijalnoga kirurškog liječenja i patohistološkog nalaza pN2 ili N3 bolesti radioterapija s kemoterapijom ili bez nje indicirana je u svih bolesnika, a može se razmotriti i kod onih sa statusom pN1. U svakom slučaju, u radioterapiji klinički pozitivnih regija vrata preporučena doza zračenja iznosi 70 Gy, dok se nezahvaćene regije iste strane vrata (uključujući i retrofaringealne limfne čvorove) te kontralateralna strana vrata tretiraju dozom od 50 Gy (elektivna doza). Na područje sluznice pod rizikom preporučuje se primjena doze od 60 – 66 Gy. Gledajući zbirno, većina će bolesnika u toku liječenja biti liječena radioterapijom, no veća je razina dokaza za adjuvantni u odnosu na primarni pristup.[13]

Dileme i kontroverze vezane uz volumen polja zračenja kod CUP-a

Neovisno radi li se o primarnoj ili adjuvantnoj radioterapiji, opseg polja zračenja i nadalje je kontroverzna tema. Opcije liječenja se kreću od operativnog liječenja ipsilatralne strane vrata bez adjuvantnog liječenja, operativnog liječenja s adjuvantnom primjenom (kemo)radioterapije do primarnog liječenja – zračenja obje strane vrata sa svim potencijalnim mjestima primarnog tumora. Ranije je u smjernicama zagovaran agresivniji pristup koji je uključivao radioterapiju cijelog volumena ždrijela (nazofarniks, orofarinks i hipofarinks) i grkljana te obje strane vrata. S vremenom je primjetan pomak prema poštednijem liječenju, najčešće u smislu operativnog liječenja metastaza na vratu s primjenom adjuvantne ipsilateralne radioterapije, bez zračenja cijele sluznice ždrijela i grkljana. Međutim, definitivnog konsenzusa i dalje nema, a nove nedoumice pojavile su se primjenom novijih metoda radio-

terapije poput zračenja snopovima promjenjivog intenziteta (engl. *intensity modulated radiation therapy*, IMRT). Naime, nije poznato postoji li potreba za modifikacijom polja zračenja ovisno o tehnici primjene radioterapije. Prema smjernicama američkog NCCN-a (engl. *National Comprehensive Cancer Network*), nije određen volumen koji bi trebalo zračiti. Preporučuje se liječenje svih područja mogućega subkliničkog širenja bolesti, a odluka se temelji na putevima limfne drenaže te riziku za pojavu tumora u sluznici.[13] Jedna od osnovnih vodilja pri odluci o načinu provođenja terapije treba biti potencijalni omjer koristi (učinkovitost terapije) i štete (nuspojava) liječenja.

Prema rezultatima starije studije iz 1997., zaključeno je da je bilateralna iradijacija vrata superiorna u odnosu na ipsilateralnu u prevenciji kontralateralnog povrata bolesti na vratu.[20] U studiji Kamala i sur. na kohorti od 260 bolesnika njih 94% primilo je radioterapiju na područje dijela ili cjelokupne sluznice područja ždrijela i grkljana, uz limfne regije vrata obostrano, te je pokazano da je radioterapija samog vrata bez tretmana sluznice povezana s lošijim ukupnim preživljenjem (OS).[21] Ipak, autori su naglasili kako nisu u potpunosti uzeli u obzir implikacije infekcije HPV-om na prognozu i odgovor na terapiju, te su tijekom vremena počeli modificirati liječenje izostavljanjem pokrivenosti područja grkljana i hipofarinksa kod nepušača, no uz prethodnu opsežnu obradu uključujući PET/CT. Primijećena je niska stopa detekcije primarnog tumora i nakon isključenja navedenih regija iz polja zračenja. U studiji Klema i suradnika većina bolesnika (81%) također je primila elektivno zračenje obje strane vrata, kao i sluznice cijelog ždrijela i grkljana.[22] Većina autora ipak se slaže kako se zračenje sluznice može izostaviti bez utjecaja na OS, unatoč mogućoj lošijoj lokalnoj kontroli u dijela bolesnika.[2] Ako se ipak odluči provesti zračenje sluznice, treba uzeti u obzir status HPV/p16 i EBV, kako bi se uključili odnosno isključili određeni dijelovi sluznice ždrijela (nazofarinks, orofarinks) u polje zračenja.

S druge strane, dio autora, većinom u novijim studijama, prikazao je konzervativniji pristup. U studiji Strojana i suradnika bilo je uključeno 126 bolesnika s tumorom nepoznatoga primarnog sijela i metastazama planocelularnog karcinoma na vratu. Dio bolesnika je nakon kirurškog liječenja primio radioterapiju na područje limfnih čvorova vrata, dok je dio bolesnika primio radioterapiju na područje obje strane vrata i potencijalna mjesta primarnog tumora. Opseg zračenog volumena u navedenoj se studiji nije pokazao prediktivnim za petogodišnje stope OS-a, lokoregionalne kontrole niti preživljenja specifičnog za bolest (engl. *disease specific survival*). S druge strane, u skupini s većim volumenom zračenja zabilježeno je više kasnih i ranih nuspojava gradusa ≥3, kao i kasnih nuspojava gradusa ≥2.[3] Dodatan argument protiv zračenja sluznice farinksa i larinksa u bolesnika s CUP-om jest podatak da je stopa pojave primarnih (ranije nedetektiranih) tumora u navedenom području slična onoj metakronih primarnih tumora neovisno o opsegu zračenja.[8] I neke druge studije također nisu našle razliku u OS-u, preživljenju bez recidiva i stopi pojave primarnog tumora između bolesnika s bilateralnom iradijacijom vrata te onih s ograničenim poljem zračenja.[19]

Poteškoće usporedbe rezultata liječenja između bolesnika tretiranih različitim radioterapijskim tehnikama

S obzirom na različite metode zračenja koje su se koristile i bile standard kroz godine (konvencionalna radioterapija, 3D-konfomalna radioterapija te IMRT), otežana je usporedba rezultata svih do sada objavljenih podataka. Kao što je ranije navedeno, tumori nepoznatog primarnog sijela s metastazama u limfne čvorove vrata planocelularne histologije su rijetki i njihova incidencija je u padu te nema velikih randomiziranih kliničkih studija. Stoga se iskustva temelje na pojedinačnim serijama bolesnika, odnosno iskustvima pojedinih centara koji se bave tumorima glave i vrata. Nadalje, velike su razlike u načinu primjene same terapije te, kako je ranije debatirano, među autorima ne postoji konsenzus o polju zračenja koje valja uključiti u radioterapijski plan (vrat ipsilateralno/bilateralno; cijela sluznica ždrijela i grkljana/ dio sluznice/ bez zračenja sluznice). Usto, liječenje CUP-a je kompleksno, bolesnici obično prime više oblika liječenja te je ponekad teško ocijeniti koliki je doprinos svakog od primijenjenih oblika liječenja. Važan je sastav kohorte bolesnika. Primjerice, inoperabilni bolesnici sa statusom N3 vrata, kod kojih se inače očekuje lošije preživljenje (zbog naravi same bolesti i ograničenih terapijskih mogućnosti), mogu značajno utjecati na rezultate. S druge su strane spektra bolesnici s malom tumorskom masom i bolešću N1, koji se jednostavno mogu kirurški tretirati. Većina bolesnika se ipak nalazi između te dvije grupe.[18] Upravo iz svih navedenih razloga kompleksno liječenje bolesnika s CUP-om i metastazama na vratu zahtijevaju multidisciplinarno donošenje odluka o optimalnom liječenju u timovima s iskustvom u liječenju ove bolesti, pri čemu će se uzeti u obzir svi relevantni parametri poput unilteralne/bilateralne zahvaćenosti vrata, regija koje su zahvaćene, ekstrakapsularnog širenja, općeg stanja, ali i želja bolesnika. Nemoguće je izvući jednoznačan zaključak i algoritam liječenja, već on mora biti prilagođen svakom pojedinom bolesniku.

Uloga kemoterapije u liječenju CUP-a

Nakon kirurškog zahvata, ovisno o patohistološkom nalazu, radioterapiji se može pridodati i kemoterapija u slučaju procijenjenoga visokog rizika za po-

vrat bolesti. Pritom su najvažniji parametri u odluci o primjeni kemoterapije proboj kapsule limfnog čvora i resekcija R1/2. U slučaju postavljene indikacije, kemoterapija se adjuvantno primjenjuje konkomitantno s radioterapijom. Primjena kemoterapije može se razmotriti i u ostalih bolesnika sa statusom N2/3 na temelju kliničke procjene visokog rizika.[23–25] Međutim, važno je naglasiti kako nema velikih randomiziranih kliničkih studija koje uspoređuju disekciju vrata s adjuvantnom radioterapijom nasuprot disekciji vrata s adjuvantnom kemoradioterapijom u bolesnika s bolešću N2/3.

Kemoterapija se osim adjuvantno može primijeniti i primarno, međutim razina dokaza za ovakvo liječenje je niža – 2B u slučaju konkomitantne primarne kemoradioterapije, odnosno 3 u slučaju indukcijske kemoterapije.[13] Ipak, i ovi protokoli su povremeno u upotrebi s obzirom na kompleksnost terapijskog pristupa u ovih bolesnika. Važnu ulogu u odluci o terapijskom pristupu ima i HPV-status.[26]

Uspješnost primarnog liječenja i terapija recidiva

S obzirom na to da postoje dva glavna pristupa liječenju ovih bolesnika (operativno + adjuvantna [kemo] radioterapija nasuprot primarnoj [kemo]radioterapiji), više je autora debatiralo kako izabrati optimalnu sekvenciju liječenja. U sveobuhvatnom pregledu 18 studija s 1.726 bolesnika Bakalera i suradnika, analizirane su stope petogodišnjeg preživljenja koje se temelje na kliničkom stadiju u vrijeme postavljanja dijagnoze.[18] Usporedbom navedenih dvaju glavnih načina liječenja nisu dobivene statistički značajne razlike u petogodišnjem OS-u (52,4% nasuprot 46,6%). U skupini bolesnika koji su liječeni samo operativno bilo je premalo bolesnika da bi se mogao izvesti bilo kakav zaključak. Ukupno petogodišnje preživljenje u cijeloj skupini iznosilo je 48,6%, a u prvom redu je ovisilo o stadiju bolesti prije početka liječenja (kreće se u rasponu od 60,8% kod bolesti N1 do 26,3% kod bolesti N3) te prisutnosti ekstrakapsularne ekstenzije (56,9% nasuprot 81,5% kod bolesnika bez ovoga negativnog prognostičkog obilježja).

Osim petogodišnjeg preživljenja, važan su parametar i stope lokoregionalne te udaljene kontrole bolesti, koje mogu značajno utjecati ne samo na preživljenje, već i na kvalitetu života bolesnika. Jedna je od važnih informacija i pitanje lokalizacija povrata bolesti, kako bi se mogla odrediti optimalna strategija liječenja, odnosno polje zračenja. Međutim, mjesto povrata bolesti za sada u većine bolesnika nije moguće adekvatno predvidjeti.[26] Stope povrata bolesti razlikuju se od studije do studije, što može biti odraz različitosti skupina bolesnika, ali i razlike u liječenju bolesnika s obzirom na nedostatak konsenzusa o optimalnom terapijskom pristupu. U velikoj seriji Kamala i suradnika zabilježena je perzistentna ili rekurentna bolest u vratu u 9% bolesnika, dok je 6% bolesnika razvilo udaljenu diseminaciju bolesti (najčešće u pluća). U 5% bolesnika tijekom praćenja je detektiran primarni tumor, većinom u sluznici područja glave i vrata.[20] U studiji Niedera i suradnika stopa pojave karcinoma sluznice iznosila je između 2% i 13% (medijan 9,5) nakon radioterapije cjelokupnog područja u usporedbi s 5% do 44% (medijan 8) nakon ipsilateralnog zračenja vrata.[27] Vrijedni podatci dobiveni su i u studiji Strojana i suradnika. Stopa recidiva u vrat iznosila je 8,3%, a većina recidiva se pojavila u polju zračenja. Kod svih bolesnika recidivi su nastupili unutar 8 mjeseci od operacije. Udaljena diseminacija bolesti nastupila je u 11,1% bolesnika s medijanom nastupa diseminacije od 6 mjeseci nakon operativnog zahvata. U multivarijantnoj analizi jedino se broj zahvaćenih regija vrata (≤2 nasuprot ≥3) pokazao značajnim faktorom predikcije udaljene diseminacije bolesti u ovih bolesnika.[3]

Praćenje nakon provedenog liječenja bolesnika s CUP-om ne razlikuje se od praćenja ostalih bolesnika s tumorima glave i vrata. Tijekom prve godine preporučuje se pregled svakih 1 do 3 mjeseca, potom svakih 2 do 6 mjeseci tijekom druge godine, te svakih 4 do 8 mjeseci u trećoj godini praćenja. Slikovna dijagnostička obrada preporučuje se oko 6 mjeseci nakon provedenog liječenja.[13]

Zaključak

U eri precizne medicine i onkologije cilj je što preciznije definirati parametre bolesnika s jedne strane (dob, komorbiditeti, funkcija pojedinih organskih sustava, konkomitantni lijekovi, opće stanje, socijalna podrška, očekivanja od liječenja...) te bolesti (tumora) s druge strane. Sijelo i patohistologija maligne bolesti danas su tek jedan od faktora koji određuju terapijski pristup, te krećemo u smjeru genetskog profiliranja. Ukratko, cilj je u svakog bolesnika prikupiti što veći broj relevantnih podataka o samoj bolesti, kako bi primijenjeno liječenje bilo što više personalizirano i time imalo što veću šansu uspješnosti. Tumori nepoznatoga primarnog sijela tu su specijalna kategorija, s obzirom na to da u tih bolesnika nije poznata niti najosnovnija kategorija – mjesto odakle je sama bolest krenula. Dakle, osnovni pristup ovoj bolesti uključuje detaljnu i opsežnu dijagnostiku kako bi se pokušalo definirati primarno sijelo bolesti i potom primijeniti adekvatno liječenje, te podatci o smanjenju incidencije CUP-a pokazuju da je to u značajnog dijela bolesnika moguće. U slučajevima kada uza svu dijagnostiku i nadalje imamo dijagnozu CUP-a, prognoza se generalno smatra lošom. Kirurško liječenje je još uvijek preferirana opcija inicijalnog liječenja, dok je primarna radioterapija s kemoterapijom ili bez nje rezervirana u prvom redu za bolesnike koji nisu kandidati za kirurško liječenje. Uloga (kemo)radioterapije značajno je veća u

adjuvantnom *settingu*, iako nema jasnog konsenzusa oko preporuka za liječenje ovih bolesnika, kao niti oko opsega polja zračenja (ipsilateralni ili obostrani limfni čvorovi vrata; mjesta potencijalnog sijela primarnog tumora) u slučaju primjene radioterapije. S vremenom je primjetan pomak prema poštednijem liječenju te su potrebna daljnja istraživanja odnosno kliničke studije koje bi precizno definirale prognostičke skupine te odredile jasne terapijske smjernice za ove bolesnike. S obzirom na kontinuirani pad incidencije i sve precizniju dijagnostiku, pitanje je hoće li do toga doći, a do tada se preporučuje slijediti generalne preporuke i u odluku o terapiji uključiti prognostičke parametre koji su se do sada pokazali važnima, poput N statusa, proboja kapsule čvora i stupnja kirurške resekcije (R0/1/2).

LITERATURA

1. *Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsen P, Andersen E, Jensen BB.* Cervical lymph node metastases form unknown primary tumours. Results form a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. Radiother Oncol. 2000; 55:121–9.
2. *Wallace A, Richards GM, Harari PM, Kirwan JM, Morris CG, Katakam H i sur.* Head and neck squamous cell carcinoma from an unknown primary site. Am J Otolaryngol. 2011;32: 286–90.
3. *Strojan P, Kokalj M, Zadnik V, Aničin A, Plavc G, Didanović V i sur.* Squamous cell carcinoma of unknown primary tumor metastatic to lymph nodes: role of elective irradiation. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016;273(12):4561–9.
4. *de Braud F, al-Sarraf M.* Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary tumor site of the neck. Semin Oncol. 1993;20:273–8.
5. *Eskander A, Ghanem T, Agrawal A.* Guideline recommendations for head and neck cancer of unknown primary site. Head Neck. 2018;40(3):614-21
6. *Al Kadah B, Papaspyrou G, Linxweiler M, Schick B, Rübe C, Büchler BS i sur.* Cancer of unknown primary (CUP) of the head and neck: retrospective analysis of 81 patients. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017;274(6)2557–66.
7. *Shoushtari A, Saylor D, Kerr KL, Sheng K, Thomas C, Jameson M i sur.* Outcomes of Patients With Head-and-Neck Cancer of Unknown Primary Origin Treated With Intensity-Modulated Radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81(3): e83–91.
8. *Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Orecchia R.* Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. Cancer Treat Rev. 2004;30:153–164.
9. *Barrie JR, Knapper WH, Strong EW.* Cervical nodal metastases of unknown origin. Am J Surg. 1970;120:466–70.
10. *McGuirt WF, McCabe BF.* Significance of node biopsy before definitive treatment of cervical metastatic carcinoma. Laryngoscope. 1978;88:594–7.
11. *Waltonen JD, Ozer E, Hall NC, Schuller DE, Agrawal A.* Metastatic carcinoma of the neck of unknown primary origin: evolution and efficacy of the modern workup. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2009;135:1024–9.
12. *Calabrese L, Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Rocca A, Bruschini R, Orecchia R i sur.* Diagnosis and management of neck metastases from an unknown primary. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2005;25(1):2–12.
13. *National Comprehensive Cancer Network.* NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers; Version 1.2021. 2021 [pristupljeno 2021 Mar 2]. Dostupno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
14. *National Comprehensive Cancer Network.* NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Occult primary; Version 2.2021. 2021. Dostupno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/occult.pdf. Pristupljeno 2. 3. 2021.
15. *Furniss CS, McClean MD, Smith JF, Bryan J, Nelson HH, Peters ES i sur.* Human papillomavirus 16 and head and neck squamous cell carcinoma. Int J Cancer. 2007;120(11):2386-92.
16. *Yap YY, Hassan S, Chan M, Choo PK, Ravichandran M.* Epstein-Barr virus DNA detection in the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;136 (6):986-91.
17. *Yoo J, Henderson S, Walker-Dilks C.* Evidence-based guideline recommendations on the use of positron emission tomography imaging in head and neck cancer. Clin Oncol. 2013;25: e33–66.
18. *Balaker AE, Abemayor E, Elashoff D, St John MA.* Cancer of unknown primary: does treatment modality make a difference? Laryngoscope. 2012;122:1279–82.
19. *Weir L, Keane T, Cummings B, Goodman P, O'Sullivan B, Payne D i sur.* Radiation treatment of cervical lymph node metastases from an unknown primary: ananalysis of outcome by treatment volume and other prognostic factors. Radiother Oncol. 1995;35:206–11.
20. *Reddy SP, Marks JE.* Metastatic carcinoma in the cervical lymph nodes from an unknownprimary site: results of bilateral neck plus mucosal irradiation vs. ipsilateral neck irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;37:797–802.
21. *Kamal M, Mohamed ASR, Fuller CD, Sturgis EM, Johnson FM, Morrison WH i sur.* Outcomes of patients diagnosed with carcinoma metastatic to the neck from an unknown primary source and treated with intensity-modulated radiation therapy. Cancer. 2018;124(7):1415–27.
22. *Klem ML, Mechalakos JG, Wolden SL, Zelefsky MJ, Singh B, Kraus D i sur.* Intensity-modulated Radiotherapy for Head and Neck Cancer of Unknown Primary: Toxicity and Preliminary Efficacy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;70(4): 1100–7.
23. *Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB i sur.* Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2004;350:1937–44.
24. *Bernier J, Domenge C, Ozsahin M i sur.* Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004;350:1945–52.
25. *Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A i sur.* Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). Head Neck. 2005;27:843–50.
26. *Rassy E, Nicolai P, Pavlidis N.* Comprehensive management of HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck of unknown primary. Head Neck. 2019;41(10):3700–11.
27. *Nieder C, Gregoire V, Ang KK.* Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get apple. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;50:727–33.

Liječ Vjesn 2022;144:169–172
https://doi.org/10.26800/LV-144-5-6-7

Zdravstvena zaštita | Health care

Utjecaj pandemije COVID-19 na prikupljanje alogeničnih krvotvornih matičnih stanica

Impact of COVID-19 pandemic on collection of allogeneic hematopoietic stem cells

Ivona Horvat[1], Ines Bojanić[1,2]✉, Sanja Mazić[1,2], Nadira Duraković[2,3], Radovan Vrhovac[2,3], Branka Golubić Ćepulić[1,2]

[1] Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[3] Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb

Deskriptori
COVID-19; PANDEMIJA;
TRANSPLANTACIJA KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA;
ALOGENI TRANSPLANTATI – dostupnost;
KRIOPREZERVACIJA – trend;
TRANSPLANTACIJA KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA IZ PERIFERNE KRVI; DAROVATELJI TKIVA;
NESRODNI DAROVATELJI;
TRANSPLANTACIJA KOŠTANE SRŽI;
ALOGENA TRANSPLANTACIJA

SAŽETAK. *Uvod:* Pandemija COVID-19 dovela je do izazova u liječenju bolesnika kojima je potrebna transplantacija krvotvornih matičnih stanica (KMS). Porastom broja oboljelih širom svijeta smanjila se dostupnost KMS-a zbog infekcije darivatelja i ograničenja u međunarodnom prometu. Sukladno tomu, uveden je niz mjera u cilju zaštite bolesnika i darivatelja te osiguravanja dostupnosti transplantata tijekom pandemije. Cilj rada bio je prikazati utjecaj pandemije COVID-19 na prikupljanje alogeničnih KMS-a u KBC-u Zagreb. *Metode:* Provedena je retrospektivna analiza podataka za razdoblje od 1. ožujka 2020. do 30. lipnja 2021. Podatci su prikupljeni iz bolničkoga informacijskog sustava te zapisnika sa sastanaka Povjerenstva za liječenje transplantacijom KMS-a KBC-a Zagreb. *Rezultati:* U navedenom razdoblju prvenstveno su korištene KMS iz periferne krvi, osim u slučaju snažne indikacije za primjenu koštane srži (KS). Pripravci alogeničnih KMS-a su prije početka kondicioniranja krioprezervirani kako bi se osigurala raspoloživost prema planu liječenja. Kod 13 bolesnika se odustalo od prikupljanja KMS-a jer su dobili COVID-19. Alogenične KMS su prikupljene od srodnih i nesrodnih darivatelja iz Hrvatskog registra dobrovoljnih darivatelja KMS-a i Svjetskog udruženja darivatelja koštane srži za ukupno 135 bolesnika. Koštana srž je prikupljena za 12,5% bolesnika i svi pripravci su transplantirani. Šesnaest bolesnika je transplantirano s perifernim KMS umjesto KS. Transplantirano je 94,1% pripravaka perifernih KMS-a, od kojih je 17 transplantirano s odgodom zbog infekcije darivatelja i/ili bolesnika bolešću COVID-19 prije ili nakon prikupljanja KMS-a. Od ukupno 118 transplantata perifernih KMS-a, 100 (84,7%) ih je krioprezervirano u 540 vrećica. Sedam (5,9%) krioprezerviranih transplantata perifernih KMS-a nisu infundirani zbog progresije bolesti (5), infekcije primatelja bolešću COVID-19 (1) i loše vijabilnosti stanica (1). *Zaključak:* Pandemija COVID-19 nepovoljno je utjecala na prikupljanje i transplantaciju KMS-a uz brojne organizacijske i logističke izazove. Krioprezervacija alogeničnih KMS-a omogućila je uspješno odvijanje transplantacijskog liječenja, iako je nažalost praćena rizikom da neki od tih pripravaka kasnije ne budu infundirani, što izlaže darivatelje riziku nepotrebnog prikupljanja i povećava troškove liječenja.

Descriptors
COVID-19; PANDEMICS;
HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION;
ALLOGRAFTS – supply and distribution;
CRYOPRESERVATION – trends;
PERIPHERAL BLOOD STEM CELL TRANSPLANTATION;
TISSUE DONORS; UNRELATED DONORS;
BONE MARROW TRANSPLANTATION;
TRANSPLANTATION, HOMOLOGOUS

SUMMARY. *Introduction:* COVID-19 pandemic brought challenges in the organization of hematopoietic stem cell (HSC) transplantation. Availability of HSCs was decreased due to donor infection and transport limitations. Accordingly, a series of measures was introduced to ensure the protection of patients and donors and availability of transplants during the pandemic. The goal of this study was to show the impact of COVID-19 pandemic on the collection of allogeneic HSCs in University Hospital Centre (UHC) Zagreb. *Methods:* We conducted a retrospective analysis for the period from March 1, 2020, to June 30, 2021. The data were collected from hospital computer database and meeting reports of the HSC Transplantation Committee of UHC Zagreb. *Results:* In the reported period peripheral blood stem cells (PBSC) were preferred, except when bone marrow (BM) transplantation was strongly indicated. Allogeneic HSC grafts were cryopreserved before conditioning to ensure availability on the day of transplantation. Thirteen patients were excluded from the program due to COVID-19 infection. HSCs were collected from related and unrelated donors from the Croatian HSC Donor Registry and World Marrow Donor Association for the total of 135 patients. All 17 (12.5%) harvested BM grafts were transplanted. Sixteen patients were transplanted with PBSC instead of BM. Out of the collected PBSC 94.1% were transplanted but in 17 patients transplantations were delayed due to COVID-19 infection of the donor and/or the patient. Of the total 118 PBSC transplants 100 (84.7%) were cryopreserved in 540 cryo bags. Seven (5.9%) cryopreserved grafts have not been infused because of the progression of the main disease (5), COVID-19 infection of the patient (1) and poor product viability (1). *Conclusion:* COVID-19 pandemic adversely impacted HSC collection and transplantation with many organizational and logistical challenges. Cryopreservation of allogeneic grafts enabled efficient management of the transplantation programs but was accompanied with the risk of not infusing some grafts, which exposed donors to unnecessary risks and increased the cost of treatment.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Ines Bojanić, dr. med.,
https://orcid.org/0000-0002-2985-7847
Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju KBC Zagreb,
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb;
e-pošta: ines.bojanic@kbc-zagreb.hr

Primljeno 14. veljače 2022.,
prihvaćeno 25. veljače 2022.

Tablica 1. Pripravci krvotvornih matičnih stanica prikupljeni u razdoblju od 1. ožujka 2020. do 30. lipnja 2021. za potrebe pacijenata liječenih u Kliničkom bolničkom centru Zagreb

Table 1. Hematopoietic stem cell products collected from March 1, 2020 to June 30, 2021, for patients treated in University Hospital Centre Zagreb

	Prikupljeno / Collected			Transplantirano / Transplanted		
Darivatelji KMS-a / HSC donors	Periferne KMS / PBSC	Koštana srž / Bone marrow	Ukupno / Total	Periferne KMS / PBSC	Koštana srž / Bone marrow	Ukupno / Total
Srodni / Related	40 (33,9%)	8 (47,1%)	48 (35,6%)	38 (34,2%)	8 (47,1%)	46 (35,9%)
Nesrodni / unrelated HRDDKMS	14 (11,9%)	4 (23,5%)	18 (13,3%)	13 (11,7%)	4 (23,5%)	17 (13,3%)
Nesrodni / unrelated WMDA	64 (54,2%)	5 (29,4%)	69 (51,1%)	60 (0,5%)	5 (29,4%)	65 (50,8%)
Ukupno / Total	118	17	135	111	17	128

Legenda / Legend: HRDDKMS – Hrvatski registar dobrovoljnih darivatelja krvotvornih matičnih stanica / Croatian HSC Donor Registry; WMDA – World marrow donor association; HSC – hematopoietic stem cells; KMS – krvotvorne matične stanice; PBSC – peripheral blood stem cells

Pandemija COVID-19 (engl. *coronavirus disease 19*), uz brojne promjene koje je uzrokovala, dovela je i do brojnih novih problema u liječenju bolesnika transplantacijom krvotvornih matičnih stanica (KMS). Postojala je zabrinutost da bi se SARS-CoV-2 (engl. *severe acute respiratory syndrom-coronavirus*) mogao prenijeti putem krvnih pripravaka i KMS-a budući da je virusna RNA otkrivena u uzorcima krvi pacijenata oboljelih od COVID-19.[1] Iako prijenos infekcije transfuzijom krvi ni transplantacijom KMS-a nije dokazan,[2,3] porastom broja oboljelih širom svijeta smanjila se dostupnost KMS-a zbog infekcije darivatelja i ograničenja u međunarodnom prometu. Europsko udruženje za transplantaciju krvi i koštane srži (engl. *European Society for Blood and Marrow Transplantation*, EBMT)[4] i Svjetsko udruženje darivatelja koštane srži (engl. *World Marrow Donor Association*, WMDA)[5] izdali su preporuke s nizom mjera za zaštitu bolesnika i darivatelja te osiguravanje dostupnosti transplantata u pandemiji COVID-19. Cilj je ovoga rada prikazati utjecaj pandemije COVID-19 na prikupljanje alogeničnih KMS-a u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Zagreb.

Metode

Provedena je retrospektivna analiza podataka o prikupljanju, pohrani i transplantaciji alogeničnih KMS-a u KBC-u Zagreb za razdoblje od 1. ožujka 2020. do 30. lipnja 2021. Podatci su prikupljeni iz bolničkoga informacijskog sustava i iz zapisnika sa sastanaka Povjerenstva za liječenje transplantacijom KMS-a KBC-a Zagreb.

Rezultati

Od početka pandemije COVID-19 u KBC-u Zagreb provođene su mjere za smanjenje rizika infekcije sukladno međunarodnim, nacionalnim i bolničkim preporukama. Prvenstveno su se koristile KMS iz periferne krvi, osim u slučaju snažne indikacije za primjenu koštane srži (KS). Pripravci alogeničnih KMS-a su prije početka kondicioniranja krioprezervirani kako bi se osigurala raspoloživost prema planu liječenja, a ako su ipak korištene svježe stanice, trebalo je za pričuvu odabrati drugog darivatelja.

U analiziranom razdoblju kod 13 bolesnika se odustalo od prikupljanja KMS-a jer su dobili COVID-19. Za potrebe transplantacijskog liječenja 135 bolesnika prikupljene su alogenične KMS od srodnih i nesrodnih darivatelja iz Hrvatskog registra dobrovoljnih darivatelja krvotvornih matičnih stanica (HRDDKMS) i WMDA-a (tablica 1). Koštana srž je prikupljena samo za 17 (12,5%) bolesnika i svi pripravci su transplantirani. U šesnaest bolesnika se odustalo od planirane transplantacije KS te je učinjena transplantacija perifernih KMS-a. Od ukupno 118 transplantata perifernih KMS-a, 100 (84,7%) ih je krioprezervirano u 540 vrećica. Zbog nemogućnosti organizacije pravovremene dostave svježeg transplantata jedan pripravak perifernih KMS-a nesrodnog darivatelja s Cipra je krioprezerviran na mjestu prikupljanja prije transporta. Jedan svježi transplantat nesrodnih perifernih KMS-a stigao je iz Sjedinjenih Američkih Država pred istekom roka valjanosti i nakon krioprezervacije nije imao zadovoljavajuću vijabilnost stanica te nije mogao biti primijenjen. Za liječenje je stoga korišten drugi transplantat KMS-a prikupljen od haploidentičnoga srodnog darivatelja. Transplantirano je ukupno 111 (94,1%) pripravaka perifernih KMS-a, od kojih je 17 transplantirano s odgodom zbog infekcije COVID-19 darivatelja ili bolesnika prije ili nakon prikupljanja KMS-a. Sedam (5,9%) krioprezerviranih transplantata perifernih KMS-a nisu infundirani zbog progresije bolesti (5), infekcije primatelja COVID-19 (1) i loše vijabilnosti stanica (1).

Rasprava

Preporuke EBMT-a za transplantacijske centre, primatelje i darivatelje KMS-a izdane su kako bi se omogućio nesmetan rad transplantacijskih programa u uvjetima pandemije COVID-19, budući da se opskrba transplantatima velikim dijelom oslanja na međunarodnu razmjenu nesrodnih pripravaka KMS-a. Preporučene mjere uključuju obvezno testiranje na SARS-CoV-2 svih darivatelja KMS-a i bolesnika prije početka prikupljanja i liječenja te odgodu u slučaju infekcije COVID-19. Naglašava se važnost individualne procjene rizika bolesnika, vodeći računa o riziku progresije osnovne bolesti i težini COVID-19.[4] Prema preporukama WMDA-a za nesrodne darivatelje KMS-a, koje je prihvatio i EBMT, prikupljanje KMS-a se odgađa u slučaju infekcije COVID-19 darivatelja, a može mu se pristupiti 14 dana nakon prestanka simptoma i oporavka. Ranije prikupljanje KMS-a može se razmotriti na temelju procjene rizika u slučaju hitne potrebe za transplantatom ako nije nađen podudarni alternativni darivatelj, a darivatelj je dobrog stanja i ima negativan test na SARS-CoV-2.[4,5] Preporučuje se cijepljenje darivatelja KMS-a prije početka prikupljanja, uz adekvatan vremenski razmak između cijepljenja i početka mobilizacije krvotvornim faktorima rasta zbog mogućeg preklapanja nuspojava, a od cjepiva trenutno dostupnih u Europi prednost se daje cjepivima koja ne sadržavaju virusni vektor.[6]

Prije početka pandemije rutinski su se krioprezervirali samo autologni pripravci, dok su se alogenične KMS većinom transplantirale svježe. Veliku promjenu u odnosu na razdoblje prije pandemije donijela je preporuka o krioprezervaciji svih alogeničnih pripravaka prije početka kondicioniranja, kako bi se osigurala dostupnost transplantata na dan transplantacije i izbjeglo kondicioniranje bolesnika u slučaju nedostupnosti KMS-a. Preporučuje se umjesto KS koristiti periferne KMS zbog toga što je obrada i krioprezervacija KS praćena većim gubitkom stanica.[4] Alotabi i sur. su u retrospektivnom istraživanju pokazali su da je krioprezervacija sigurna metoda i za alogenične pripravke, pri čemu nije nađena razlika u prihvaćanju ili odbacivanju transplantata, pojavi akutnog GVHD-a gradusa II-IV niti u ukupnom preživljenju između svježih i krioprezerviranih pripravaka.[7]

Dva vodeća svjetska registra darivatelja KMS-a, američki *National Marrow Donor Program* (NMDP) i Njemački registar darivatelja koštane srži (njem. *Deutsche Knochenmarkspenderdatei, DKMS*) objavili su na kraju prvog vala pandemije svoja iskustva s krioprezervacijom alogeničnih pripravaka i istaknuli su problem rizika da neki krioprezervirani pripravci neće biti infundirani. Tako je u razdoblju od travnja do srpnja 2020. 95% pripravaka iz NMDP-a bilo krioprezervirano u transplantacijskom centru, osim u slučaju dugih letova, primjerice iz Australije, kada su pripravci krioprezervirani na mjestu prikupljanja. Manje od 1% dostavljenih pripravaka iz NMDP-a nije bilo transplantirano zbog malog broja ili loše vijabilnosti KMS-a.[8]

DKMS je izvjestio da je u razdoblju od ožujka do studenog 2020. 60,5% (2396/3960) pripravaka KMS-a bilo krioprezervirano, od toga 63,2% perifernih KMS-a i 36,7% pripravaka KS, pri čemu je procijenjeno da 5–8% krioprezerviranih pripravaka na kraju neće biti infundirano, što je u skladu i s našim rezultatima (5,9%). Mogućnost da neki krioprezervirani pripravci neće biti transplantirani otvara pitanje izlaganja dobrovoljnih darivatelja nepotrebnom riziku, o čemu ih je svakako potrebno informirati prije početka prikupljanja. Najčešći razlozi zbog kojih krioprezervirani pripravci iz DKMS-a nisu infundirani bilo je pogoršanje stanja pacijenta, uključujući i smrtni ishod (78,5%) te nezadovoljavajuća kvaliteta pripravka zbog nedovoljnog broja i vijabilnosti stanica (13,9%), što odgovara i našim rezultatima (72% progresija bolesti, 14% loša vijabilnost krioprezerviranih stanica). Kako bi se smanjio taj rizik, DKMS preporučuje pažljivu individualnu procjenu potrebe za krioprezervacijom pripravka, što kraće vrijeme između prikupljanja i transplantacije, ponovnu procjenu podobnosti bolesnika za transplantaciju prije početka prikupljanja i izbjegavanje krioprezervacije kada se očekuje veliki gubitak broja i vijabilnosti stanica kao kod pripravaka KS ili prikupljanja KMS-a u udaljenim mjestima. U slučaju kada se očekuje dugo vrijeme transporta, preporučuje se krioprezervacija pripravka u mjestu prikupljanja KMS-a ili u blizini, a ne u transplantacijskom centru.[9]

Prema našem iskustvu, krioprezervacija alogeničnih KMS-a predstavlja za transplantacijski centar značajan organizacijski i financijski izazov zbog dodatnih troškova postupka krioprezervacije i pohrane transplantata, od kojih 5,9% nažalost unatoč pažljivom planiranju nije bilo iskorišteno. Potrebno je stoga dosljedno provoditi mjere koje preporučuju svjetski registri darivatelja KMS-a[4,5] kako bi se neiskorištenost krioprezerviranih alogeničnih pripravaka svela na najmanju moguću mjeru.[8,9] Pravi utjecaj pandemije COVID-19 na područje transplantacije KMS-a pokazat će tek istraživanja koja će pratiti dugotrajni ishod liječenja krioprezerviranim alogeničnim KMS-om.

Zaključak

Pandemija COVID-19 nepovoljno je utjecala na prikupljanje i transplantaciju KMS-a te je uzrokovala brojne organizacijske i logističke izazove u dostavi transplantata KMS-a. Krioprezervacija alogeničnih KMS-a, koja je uvedena kao neophodna mjera kako bi se osigurala raspoloživost transplantata prije početka kondicioniranja, omogućila je uspješno transplantacijsko liječenje i u uvjetima pandemije COVID-19, iako

je nažalost praćena rizikom da neki od tih pripravaka kasnije ne budu infundirani, što izlaže darivatelje riziku nepotrebnog prikupljanja i povećava troškove liječenja.

LITERATURA

1. *Kiely P, Hoad VC, Seed CR, Gosbell IB.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2: implications for blood safety and sufficiency. Vox Sang. 2021;116(2):155–66.
2. *Leclerc M, Fourati S, Menouche D, Challine D, Maury S.* Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from SARS-CoV-2 positive donors. Lancet Haematol. 2021;8(3):e167–e169. Epub 2021 Feb 1.
3. *Anurathapan U, Apiwattanakul N, Pakakasama S, Pongphitcha P, Thitithanyanont A, Pasomsub E i sur.* Hematopoietic stem cell transplantation from an infected SARS-CoV2 donor sibling. Bone Marrow Transplant. 2020;55(12):2359–60.
4. *European Society for Blood and Marrow Transplantation.* Coronavirus disease covid-19: EBMT recommendations version 16 – May 27, 2021. Dostupno na:https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-06/EBMT%20COVID-19%20guidelines%20v.%2016.03.pdf. Pristupljeno 1. 9. 2021.
5. *World Marrow Donor Association.* WMDA Rapid Alert May 2020. Dostupno na: https://share.wmda.info/display/LP/COVID-19+-+Impact+on+Registry+Operations?preview=/344866402/354421672/20200609-SEAR-Rapid%20Alert.pdf. Pristupljeno 6. 2. 2022.
6. *World Marrow Donor Association.* COVID-19 vaccination guidelines developed by the Donor Medical Suitability Working Group. Dostupno na: https://share.wmda.info/pages/viewpage.action?pageId=363696499&preview=/363696499/372083767/CORONAVIRUS%20GUIDANCE%20-%20vaccination%20v5A.pdf. Pristupljeno 18. 1. 2022.
7. *Alotaibi AS, Prem S, Chen S, Lipton JH, Kim DD, Viswabandya A i sur.* Fresh vs. frozen allogeneic peripheral blood stem cell grafts: A successful timely option. Am J Hematol. 2021;96(2):179–87. Erratum in: Am J Hematol. 2021;96(10):1345.
8. *Devine SM.* Transplantation of allogeneic cryopreserved hematopoietic cell grafts during the Covid-19 pandemic: A National Marrow Donor Program perspective. Am J Hematol. 2021;96(2):169–71.
9. *Schmidt AH, Buk D, Bernas SN, Mengling T, Neujahr E, van den Brink MRM.* A DKMS (German Bone Marrow Donor Center) view on cryopreservation of unrelated donor stem cell products during the Covid-19 pandemic. Am J Hematol. 2021;96(3):E91-E92.

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-a
- rješavanje naših problema

Pridruži se! Budi naš član!

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

Dr. sc. Ivka Zoričić-Letoja
Predsjednica HDUL HLZ

Liječ Vjesn 2022;144:173–189
https://doi.org/10.26800/LV-144-5-6-8

Iz hrvatske medicinske prošlosti | From Croatian medical history

Vizualni identitet *Liječničkog vjesnika* od osnutka 1877. godine do danas

Visual identity of *Liječnički vjesnik* from its founding in 1877 to the present day

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

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

Deskriptori
ČASOPISI – povijest;
TISKARSTVO – povijest; HRVATSKA;
POVIJEST 19. STOLJEĆA;
POVIJEST 20. STOLJEĆA;
POVIJEST 21. STOLJEĆA

SAŽETAK. Razdoblje od 145 godina izlaženja *Liječničkog vjesnika*, našega najstarijeg medicinskog glasila koje izlazi u kontinuitetu, omogućuje niz različitih analiza i uvida. Jedan je od njih i pogled na mijene njegova grafičkog oblikovanja i vizualnog identiteta. U ovom radu opisani su osnovni elementi grafičkog oblikovanja ovog časopisa, njegova osnovna obilježja i iskoraci s obzirom na uključivanje grafičkih stručnjaka. Cilj nam je bio ukazati na *Liječnički vjesnik* kao dio neupitne intelektualne, ali i materijalne baštine, te na potrebu njegova čuvanja i prezentiranja u cjelini.

Descriptors
PERIODICALS AS TOPIC – history;
PRINTING – history; CROATIA;
HISTORY, 19TH CENTURY;
HISTORY, 20TH CENTURY;
HISTORY, 21ST CENTURY

SUMMARY. The 145-year period of publication of *Liječnički vjesnik*, the oldest Croatian medical journal that has been published continuously, enables a number of different analyzes and insights. One of them is a gaze at changes in its graphic design and visual identity. This paper describes the basic elements of graphic design of this magazine, its basic features and steps towards the involvement of graphic experts. Our goal was to point out *Liječnički vjesnik* as a part of the unquestionable intellectual and material heritage, and the need to preserve and present it as a whole.

Ove godine *Liječnički vjesnik* obilježava 145. godišnjicu svog izlaženja, po čemu ga ubrajamo među starije časopise u Europi koji izlaze u kontinuitetu, dakako jedan je od najstarijih na jugoistoku Europe. Kontinuitet ovoga glasila omogućuje višestruke uvide u mijene i uređivačku politiku njegovih urednika i uredništava, Zbora liječnika i njegova vodstva, u sadržaj objavljenih radova, dakle zdravstvene i medicinske interese i prioritete svakoga pojedinog razdoblja, politički, društveni i kulturni kontekst, znanstveni utjecaj časopisa i slično. Tijekom toga razvojnog puta, a osobito prigodom obljetnica, o tom su razvoju i trajanju časopisa pisali ponajprije njegovi urednici, ali i mnogi drugi autori. Riječ je o već sadržajno narasloj povijesti koja je dodirivala ne samo redovito objavljivanje *Liječničkog vjesnika*, već i pojedine teme i medicinska područja čiji se razvoj u ovome časopisu ogleda. Osim sadržajno, na svom se razvojnom putu *Liječnički vjesnik* mijenjao i svojim izgledom. Premda grafičko oblikovanje *Liječničkoga vjesnika* otvara uvid u amaterske i profesionalne pristupe oblikovanju časopisa u različitim razdobljima te određenu estetiku i senzibilitet vremena, do sada ovaj aspekt vizualnog identiteta ovoga glasila nije obrađivan.

Cilj ovoga rada bio je stoga prikazati modele vizualne komunikacije *Liječničkoga vjesnika* prezentiranjem grafičkih elemenata kojima je ona ostvarena. Istaknuli smo dva karakteristična razdoblja, prije i nakon uključivanja stručnjaka – akademskih slikara i profesionalnih grafičara u oblikovanje njegova vizualnog identiteta. Kako bismo olakšali praćenje promjena elemenata grafičkog oblikovanja časopisa tijekom 145 godina njegova izlaženja, prikazali smo ih tablicom. U tablici su podatci strukturirani prema rubrikama: razdoblje, format, tip slova u naslovu, boja podloge i tiska na naslovnici, zastupljenost sadržaja broja, oglasa i ilustracija na naslovnici. Nekadašnje termine za opis formata (osminu, veliku osminu i četvrtinu) usporedili smo s današnjim standardima te smo ih zbog točnijeg opisa izrazili u centimetrima (tablica 1). Ovo istraživanje je provedeno na materijalnim primjercima *Liječničkog vjesnika* koji se čuvaju u knjižnici Odsjeka za povijest medicinskih znanosti HAZU (napominjemo da ta zbirka nažalost nije potpuna – ne sadrži sve sveščiće) te uvidom u digitaliziranu građu objavljenu na portalima *Liječnički vjesnik*, *Hrčak* i *Stari hrvatski časopisi* (NSK). Ukazat ćemo na potrebu vrjednovanja našega najstarijeg medicinskog časopisa *Liječničkog vjesnika* kao kulturnog dobra, a u tom kontekstu posvetit ćemo pozornost potrebi zaštite cjeline ovog časopisa u izvornom obliku.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Silvija Brkić Midžić, prof., https://orcid.org/0000-0002-0096-5510
Hrvatski muzej medicine i farmacije HAZU, Gundulićeva 24, 10000 Zagreb,
e-pošta: hmmf@hazu.hr

Primljeno 2. veljače 2022., prihvaćeno 1. ožujka 2022.

Kontekst grafičkoga uređenja časopisa u vrijeme pokretanja *Liječničkog vjesnika*

U posljednjoj četvrtini 19. stoljeća, u vrijeme kada je *Liječnički vjesnik* počeo izlaziti, knjige i časopisi općenito nisu bili raskošno opremani. U duhu vremena, glavni cilj je bio omogućiti dostupnost tiskovina odnosno njihova sadržaja što širem krugu čitateljstva. Nije se pridavala velika važnost formi i likovnom oblikovanju, koristio se jeftin papir, crno-bijeli tisak, a stručni i znanstveni časopisi većinom nisu bili ilustrirani. Budući da je u to vrijeme bilo uobičajeno uvezivati godišta časopisa, u pravilu se tiskao omot s naslovnicom za cijelo godište, gdje su bili navedeni osnovni podatci. Na sljedećim stranicama tzv. nultog arka (uvodnog) donosio se pregled sadržaja cijeloga godišta. Pojedini sveščići (brojevi) imali su na prvoj stranici samo naslov i numeričke podatke, a potom bi odmah slijedio prvi članak. Može se uočiti razlika u oblikovanju naslovnica časopisa za književnost i kulturu, poput *Vienca*, koji je likovno opremljen ornamentalnim ukrasima i ilustriran u duhu tadašnjega stila historicizma, te stručnih i znanstvenih časopisa među koje se ubraja i *Liječnički vjesnik*, jednostavnih formalnih značajki. Tipografske elemente obično su određivali nadležni grafičari u tiskari pa stoga publikacije koje su tiskane u istoj tiskari većinom izgledaju vrlo slično.

Kombinirali su se različiti tipovi slova (fontovi), pretežno serifni, pri čemu su naslov i važniji podatci na naslovnici bili otisnuti krupnijim slovima, dok je unutar knjižnog bloka tekst najčešće bio sitan i zgusnut radi uštede prostora. Katkad bi pojedine skupine podataka bile odijeljene tankim linijama radi veće preglednosti.

Budući da izdavači stručnih i znanstvenih časopisa (najčešće strukovne udruge i društva) nisu raspolagali velikim financijskim sredstvima, nastojali su uštedjeti na tisku, što je uvjetovalo vrlo pragmatičan, minimalistički pristup grafičkom oblikovanju. Tako je na svojim početcima i *Liječnički vjesnik* bio skromno oblikovan, jer u ograničenim sredstvima za izdavanje lista grafičko oblikovanje nije bilo prioritet.

Grafičko oblikovanje *Liječničkog vjesnika* na početku izlaženja

Grafičko oblikovanje naslovne stranice časopisa ovisi o vrsti i namjeni samog časopisa, o tehnici tiska i tiskovnoj podlozi te o publici kojoj je namijenjen; ono je važan element u procesu komunikacije s čitateljstvom.[1]

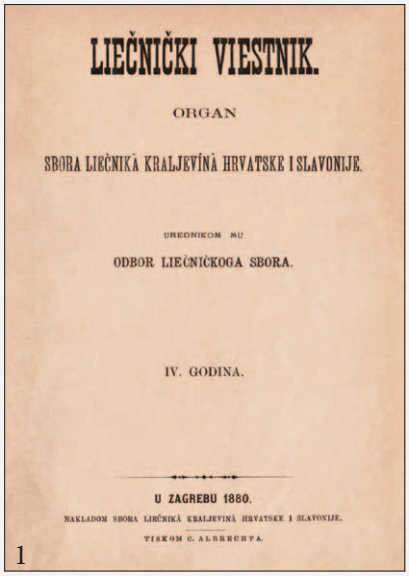
Tipografski elementi poput slovnih znakova i vrste pisma također su sami po sebi vizualna poruka. Hijerarhija naglašavanja tekstualnih elemenata na naslovnici te količina tekstualnih elemenata na njoj govore o stilu i tonu časopisa. Nejednolikost tipografije, različita veličina i debljina poteza i debljina dijelova slovnih znakova mogu nositi metaforičko ili simboličko značenje ili odražavati pripadnost određenoj društvenoj skupini ili kulturi.[2] Pisani tekst prvo se vizualno doživljava, a tek potom se čita.[3]

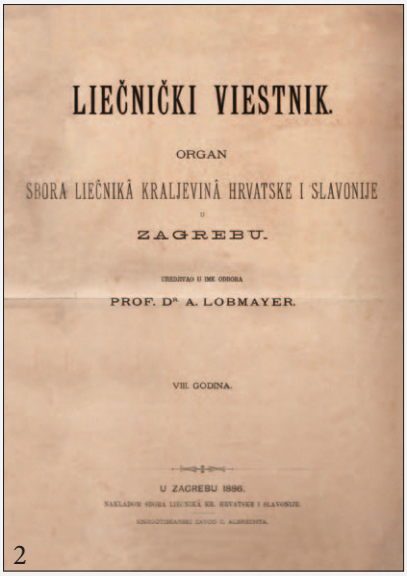
Prvih deset godina *Liječnički vjesnik* je tiskan u poznatoj tiskari Dragutina Albrechta u Zagrebu. Dragutin (Carl) Albrecht (1824. – 1887.), hrvatski litograf i tiskar, osnivač je prvoga hrvatskog litografskog zavoda. Rad je započeo u litografiji Josipa Platzera u Varaždinu 1843., a 1851. prenosi litografiju u Zagreb te 1858. uz nju osniva i knjigotiskarsku radionicu. Tiskanje i naklada izdanja JAZU povjerena mu je 1876. godine. Njegova radionica za litografske i knjigotiskarske radove u ukrasima slijedi stilove od neobaroka do secesije. Albrecht je knjigotiskarsku vještinu doveo na vrhunsku razinu onoga doba. Tiskara s njegovim imenom radila je do 1947. godine.

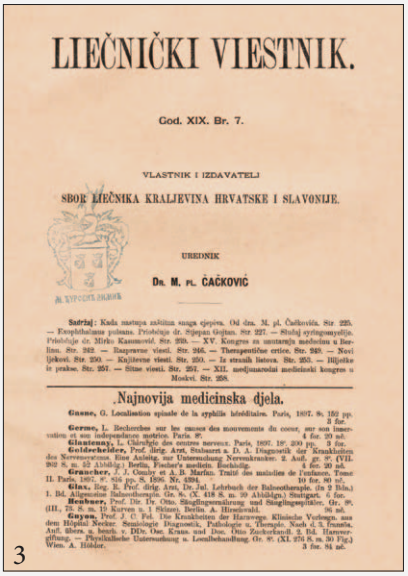
Međutim, jedino sredstvo grafičkog oblikovanja u ovoj početnoj fazi izlaženja *Liječničkog vjesnika* jest tipografija, kojom se ističe naslov u odnosu na ostale podatke, te prostorni raspored elemenata na stranici, sukladno standardnom pristupu grafičkog oblikovanja publikacija toga vremena. Prema tadašnjem pravopisu, nakon svakoga pojedinog elementa naslovnice stavljala se točka (slika 1). Na prvoj sljedećoj stranici nalazi se sadržaj cijeloga godišta. Svaki pojedini sveščić (broj) počinje numeričkim podatcima (broj, mjesto izdavanja, mjesec, godina i godište) koji se nalaze iznad naslova (logotipa), odijeljeni tankom linijom. Ispod naslova slijedi podnaslov, a zatim su vrlo sitnim fontom između dviju linija navedeni sljedeći podatci: *„Liečnički viestnik" izlazi svaki mjesec po jedan put, te je namienjen sborskim članovom. Za nečlanove predplaćuje se sa 5 for. a. vr. na godinu kod sborskoga blagajnika Dra. Bauera. — Dopisi imaju se upravljati na predsjednika sbora.* Na taj dio teksta otpada manje od jedne trećine plohe naslovne stranice pojedinog sveščića, zatim slijedi uvodnik (u prvom broju godišta) odnosno članak (u kasnijim brojevima). U ovom početnom razdoblju nije se navodilo ime urednika na naslovnici.

Prve promjene formata

Od 1886. godine, osim promjene formata, uvedene su i druge promjene: navodi se ime urednika na naslovnici i tipografija je izmijenjena (slika 2). Na sljedećoj stranici donosi se sadržaj cijeloga godišta, naslovljen *Gdje je što?*. Umjesto jednoga stupca tekst je prelomljen u dva stupca. Svaki pojedini sveščić (broj) počinje numeričkim podatcima (broj, mjesto izdavanja, mjesec, godina i godište) koji se nalaze iznad naslova (logotipa), odijeljeni tankom linijom. Ispod naslova slijedi podnaslov, a podatci o izlaženju, cijeni, načinu nabave i korespondenciji, koji su u ranijim godištima bili navedeni između dviju linija ispod naslova







Slika 1. Naslovnica *Liečničkog viestnika*, god. 4. (1880.), Knjižnica Odsjeka za povijest medicinskih znanosti HAZU

Figure 1. Front page of *Liečnički viestnik*, vol. 4 (1880), Library of the Division of the History of Medical Sciences of the Croatian Academy of Sciences and Arts

Slika 2. Naslovnica *Liečničkog viestnika*, god. 8. (1886.), Knjižnica Odsjeka za povijest medicinskih znanosti HAZU

Figure 2. Front page of *Liečnički viestnik*, vol. 8 (1886), Library of the Division of the History of Medical Sciences of the Croatian Academy of Sciences and Arts

Slika 3. Naslovnica *Liečničkog viestnika*, god. 19. (1897.), br. 7, Knjižnica Odsjeka za povijest medicinskih znanosti HAZU

Figure 3. Front page of *Liečnički viestnik*, vol. 19 (1897), no. 7, Library of the Division of the History of Medical Sciences of the Croatian Academy of Sciences and Arts

i podnaslova, sada se nalaze lijevo i desno u ravnini s naslovom. Ispod podnaslova između linija donosi se sadržaj broja, što je novost u odnosu na oblikovanje prvih stranica sveščića prethodnih godišta. Potom slijedi naslov prvog članka, podatak o autoru i tekst članka.

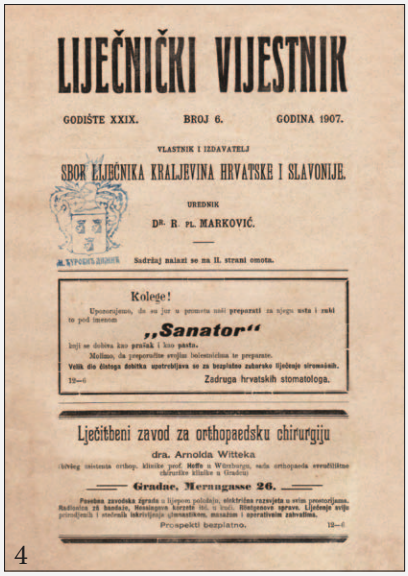
Od 1894. godine (tj. od 16. godišta) na naslovnici godišta i pojedinih sveščića više nema podnaslova i uvedene su dodatne informacije za čitatelje desno od naslova sveščića.

Od 1896. godine format se mijenja u veliku osminu, a raspored podataka na naslovnici godišta je sljedeći: „*LIEČNIČKI VIESTNIK. / GOD. XVIII. / VLASTNIK I IZDAVATELJ / SBOR LIEČNIKA KRALJEVINA HRVATSKE I SLAVONIJE. / UREDNIK / PROF. DR. A. LOBMAYER. / 1896. / DIONIČKA TISKARA U ZAGREBU.*“ Te godine nema sadržaja broja na naslovnicama pojedinih sveščića, dok se opće informacije o izlaženju, cijeni, načinu nabave i korespondenciji ponovno nalaze između linija ispod naslova. Od 1897. uvodi se sadržaj broja na naslovnicama pojedinih sveščića (slika 3). U razdoblju od 1907. do 1911. na naslovnicama sveščića nema više sadržaja broja, a pojavljuju se oglasi (slika 4).

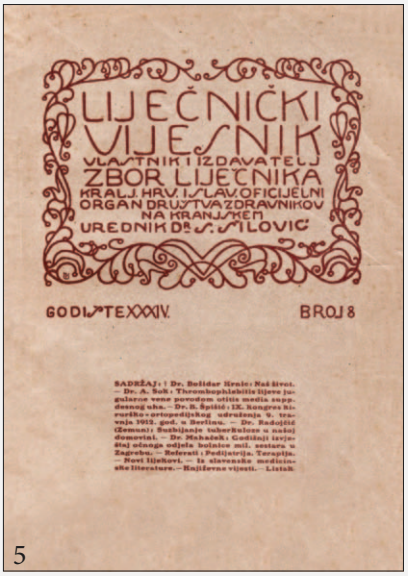
Iskorak prema profesionalnom grafičkom oblikovanju časopisa

Velike promjene formalnih obilježja *Liječničkog vjesnika* uvedene su 1912. godine, u vrijeme urednika Srećka Šilovića. Osim većeg formata – četvrtine (26,7 cm), omot časopisa po prvi put oblikuje likovni umjetnik, akademski slikar Tomislav Krizman, u stilu secesije. Tomislav Krizman (1882. – 1955.), hrvatski slikar i grafičar, učio je slikarstvo i grafiku kod Bele Čikoša Sesije i Mencija Clementa Crnčića u Zagrebu te studirao na Školi za umjetnost i obrt 1903.–1907. i na Akademiji u Beču, gdje je došao u dodir s umjetničkom i književnom avangardom, koja je sa secesijom predstavljala otpor akademizmu. Od 1912. predavao je na Obrtnoj školi, a od 1922. do smrti na Akademiji likovnih umjetnosti u Zagrebu. Bio je redoviti član JAZU (danas HAZU); jedan je od osnivača društva likovnih umjetnika “Medulić”, osnivač *Proljetnoga salona* (1916.) i “Djela” – udruge i zadruge umjetnika za promicanje umjetničkog obrta. Uz Mencija Clementa Crnčića utemeljitelj je moderne hrvatske grafike. U duhu secesije i *art décoa* opremao je i ilustrirao knjige i časopise.[4]

Podloga i tisak na omotu *Liječničkog vjesnika* koji oblikuje Tomislav Krizman sada su u bojama, mijenja



4



5



6

Slika 4. Naslovnica *Liječničkog vjestnika*, god. 29. (1907.), br. 6, Knjižnica Odsjeka za povijest medicinskih znanosti HAZU

Figure 4. Front page of *Liječnički vjestnik*, vol. 29 (1907), no. 6, Library of the Division of the History of Medical Sciences of the Croatian Academy of Sciences and Arts

Slika 5. Naslovnica *Liječničkog vijesnika*, god. 34. (1912.), br. 8, Knjižnica Odsjeka za povijest medicinskih znanosti HAZU

Figure 5. Front page of *Liječnički vijesnik*, vol. 34 (1912), no. 8, Library of the Division of the History of Medical Sciences of the Croatian Academy of Sciences and Arts

Slika 6. Naslovnica *Liječničkog vijesnika*, god. 35. (1913.), br. 7, Knjižnica Odsjeka za povijest medicinskih znanosti HAZU

Figure 6. Front page of *Liječnički vijesnik*, vol. 35 (1913), no. 7, Library of the Division of the History of Medical Sciences of the Croatian Academy of Sciences and Arts

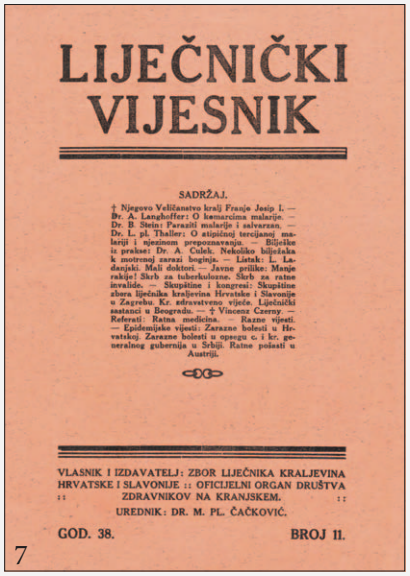
se tipografija, a pojedini sveščići imaju i grafičku ilustraciju na omotu. Tako su oblikovana samo dva godišta: god. 34 (1912.) i 35 (1913.). Pojedini sveščići imaju omote različite strukture i sadržaja. Primjerice, na omotu broja 8 god. 34 (1912.) u gornjoj polovini plohe, na svijetloj sivosmeđoj podlozi unutar secesijskoga vitičastog ornamenta sa signaturom Tomislava Krizmana, zagasitocrvenim slovima ispod naslova otisnuti su podatci o vlasniku, izdavaču i uredniku, iz kojih saznajemo da je *Liječnički vjesnik* postao i službenim glasilom slovenskoga liječničkog društva – *Društva zdravnikov na Kranjskem*, potom slijede numerički podatci lijevo i desno ispod ornamentiranog polja te sadržaj broja otisnut sitnim slovima, formiran u obliku pravokutnika u sredini donje polovine plohe (slika 5).

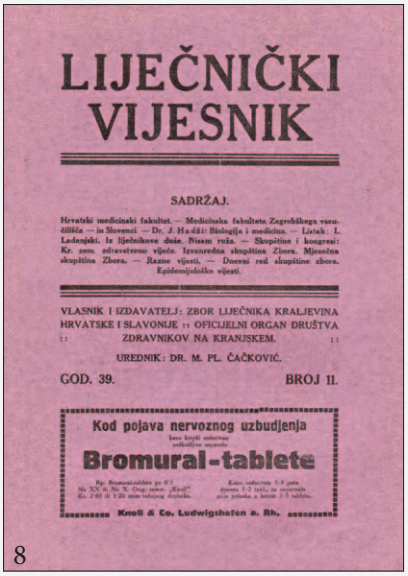
Drugačije je oblikovan omot broja 7 god. 35 (1913.): u gornjoj polovini naslovne plohe nalazi se grafička ilustracija sa signaturom Tomislava Krizmana, otisnuta crnom bojom, a u donjoj polovini secesijski oblikovanim crnim verzalom otisnut je naslov s podatcima o vlasniku i izdavaču, s tim da su izrazito krupnim slovima istaknuti naslov „LIJEČNIČKI VJESNIK" i glavni izdavač „ZBOR LIJEČNIKA" (slika 6). Na dnu plohe lijevo i desno navode se numerički podatci: „GOD XXXV." i „BROJ 7". Ovaj put na omotu nije navedeno ime urednika niti se donosi sadržaj. Unutar knjižnog bloka tekst je složen u jednom stupcu sa širokim marginama.

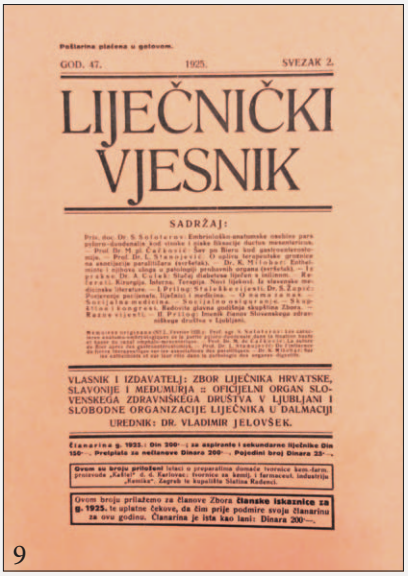
Opisani formalni elementi u ovome kratkom razdoblju svjedoče o iznimnoj izvedbenoj slobodi grafičkog oblikovanja koja se bitno razlikuje od svih prethodnih i kasnijih pristupa.

Povratak na klasično tipografsko rješenje

Nakon kratkotrajnog odmaka od uvriježenog pristupa grafičkom oblikovanju, od 36. godišta (1914.) na omotu se ponovno uvodi jednostavnija tipografija, nema više ilustracija, a mijenja se i raspored podataka. Novost je intenzivna boja podloge, s tim da su svi omoti jednoga godišta u istoj boji (slika 7). U gornjem dijelu plohe crnim slovima je otisnut naslov u dva retka (bez točke na kraju). Zatim slijedi manji naslov koji označuje sadržaj broja. U donjem dijelu plohe omota navedeni su podatci o vlasniku i izdavaču, zatim slijede podatci o godištu i broju, lijevo i desno na dnu plohe. Tekst članaka u knjižnom bloku časopisa







Slika 7. Naslovnica *Liječničkog vjesnika*, god. 38. (1916.), br. 11, Knjižnica Odsjeka za povijest medicinskih znanosti HAZU

Figure 7. Front page of *Liječnički vjesnik*, vol. 38 (1916), no. 11, Library of the Division of the History of Medical Sciences of the Croatian Academy of Sciences and Arts

Slika 8. Naslovnica *Liječničkog vjesnika*, god. 39. (1917.), br. 11, Knjižnica Odsjeka za povijest medicinskih znanosti HAZU

Figure 8. Front page of *Liječnički vjesnik*, vol. 39 (1917), no. 11, Library of the Division of the History of Medical Sciences of the Croatian Academy of Sciences and Arts

Slika 9. Naslovnica *Liječničkog vjesnika*, god. 47. (1925.), br. 2, Knjižnica Odsjeka za povijest medicinskih znanosti HAZU

Figure 9. Front page of *Liječnički vjesnik*, vol. 47 (1925), no. 2, Library of the Division of the History of Medical Sciences of the Croatian Academy of Sciences and Arts

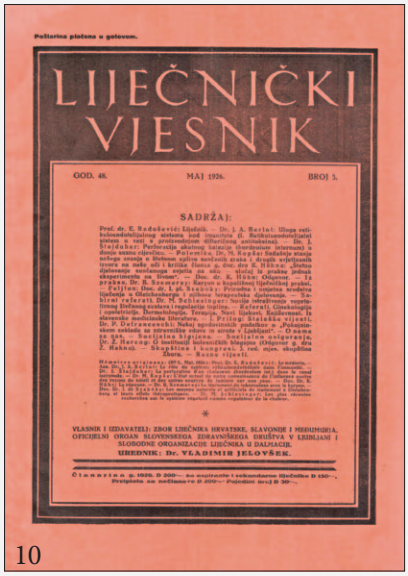
prelomljen je u jednom stupcu. Između araka umetnute su reklame otisnute na tanjem koloriranom papiru.

Uvođenje oglasa na naslovnicu

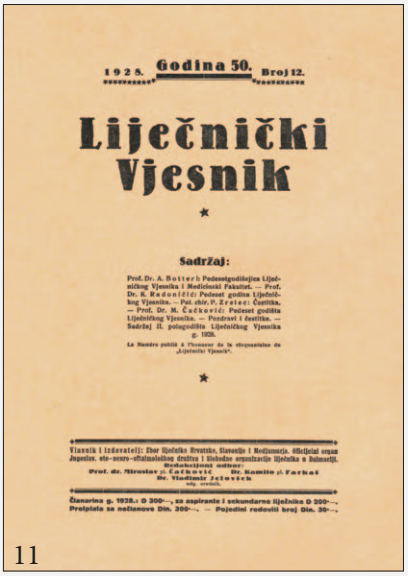
Sljedeća sadržajno-oblikovna promjena omota časopisa uvedena je od 39. godišta (1917.). Intenzivna boja podloge mijenja se iz broja u broj. Ploha prednje strane omota, koji ima ulogu naslovne stranice, podijeljena je na četiri podjednaka horizontalna polja. Sukladno ranijem oblikovnom rješenju, ispod prvoga i iznad četvrtoga polja povučene su po tri linije razdjelnice. U prvom polju nalazi se naslov otisnut krupnim serifnim slovima u dva retka, u drugom polju donosi se sadržaj broja; treće polje zauzima reklama, a četvrto polje sadrži impresum i numeričke podatke. Farmaceutska reklama, koja je prvi put uvrštena na omot časopisa u prvom sveščiću 39. godišta (1917.), nalazi se u pravokutnom polju uokvirenom dvjema tankim linijama. Tekst reklame glasi: „*PARACODIN – TABLETE / kod kašlja i katara-/ličnih bolesti disala / uspješnije nego kodein / Paracodin (dihydrokodein) u djelovanju / jači, brži i trajniji od kodeina /(Rp. Paracodin-tablete po 0,1 g/ No. XX. K 1,60. Originalni zamot „Knoll“ / 3 puta na dan 1–3 tablete / nesažvakano uzeti. / Knoll & Co., Ludwigshafen a. Rh.*“ Važniji elementi reklamne poruke istaknuti su krupnim podebljanim slovima: naziv lijeka i navod da djeluje *uspješnije nego kodein*. Ostali dijelovi teksta reklame otisnuti su manjim fontom poput sadržaja broja, a najsitnijim fontom navodi se uputa za izdavanje recepta raspoređena lijevo i desno u donjem dijelu polja. Naziv proizvođača, otisnut manjim podebljanim slovima, umetnut je u donju stranicu pravokutnog okvira.

Međutim, već od sljedećeg sveščića, br. 2 god. 39 (1917.), mijenja se raspored opisanih polja na omotu. Reklama se premješta na dno stranice, u četvrto polje, a na njeno mjesto dolazi polje s impresumom i numeričkim podatcima zajedno s razdjelnim linijama, čime je narušena simetrija ranijega grafičkog rješenja (slika 8). Takav se izgled omota zadržava i u sljedećim sveščićima do kraja godišta. Crni tisak na koloriranoj podlozi dominantno je grafičko obilježje ovih omota, a boja podloge se mijenja: prva tri sveščića imaju zeleni omot, zatim slijede po jedan ili dva sveščića s omotom ružičaste, crvene, svijetlosmeđe, maslinastosive, svijetloljubičaste i tamnije ljubičaste boje.

S istim elementima i na jednak način oblikovani su omoti i u sljedećim godištima, sve do 46. godišta



10



11



12

Slika 10. Naslovnica *Liječničkog vjesnika*, god. 48. (1926.), br. 5, Knjižnica Odsjeka za povijest medicinskih znanosti HAZU

Figure 10. Front page of *Liječnički vjesnik*, vol. 48 (1926), no. 5, Library of the Division of the History of Medical Sciences of the Croatian Academy of Sciences and Arts

Slika 11. Naslovnica *Liječničkog vjesnika*, god. 50. (1928.), br. 12, Knjižnica Odsjeka za povijest medicinskih znanosti HAZU

Figure 11. Front page of *Liječnički vjesnik*, vol. 50 (1928), no. 12, Library of the Division of the History of Medical Sciences of the Croatian Academy of Sciences and Arts

Slika 12. Naslovnica *Liječničkog vjesnika*, god. 50. (1928.), br. 11 (*Slavenski broj*), Knjižnica Odsjeka za povijest medicinskih znanosti HAZU

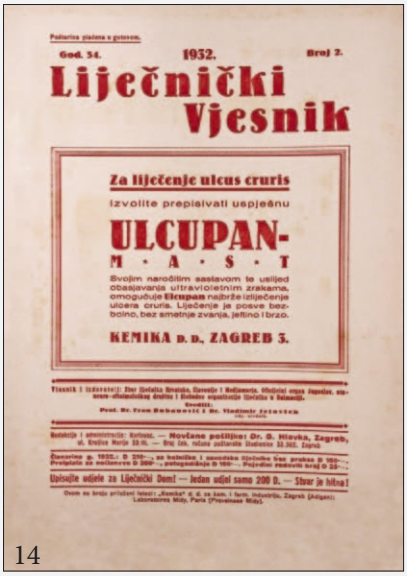
Figure 12. Front page of *Liječnički vjesnik*, vol. 50 (1928), no. 11 (*Slavic number*), Library of the Division of the History of Medical Sciences of the Croatian Academy of Sciences and Arts

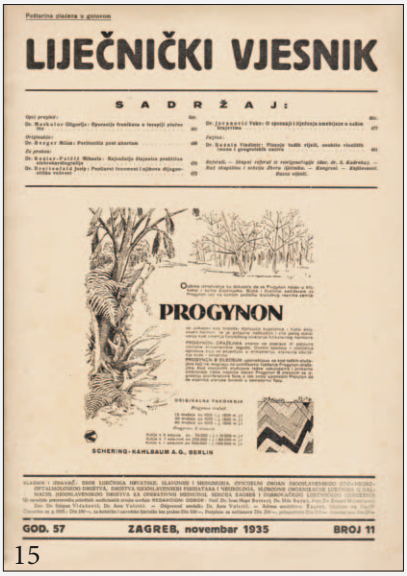
(1924.), kada se zadržava format i grafička osnova (crni tisak na koloriranoj podlozi u izmjenjivim bojama), ali se mijenja raspored elemenata na plohi omota i naslov se otiskuje drukčijim tipom slova. U razdoblju od 46. do 49. godišta (1924. – 1926.) ploha omota je podijeljena u šest polja nejednake veličine koja su omeđena razdjelnim linijama, osim zadnjeg polja u kojemu je tekst u pravokutnom okviru. Tekst omota sadrži sljedeće elemente: na vrhu plohe lijevo gore stoji napomena sitnim slovima „*Poštarina plaćena u gotovom*“. Zatim slijede numerički podatci (godište, godina i broj sveska); naslov u dva retka; sadržaj broja; podatci o izdavaču i uredniku; informacije o članarini i pretplati; naposljetku, u pravokutnom okviru na dnu plohe nalazi se poziv na uplatu članarine i obavijest o promidžbenim prilozima (slika 9). Tijekom 48. i 49. godišta (1926. i 1927.) omot je grafički preoblikovan tako da je naslov otisnut „u negativu“ – slovima boje podloge na crnoj pozadini, kao dio pravokutnoga crnog okvira koji zauzima čitavu plohu omota i unutar kojega se nalaze svi podatci (osim napomene u gornjem lijevom uglu: *Poštarina plaćena u gotovom*). Za naslov su odabrana podebljana slova tipa *Antiqua* i raspored podataka neznatno je izmijenjen u odnosu na prethodna godišta (slika 10).

Pola stoljeća *Liječničkog vjesnika* i novi vizualni identitet

Od jubilarnoga 50. godišta (1928., u doba istoga urednika – Vladimira Jelovšeka) potpuno se mijenja vizualni identitet časopisa. Format ostaje isti, ali se ponovno mijenja tipografija. Boja podloge je narančasta, slova su crna. Odabran je moderniji, dekorativni tip slova; naslov se više ne otiskuje verzalom, nego kurentom, u dva retka, s tim da obje riječi u naslovu počinju velikim slovom: „*Liječnički / Vjesnik*“ (slika 11). Osnovna grafička rešetka tiskanog polja (tzv. *grid*) manjih je dimenzija u odnosu na plohu omota nego u ranijim godištima – ostavljene su šire prazne margine. U povodu jubileja, „Godina 50.“ grafički je istaknuta podebljanim fontom i postavljanjem u centralnu os iznad naslova, podvučena debelom i tankom linijom, na koju se lijevo i desno naslanjaju nizovi zvjezdica iznad kojih se nalaze numerički podatci: „1928.“ i „Broj 3.“. U centralnoj osi ispod naslova i sadržaja postavljena je također po jedna petokraka zvjezdica. Na zadnjoj strani omota, kao i na objema unutrašnjim stranicama, otisnuti su reklamni oglasi. Između araka s člancima umetnuti su promidžbeni oglasi, otisnuti na tanjem papiru. Unutar knjižnog bloka naslov je oti-







Slika 13. Naslovnica *Liječničkog vjesnika*, god. 53. (1931.), br. 1, Knjižnica Odsjeka za povijest medicinskih znanosti HAZU

Figure 13. Front page of *Liječnički vjesnik*, vol. 53 (1931), no. 1, Library of the Division of the History of Medical Sciences of the Croatian Academy of Sciences and Arts

Slika 14. Naslovnica *Liječničkog vjesnika*, god. 54. (1932.), br. 2, Knjižnica Odsjeka za povijest medicinskih znanosti HAZU

Figure 14. Front page of *Liječnički vjesnik*, vol. 54 (1932), no. 2, Library of the Division of the History of Medical Sciences of the Croatian Academy of Sciences and Arts

Slika 15. Naslovnica *Liječničkog vjesnika*, god. 57. (1935.), br. 11, Knjižnica Odsjeka za povijest medicinskih znanosti HAZU

Figure 15. Front page of *Liječnički vjesnik*, vol. 57 (1935), no. 11, Library of the Division of the History of Medical Sciences of the Croatian Academy of Sciences and Arts

snut drugim tipom dekorativnog kurenta u jednome retku, podvučen debelom i tankom linijom; ispod naslova nalaze se numerički podatci u manjem pravokutnom polju koje je flankirano geometrijskim ornamentima. U istoj godini izašao je i poseban *Slavenski broj* (god. 50, br. 11) koji na omotu ima Krizmanovu ilustraciju (slika 12), istovjetnu onoj koja je objavljena na omotu *Liječničkog vjesnika* god. 35 (1913.), br. 7. Na naslovnicama sveščića iz 1931. godine pojavljuju se veliki promidžbeni oglasi (slika 13).

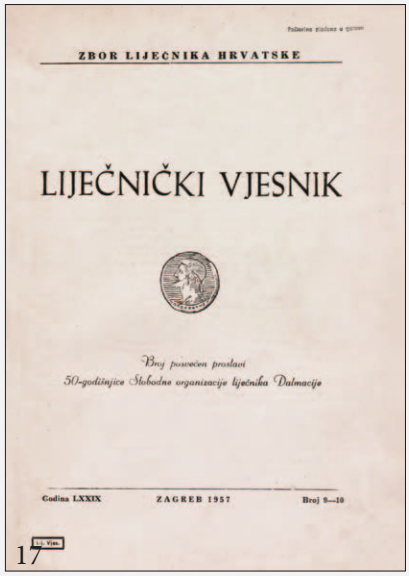
Naslovnica broja 1, god. 54 (1932.), koji kao redakcijski odbor potpisuju Bubanović, Herzog i Jelovšek kao glavni urednik, izlazi u promijenjenom grafičkom obliku: slova naslovnice u tom su godištu crvena, a u središtu se nalazi oglas. U tom prvom sveščiću riječ je o oglasu za jedini slavenski preparat arsenobenzola *Neosalutan*, a u drugom broju oglašava se *Ulcupan-mast za liječenje ulcus cruris*. Pri dnu naslovnice nalazi se i poticajna poruka: „*Upisujte udjele za Liječnički Dom! Jedan udjel samo 200 D. Stvar je hitna!*“ (slika 14). Omot je i sa stražnje strane ispunjen oglasima, a pri dnu zadnje stranice donosi se sadržaj broja. Takav vizualni identitet trajat će uključno do 56. godišta (1934.), s tim da svako godište ima drugu boju: plavu (1933.) i smeđu (1934.).

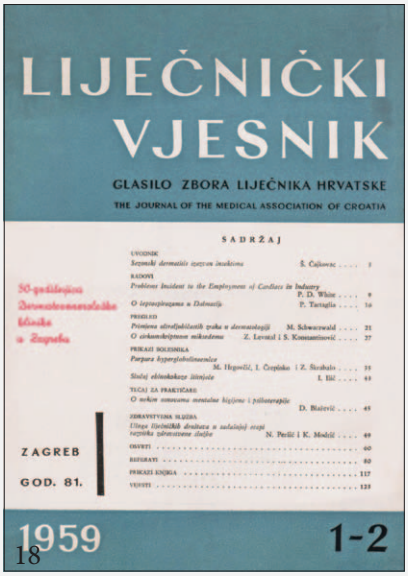
Nova uređivačka strategija i novi izgled naslovnice

Nakon smrti Vladimira Jelovšeka, najdugotrajnijeg urednika ovoga glasila, za urednika dolazi zaključno s drugim brojem 57. godišta Edo Deutsch, a nakon njega uređivanje preuzima dermatovenerolog i specijalist socijalne medicine Ante Vuletić. Vuletić uvodi zaokret u uređivačkoj politici *Liječničkog vjesnika* stavljajući naglasak na prikupljanje članaka koji bi prvenstveno bili korisni praktičnim liječnicima te se stoga prestaje s tiskanjem *Staleškog glasnika*. Od 1935. godine mijenja se format u nešto veću četvrtinu (29,7 cm), podloga je svijetlosmeđa, tisak crni. Ploha omota podijeljena je na pet polja koja zauzimaju (odozgo prema dolje): naslov, sadržaj, reklamni oglas s ilustracijom, impresum i numerički podatci (slika 15). Polja su odijeljena razdjelnim linijama. Naslov je otisnut podebljanim neserifnim verzalom. U razdoblju od 1936. do 1940. nema sadržaja na omotu, ostali elementi ostaju isti.

Sadržaj na omotu ponovno se uvodi 1941. godine. Tip slova u naslovu mijenja se 1942. godine u serifni verzal tipa *Antiqua*, na omotu se više ne objavljuju reklamni oglasi. Takav format i grafičko oblikovanje za-







Slika 16. Naslovnica *Liječničkog vjesnika*, god. 71. (1949.), br. 4, Knjižnica Odsjeka za povijest medicinskih znanosti HAZU

Figure 16. Front page of *Liječnički vjesnik*, vol. 71 (1949), no. 4, Library of the Division of the History of Medical Sciences of the Croatian Academy of Sciences and Arts

Slika 17. Naslovnica *Liječničkog vjesnika*, god. 79. (1957.), br. 9–10, Knjižnica Odsjeka za povijest medicinskih znanosti HAZU

Figure 17. Front page of *Liječnički vjesnik*, vol. 79 (1957), No 9–10, Library of the Division of the History of Medical Sciences of the Croatian Academy of Sciences and Arts

Slika 18. Naslovnica *Liječničkog vjesnika*, god. 81. (1959.), br. 1–2, Knjižnica Odsjeka za povijest medicinskih znanosti HAZU

Figure 18. Front page of *Liječnički vjesnik*, vol. 81 (1959), no. 1–2, Library of the Division of the History of Medical Sciences of the Croatian Academy of Sciences and Arts

država se do 1953. godine, s malim varijacijama boje podloge koja je svijetlosmeđa ili siva (slika 16). Sadržaj se ne otiskuje na omotu od 1943. do 1945., zatim je ponovno uveden i tako ostaje do 1953. godine. Od br. 5–6/1945. uveden je i podnaslov na više jezika. Nakon toga prijelaznog razdoblja nastavlja se formalni minimalizam od 1954. do 1958. godine, u vrijeme urednika Mirka Dražena Grmeka. U to doba vizualni identitet *Liječničkog vjesnika* znatno je izmijenjen. Format se mijenja u veliku osminu (23,2 cm), s omota se izostavlja podnaslov i sadržaj, a uvodi se novi grafički element: minijatura s likom Hipokrata u sredini plohe. Podloga je svijetloplava, svijetlozelena ili bijela, tisak crni (slika 17).

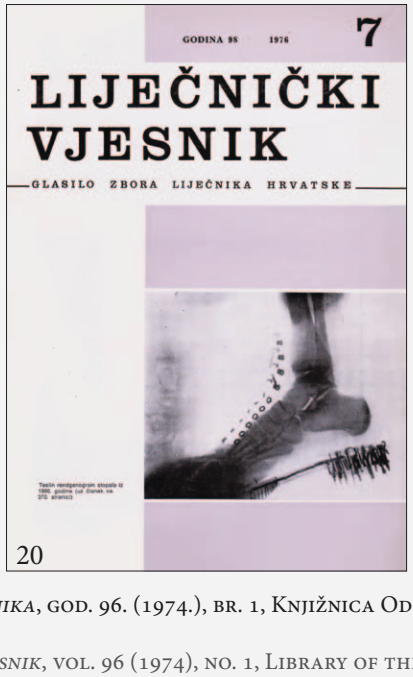
Uvođenje profesionalnoga grafičkog dizajna

Sljedeća velika promjena grafičkog oblikovanja časopisa dogodila se u doba urednika Tihomila Beritića (1959. – 1971.). U impresumu broja 1–2/1959. prvi put u povijesti časopisa uveden je podatak o autorstvu likovnog rješenja (*grafička postava Brano Horvat; naslovna strana Brano Horvat, Nela Krstić*), a već od sljedećeg broja naslovnu stranicu i grafičku postavu potpisuje samo Brano Horvat (1929. – 1996.), grafički nakladnik, od 1954. do 1959. zaposlen u Leksikografskom zavodu, potom voditelj Grafičko-likovnog servisa Studentskog centra Sveučilišta u Zagrebu. Godine 1962. otvorio je atelijer za sitotisak u Podsusedu, koji vodi do kraja života. U suradnji s Ivanom Piceljom, Vjenceslavom Richterom i drugima u atelijeru je proizvodio umjetnički sitotisak (grafičke listove, mape i plakate) vrhunskih oblikovnih dometa i tehničke realizacije. Osobit je njegov prinos zagrebačkoj školi serigrafije i novim standardima vizualnoga komuniciranja.[5]

U ovom razdoblju vidljiv je novi, profesionalni pristup grafičkom oblikovanju koji se izdvaja među svim dotadašnjim likovnim rješenjima naslovnice *Liječničkog vjesnika* (slika 18). Format ostaje isti – velika osmina – ali je sada ploha omota podijeljena na tri nejednaka horizontalna polja: gornje i donje polje je sivoplavo s bijelim tiskom, a srednje bijelo s crnim tiskom. Naslov je otisnut neserifnim verzalom, u srednjem polju je sadržaj. Nema reklamnog oglasa niti ilustracije. Tema broja istaknuta je u srednjem polju omota, lijevo od sadržaja, drugom bojom tiska ili logotipom.

U razdoblju od 1972. do 1975. časopis ponovno izlazi u formatu četvrtine (27,8 cm), a omot je preobliko-







Slika 19. Naslovnica *Liječničkog vjesnika*, god. 96. (1974.), br. 1, Knjižnica Odsjeka za povijest medicinskih znanosti HAZU

Figure 19. Front page of *Liječnički vjesnik*, vol. 96 (1974), no. 1, Library of the Division of the History of Medical Sciences of the Croatian Academy of Sciences and Arts

Slika 20. Naslovnica *Liječničkog vjesnika*, god. 98. (1976.), br. 7, Knjižnica Odsjeka za povijest medicinskih znanosti HAZU

Figure 20. Front page of *Liječnički vjesnik*, vol. 98 (1976), no. 7, Library of the Division of the History of Medical Sciences of the Croatian Academy of Sciences and Arts

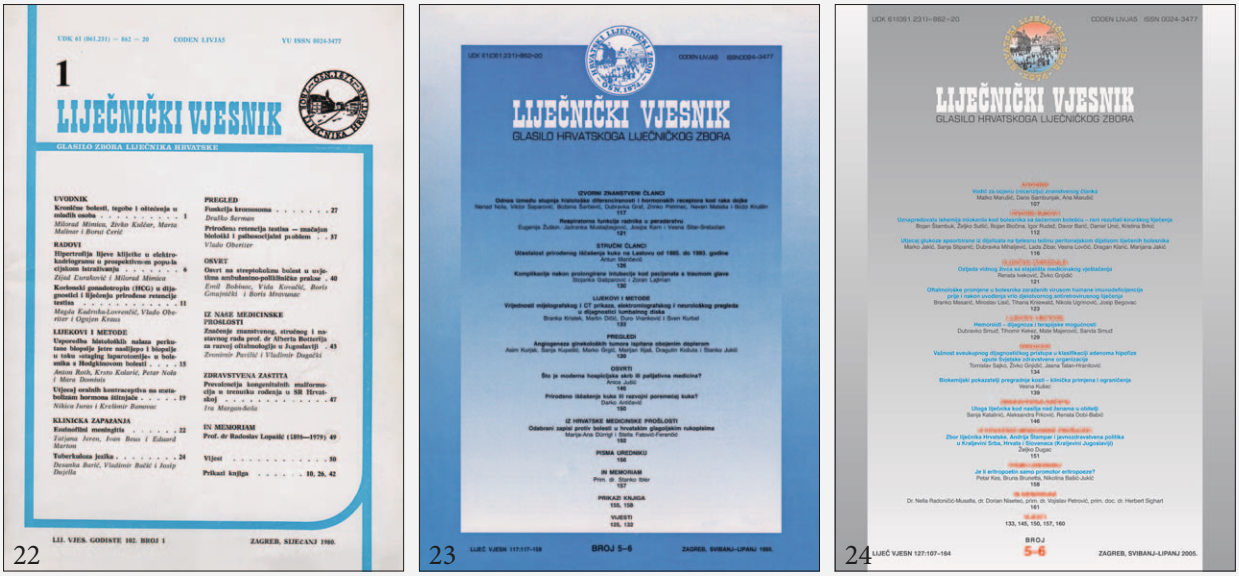
Slika 21. Naslovnica *Liječničkog vjesnika*, god. 99. (1977.), br. 1 (tzv. "zlatni broj"), Knjižnica Odsjeka za povijest medicinskih znanosti HAZU

Figure 21. Front page of *Liječnički vjesnik*, vol. 99 (1977), no. 1 (so-called "golden number"), Library of the Division of the History of Medical Sciences of the Croatian Academy of Sciences and Arts

van. U impresumu je navedeno da su za naslovnu stranicu i grafičku opremu odgovorni Tihomil Beritić i Vladimir Bartoš. Na bijeloj podlozi naslov je otisnut podebljanim serifnim verzalom jarkoplave boje, u dva retka; ispod naslova slijedi podnaslov *Glasilo Zbora liječnika Hrvatske* (samo na hrvatskom jeziku) sitnijim crnim neserifnim verzalom, potom slijede numerički podatci između plavih razdjelnih linija, a najveću površinu plohe omota zauzima sadržaj otisnut crnim slovima fonta *Times New Roman* (kurent – bold i kurziv) u dva stupca. Nema ilustracije. U gornjem lijevom uglu nalazi se crveni logotip 100. obljetnice Zbora liječnika (slika 19).

Žurnalistička živost u vanjskom izgledu: uvođenje ilustracije kao elementa naslovnice

Slikovni elementi na naslovnici, poput fotografije, ilustracije ili infografike, svojim položajem i veličinom te temom prikaza daju karakter časopisu. Njihov vizualni izraz osnažuje poruku, komunicirajući izravnije od samog teksta. Elementi slike mogu nositi preneseno značenje, ne izravno vidljivo širokoj populaciji, već samo određenom tipu čitatelja.[1] To je vidljivo i u oblikovanju naslovnice *Liječničkog vjesnika* 1976. godine, u vrijeme urednika Predraga Drobnjaka koji nastupa sa svojim uređivačkim razdobljem 1975., a sljedeće godine kreće u promjenu rješenja naslovne stranice. Novi urednik Predrag Drobnjak predstavio se čitateljstvu nakon uređenih 12 brojeva *Liječničkog vjesnika*, tj. tek u prvom broju 1976. s obrazloženjem: „*Ove godine izmijenili smo naslovnu stranicu. Želimo iskoristiti kvalitetu omotnog papira da bismo naslovnom stranicom sažeto upozorili na nešto značajno iz naše medicinske prošlosti ili sadašnjosti dajući ujedno time i žurnalističku živost vanjskom izgledu lista. Ostale su izmjene uglavnom izvršene zbog uštede skupog prostora*“,[6] pri čemu je angažiran Krešimir Ivanček (1952.), akademski slikar – grafičar, autor nekoliko grafičkih mapa, koji je tijekom 45 godina profesionalnog rada oblikovao i ilustrirao niz knjiga različitih sadržaja, školskih udžbenika, plakata, kataloga, prospekata, fotomonografija te je među prvima u Hrvatskoj 1988. započeo digitalnu pripremu za tisak.[7] Format je nešto veća četvrtina (28,4 cm). Podloga je dvobojna – središnja bijela te pastelna boja u desnom dijelu plohe iznad i ispod naslova, koja se izmjenjuje iz broja u broj. Naslov je otisnut crnim verzalom fonta *Times New Roman*. Slijedi podnaslov u manjem tankom verzalu s



Slika 22. Naslovnica *Liječničkog vjesnika*, god. 102. (1980.), br. 1, Knjižnica Odsjeka za povijest medicinskih znanosti HAZU

Figure 22. Front page of *Liječnički vjesnik*, vol. 102 (1980), no. 1, Library of the Division of the History of Medical Sciences of the Croatian Academy of Sciences and Arts

Slika 23. Naslovnica *Liječničkog vjesnika*, god. 117. (1995.), br. 5–6, Knjižnica Odsjeka za povijest medicinskih znanosti HAZU

Figure 23. Front page of *Liječnički vjesnik*, vol. 117 (1995), no. 5–6, Library of the Division of the History of Medical Sciences of the Croatian Academy of Sciences and Arts

Slika 24. Naslovnica *Liječničkog vjesnika*, god. 127. (2005.), br. 5–6, Knjižnica Odsjeka za povijest medicinskih znanosti HAZU

Figure 24. Front page of *Liječnički vjesnik*, vol. 127 (2005), no. 5–6, Library of the Division of the History of Medical Sciences of the Croatian Academy of Sciences and Arts

razdjelnom linijom lijevo i desno u ravnini podnaslova. Na omotu nema sadržaja, nego se donosi crno-bijela ilustracija (najčešće fotografija) u donjem desnom polju, na podlozi u boji (slika 20). Prvi broj u nizu novog dizajna naslovnice otvara se fotografijom prvog predsjednika Zbora Franje Miličića. Sljedeći donosi fotografiju južnog pročelja Poliklinike i Odjela za ginekološki karcinom Ginekološke klinike Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Sva četiri godišta u kojima su omoti koncipirani na taj način predstavljaju na naslovnicama ilustracije tematski povezane sa sadržajem broja: fotografije istaknutih osoba iz područja biomedicinskih znanosti; makete, fotografije i nacrte zgrada pojedinih zdravstvenih ustanova; rendgenograme, scintigrafije pojedinih organa, grupne fotografije nastavnika medicinskih fakulteta i sudionika stručnih skupova, pojedina amblematska umjetnička djela, naslovnicu prve medicinske knjige na hrvatskom jeziku, naslovnice obljetničkih izdanja, fotografije iz bolničke svakodnevice, model virusa influence, pojedine dokumente, diplome i logotipe medicinskih društava i organizacija, fotografije novih medicinskih tehnika i uređaja te elektronske mikroskopske slike. U razdoblju opisanoga grafičkog oblikovanja (1976. – 1979.) samo svečani broj 1/1977. u povodu 100. obljetnice *Liječničkog vjesnika*, tzv. zlatni broj, ima ilustraciju preko cijelog omota – ornamentirani logotip Zbora liječnika otisnut plavim tiskom na zlatnoj podlozi (slika 21).

Ukorak sa suvremenim grafičkim standardom osamdesetih s potpisom Branka Vujanovića

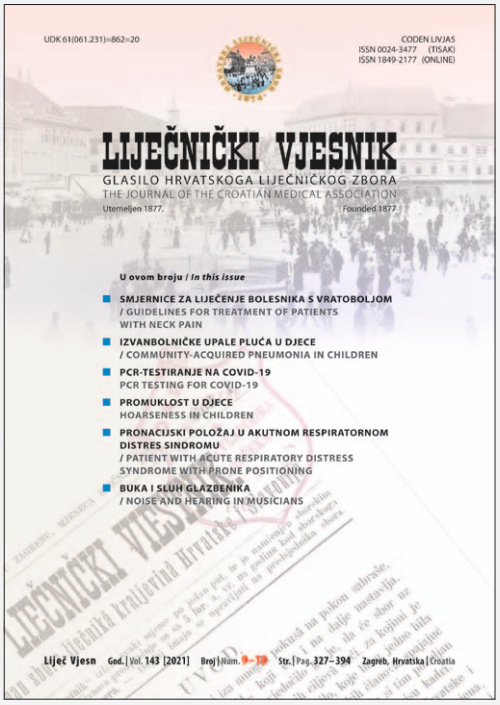
Drukčiji pristup grafičkom oblikovanju omota *Liječničkog vjesnika* došao je do izražaja u sljedećem razdoblju koje je započelo 1980. godine, u doba urednika Ive Bakrana ml. Autor novoga likovnog rješenja naslovnice je Branko Vujanović (1937.), akademski slikar i grafičar, autor mnogobrojnih grafičkih mapa i bibliofilskih izdanja koji se bavi crtežom i akvarelom, ilustriranjem knjiga te grafičkim oblikovanjem,[8] a koji je također dizajnirao nove varijante naslovnice iz 1995. i 2002. te je ostao autorom vizualnog identiteta *Liječničkog vjesnika* sve do 2018. godine. Format ostaje isti do 1983. godine (28,4 cm), da bi se od 1984. nadalje ustalio u dimenziji veće četvrtine (29 cm). Na bijeloj podlozi naslov je otisnut jarkoplavim tiskom u jednom retku, serifnim verzalom fonta *Playbill,* istovjetnim onome s početka izlaženja časopisa (slika 22). Desno

od naslova otisnut je crno-bijeli logotip Zbora liječnika. Središnja ploha u kojoj se nalazi sadržaj broja uokvirena je debelom plavom linijom iste nijanse kao što je naslov. Unutar te plave linije otisnut je podnaslov bijelim verzalom fonta *Times New Roman*. Sadržaj je otisnut crnim kurentom (bold i kurziv) istog fonta. Ispod okvira sa sadržajem, na dnu plohe, nalaze se numerički podatci.

Od 1995. godine, u istom formatu, mijenja se dizajn omota. Plavo-bijela podloga s istaknutim središnjim poljem oblikovana je na takav način da se bijela boja postupno pretapa u plavu u suprotnim smjerovima na podlozi i glavnom polju (slika 23). Svi su tiskani elementi centrirani. U sredini gornjeg ruba središnjeg polja nalazi se bijelo-plavi logotip Zbora. Zatim slijedi bijeli naslov, koji i nadalje ostaje u serifnom verzalu fonta *Playbill*, crni podnaslov u neserifnom verzalu (*Arial*) te nakon većeg razmaka sadržaj broja otisnut crnim kurentom fonta *Arial*.

Opisano grafičko oblikovanje zadržalo se do 2001. godine, da bi 2002., u povodu 125. obljetnice *Liječničkog vjesnika* omot dobio novi izgled uvođenjem srebrnosive podloge i tiska u četiri boje: bijeloj, crnoj, crvenoj i plavoj (slika 24). Likovno rješenje za novu naslovnicu izradio je kao i u prethodnom godištu Branko Vujanović. U svom uvodniku *U povodu 125. obljetnice Liječničkog vjesnika* Nada Čikeš se osvrće na promjenu vizualnog identiteta časopisa: plava je boja podloge zamijenjena srebrnom koja prevladava i na zastavi Hrvatskoga liječničkog zbora te na njegovim odličjima, te navodi kako je srebrna boja od antičkih vremena povezana s liječništvom (instrumenti i posude od srebra). Srebrna podloga omogućila je moderniji i čitljiviji višebojni tisak sadržaja časopisa te prikaz novoga višebojnog amblema Hrvatskoga liječničkog zbora. Tip slova kojim je otisnut naslov u prvom broju *Liječničkog vjesnika* primijenjen je i sada.[9] Format, raspored elemenata na plohi omota i tipovi slova ostaju isti kao u prethodnom razdoblju, sve do 2018. godine.

Naposljetku, današnji izgled *Liječnički vjesnik* je dobio 2019. godine, kada se uvodi bijela podloga s blijedosivom ilustracijom preko cijele površine: veduta Zagreba (Trg bana Jelačića) i dio naslovnice *Liječničkog vjesnika* s početka izlaženja (slika 25). Ovo likovno rješenje naslovnice izradio je grafički studio *Kontrast*. Tisak na omotu je crne boje, s izuzetkom broja sveska koji je otisnut crvenom bojom. Logotip Hrvatskoga liječničkog zbora u bojama nalazi se u sredini iznad naslova. Sadržaj je poravnat lijevo. Naslovi članaka otisnuti su verzalom na hrvatskom (crni tisak) i engleskom (sivi tisak) te je svaki sljedeći naslov grafički istaknut plavom kvadratnom markicom (engl. *bullet*). Povremeno se ubacuje ilustracija uz temu broja, tako se primjerice na omotu broja 7–8 godišta 143 (2021.) nalazi logotip 100. obljetnice Klinike za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata.



Slika 25. Naslovnica *Liječničkog vjesnika*, god. 143. (2021.), br. 9–10, Knjižnica Odsjeka za povijest medicinskih znanosti HAZU

Figure 25. Front page of *Liječnički vjesnik*, vol. 143 (2021), no. 9–10, Library of the Division of the History of Medical Sciences of the Croatian Academy of Sciences and Arts

Rasprava

Već je ranije u ovom radu spomenuta ustaljena praksa uvezivanja godišta časopisa u 19. i 20. stoljeću, radi pojednostavljivanja njihova čuvanja i pohrane. U knjižničarskoj struci u pravilu se poštuje preporuka o očuvanju izvornog izgleda publikacije prilikom uveza.[10] Međutim, o postupku uvezivanja nisu uvijek i svugdje odlučivali stručni knjižničari pa se tako znalo dogoditi da se prilikom pripreme za uvez cijelih godišta časopisa odstrane omoti pojedinih sveščića, ali i svi ostali dijelovi časopisa osim stručnih i znanstvenih članaka. Time se narušava cjelovitost izvornika i gube se mnoge korisne informacije koje su sadržane na odbačenim stranicama. *Liječnički vjesnik* je izlazio mjesečno, isprva donoseći znanstveno-stručni sadržaj unutar zajedničkoga lista. Usmjerenost časopisa međutim nije uvijek bila jednosmjerna pa u pojedinim razdobljima dolazi do dvojbi s obzirom na ravnotežu znanstvenog i staleškog dijela. U razdoblju Jelovšekova uređivačkog razdoblja list se dijelio na znanstveni i staleški dio i to tako da je svaki imao svoju paginaciju, svoj sadržaj i svoje kazalo, te su oba izlazila istodobno pod jednim omotom ili opet u razno doba svaki dio napose i svaki pod posebnim omotom. Kao prilog

časopisu izlazio je 1914.–1915. i 1921.–1934. *Staleški glasnik*, odnosno *Glasnik za staleška i zdravstvena pitanja*.[11] Od 1995. u istom ovitku nalaze se i *Liječničke novine*. Dobra je i pohvalna okolnost da su se ovi aspekti uspjeli sačuvati i u digitaliziranom obliku *Liječničkoga vjesnika* do 1999. godine.[12]

Uz strukovno važne sadržaje u *Liječničkom vjesniku* se tiskaju i oglasi različitih tipova, bilo kao otisnuti na njegovim stranicama, bilo kao umetci. Njihova nazočnost otvara niz mogućnosti u propitivanjima komercijalnih i marketinških pristupa u razvoju časopisa, oni su odraz vremena i poslovnih odnosa koji se razvijaju između časopisa i različitih tvrtki.[13] *Liječnički vjesnik* je dakle tijekom gotovo stoljeća i pol postojanja upio u svoje sveščiće i različite dijelove komercijalne kulture u kojoj se razvijao. Premda se u kontekstu glavnog sadržaja časopisa ti dodatci čine sporednima, ipak oni s obzirom na dugovjeku opstojnost časopisa postaju nezaobilaznim elementima u poznavanju povijesnog konteksta, mehanizama poslovanja, marketinških strategija, razvoja i ponude farmceutskih, medicinskih i drugih tvrtki itd.[14]

Pojedini autori zagovaraju i/ili prognoziraju ukidanje tiskanih verzija časopisa jer smatraju da u doba suvremenih tehnologija gotovo i nisu namijenjene čitanju.[15] Važno je stoga istaknuti, ako se i krene tim putem, pogotovo ako se radi o časopisu kao što je *Liječnički vjesnik* koji predstavlja hrvatsku medicinsku baštinu, da je potrebno voditi brigu i sačuvati cjelovitost svakog sveščića s cjelokupnom opremom i dodatcima.

Potreba za digitalizacijom časopisa s jedne, a skučena financijska sredstva s druge strane katkada rezultiraju gubitkom cjelovitih materijalnih obilježja časopisa. Kao što je u prošlosti prevladavala praksa uvezivanja godišta te su zbog toga pojedini sveščići izgubili originalne naslovnice, u 21. stoljeću prilikom digitalizacije i kreiranja elektroničkih inačica objavljenih radova gube se oblikovna obilježja časopisa, njihovih pojedinih brojeva ili godišta, kao i čitavi sadržaji tzv. nultog arka s uvodnikom, oglasima, nekrolozima, obavijestima i slično. Takav je primjer digitalni *Liječnički vjesnik* koji je dostupan na vlastitoj mrežnoj stranici časopisa (arhiva 1877. – 1999. i elektroničke verzije članaka od 2003. nadalje)[12] i na portalu *Hrčak* (od 2010. nadalje)[16]. Nažalost, tako predstavljeni sadržaji na navedenim portalima nisu cjeloviti niti prezentiraju časopis sa svom njegovom opremom i dodatcima. Tome treba svakako dodati i činjenicu da sve manji broj knjižnica čuva izvornu građu – cjelovite sveščiće periodike – u koju spada i naš najstariji medicinski časopis *Liječnički vjesnik* koji izlazi 145 godina u kontinuitetu.

Nacionalna i sveučilišna knjižnica u Zagrebu uvrstila je rana godišta *Liječničkog vjesnika* (1877. – 1890.) u svoju digitalnu zbirku starih hrvatskih časopisa. Na mrežnoj stranici *Stari hrvatski časopisi: portal digitaliziranih časopisa* u kratkom tekstu *Povijest časopisa* autori konstatiraju da znanstvenih radova o povijesti i razvoju časopisa u Hrvatskoj prije druge polovine 20. stoljeća ima relativno malo te očekuju da će portal imati i funkciju instrumetarija za različita istraživanja, od istraživanja razvoja pojedinih grana znanosti u Hrvatskoj do praćenja razvoja časopisa kao ključnoga komunikacijskog medija u znanosti.[17]

Premda živimo u vrijeme vizualne kulture, radovi koji se osvrću na oblikovne značajke stručnih časopisa poprilično su rijetki. Iako suvremena knjižnična znanost u svijetu pa tako i u Hrvatskoj sve više pozornosti posvećuje znanstvenim časopisima, malo je autora koji se bave njihovim vizualnim identitetom ili pak zaštitom cjelovitih izvornika (tiskanih primjeraka časopisa) unutar knjižničnih fondova. Novije publikacije u kojima se autori bave ulogom suvremenih časopisa u znanstvenoj komunikaciji ne osvrću se na aspekt grafičkoga uređenja časopisa i oblikovnih značajki tiskanih primjeraka te prepoznavanja njihove baštinske vrijednosti, niti kada je riječ o najstarijim časopisima.[18,19] Premda su promjene naslovnica tražene, dakle čitateljima je izgled njihovoga glasila važan, uvodnici urednika tek usput navode činjenicu promjene vizualnog identiteta. Iznimku donekle čine uvodnici Predraga Drobnjaka i Nade Čikeš, u kojima se tada aktualni urednici osvrću i na oblikovne značajke *Liječničkog vjesnika* u kontekstu obrazloženja nove uredničke koncepcije.[6,9]

Zaključak

Stječe se dojam da je *Liječnički vjesnik* sve do u suvremenost u neprestanom traganju za određenim stilom svoje reprezentacije. Evidentne su česte promjene koje se uglavnom odnose na tipografiju, boju i strukturu sadržaja naslovnice, a u tom procesu vidljivo je nekoliko iskoraka koji su se dogodili u vrijeme kada se uređenje naslovnice prepušta grafičkim stručnjacima: Tomislavu Krizmanu (urednik Srećko Šilović), Brani Horvatu (urednik Tihomil Beritić), Krešimiru Ivančeku (urednik Predrag Drobnjak), Branku Vujanoviću (urednici Ivo Bakran ml. i Nada Čikeš) i studiju *Kontrast* (urednik Branimir Anić).

Dizajn Tomislava Krizmana (u razdoblju 1912. – 1913.) unosi nove tipografske, ilustrativne i dekorativne elemente u stilu secesije, što se nije moglo održati u koncepciji časopisa koji teži klasičnoj jednostavnosti i jasnoći oblikovanja kako bi bio znanstveno i strukovno uravnotežen, bez odvraćanja pozornosti sa sadržaja na formu. Brano Horvat svojim likovnim rješenjem naslovnice donosi suvremeni odmak u duhu modernizma (1959. – 1971.) koristeći geometrijski uredno i hijerarhijski čisto raspoređene i upotrijebljene likovno-grafičke elemente. Jedino likovno rješenje u koje-

mu je zastupljena fotografija na naslovnici (Krešimir Ivanček, 1976. – 1979.) također se nije dugo zadržalo, vjerojatno iz istih razloga kao i kod Krizmana. Premda se u novije vrijeme za grafičko oblikovanje angažiraju istaknuti stručnjaci, *Liječnički vjesnik* ne odustaje od tendencije naglašavanja svoga sadržaja inzistirajući tijekom duljih razdoblja da upravo sadržaj broja sa svim imenima autora i naslovima članaka bude obvezni element naslovnice. Na taj način ne ostaje dovoljno prostora za vizualno atraktivnije likovne elemente, o čemu svjedoče kompromisna likovna rješenja naslovnice Branka Vujanovića (1980. – 2018.) i studija *Kontrast* (od 2019. nadalje).

Osim elemenata grafičkog oblikovanja naslovnice, i cjelina opreme časopisa sadrži niz informacija koje iščitavamo kao znakove vremena. Jedan je od tih elemenata naslov časopisa koji se mijenjao sukladno važećem pravopisu te je u pojedinim razdobljima glasio: *Liečnički viestnik* (1877.–1905.), *Liječnički vijestnik* (1906.–1909.), *Liječnički vijesnik* (1910.–1921.), *Liječnički vjesnik* (1922.–1942.), *Liečnički viestnik* (1943.–1945. do broja 4), *Liječnički vjesnik* (od broja 5–6 1945. do danas). Tako čitatelj može, gledajući oblik naslova, već na prvi pogled zaključiti o kojemu se razdoblju izlaženja ovoga glasila radi. Na isti način možemo čitati i podnaslov koji uglavnom upućuje na glavnog izdavača; nije korišten kontinuirano, a razlikuje se s obzirom na promjene naziva Zbora liječnika i sudjelovanje pridruženih društava kao suizdavača u pojedinim razdobljima. Tako u razdoblju 1877.–1893. glasi: *organ Sbora liečnika kraljevina Hrvatske i Slavonije*; od god. 58 (1936): *glasilo Zbora liječnika Hrvatske, Slavonije i Medjumurja i ostalih liječničkih društava u Zagrebu, Slobodne organizacije liječnika u Dalmaciji i Dubrovačkog liječničkog udruženja*; od god. 63(1941): *glasilo Hrvatskog liječničkog zbora i ostalih liječničkih društava u Zagrebu, Hrvatskog liječničkog društva u Karlovcu, Osijeku, Sušaku, Liječničkog društva za sjevernu Dalmaciju u Šibeniku, Slobodne organizacije liječnika u Splitu i Dubrovačkog liječničkog društva*; od god. 68(1946): *glasilo Zbora liječnika Hrvatske = žurnal Obščestva vračej Horvatii = the journal of the Medical Association of Croatia = organe officiel de la Societe medicale de Croatie*; od god. 73(1951): *glasilo Zbora liječnika Hrvatske = the journal of the Medical Association of Croatia = organe officiel de la Societe medicale de Croatie*; od god. 81(1959) i: *Fachzeitschrift der aerztegesellschaft Kroatiens*; od god. 84(1962) i: *žurnal Obščestva vračej Horvatii*; od god. 94(1972) – god. 113 br. 3/4(1991): *glasilo Zbora liječnika Hrvatske = the journal of the Medical Association of Croatia*; od god. 113 br. 5/6(1991): *glasilo Hrvatskog liječničkog zbora*; od god. 141(2019) i: *the journal of the Croatian Medical Association*. Nizanje podnaslova zapravo oblikuje malu historiografiju mreže udruženja s kojima je Zbor surađivao, čiji su članovi i potencijalni autori u samom časopisu.

Kroz dugi niz godina kontinuiranog izlaženja *Liječničkog vjesnika* mijenjali su se format, fontovi i raspored podataka na naslovnici, a sukladno tomu i raspored teksta unutar knjižnog bloka, koji je u vrijeme manjih formata (osmine i velike osmine) bio otisnut u jednom stupcu, a u velikom formatu (četvrtini) uglavnom u dva stupca. Prva godišta (1877.–1885.) izlaze u osmini (21,5 cm), zatim 1886.–1895. u četvrtini (33,2 cm), 1896.–1911. u velikoj osmini (24 cm), 1912.–1953. u četvrtini (s tim da se format blago modificira: 1912.–1934. 26,7 cm; 1935.–1953. 29,7 cm), 1954.–1971. ponovno izlazi u velikoj osmini (23,2 cm), a od 1972. do danas u četvrtini (sa sljedećim varijacijama dimenzija: 1972.–1973. 27,8 cm; 1974.–1983. 28,4 cm; od 1984. do danas 29 cm) (tablica 1). Današnji format časopisa standardni je format A4.

S vremenom se uvode crno-bijele ilustracije uz članke, potom i na omotu, a od 2019. godine uvedene su ilustracije u bojama. Iz analiziranih i uspoređenih elemenata vizualne komunikacije na naslovnicama časopisa *Liječnički vjesnik* dolaze do izražaja svekoliki urednički pristupi vidljivi u načinu na koji njegovo grafičko oblikovanje komunicira s čitateljem.

Časopis je važan prvenstveno zbog svojega sadržaja, podataka i poruka koje šalje ciljanoj publici, no, s druge strane, on je također materijalni predmet koji trebamo sagledavati kao cjelinu, zajedno s cjelokupnom likovnom opremom koja jednako snažno govori o obilježjima vremena svoga nastanka. Naslovna stranica najvažniji je element komunikacije samog časopisa jer stvara prvu vezu s čitateljem, privlači pozornost, ističe ton i namjenu časopisa. Kroz cijelo izdanje, pa tako i na njegovoj naslovnici, grafičko oblikovanje treba vizualno komunicirati vrstu, ton, dubinu i kvalitetu časopisa, treba čitatelju omogućiti lako snalaženje i funkcionalnost.[1]

Kako bi mogla vjerodostojno svjedočiti o čitavoj svojoj povijesti, serija (niz koji se sastoji od svih objavljenih sveščića časopisa) mora biti potpuna i cjelovita, zajedno s grafičkom opremom i svim prilozima; stoga se moramo pobrinuti da se sva ta vrijedna građa na jednome mjestu prikupi, sačuva i digitalizira prije nego što bilo koji dio bude definitivno izgubljen, a osobito ako želimo sačuvati i zaštititi *Liječnički vjesnik* kao kulturno dobro.

Dakle, vizualni identitet *Liječničkog vjesnika* tijekom 145 godina izlaženja uglavnom teži ka zadržavanju karakterističnih, nenametljivih elemenata, ustupajući glavno mjesto na naslovnici ponajprije naslovu i sadržaju broja. U svakoj promjeni vizualnog identiteta časopisa najviše dolazi do izražaja tipografsko rješenje naslova (pri čemu treba istaknuti povratak na prvobitni tip slova iz 1877. u naslovu časopisa od 1980. nadalje), dok optički centar stranice, kamo je pozornost čitatelja prvo usmjerena, najčešće zauzima sadržaj

Tablica 1. – Table 1. Formalni elementi *Liječničkog vjesnika* po razdobljima / Formal elements of the *Liječnički vjesnik* by periods

Razdoblje / Period	Format	Tip slova kojim je otisnut glavni naslov / Type of letters of the main title	Boja podloge i tiska na naslovnici / Color of background and print on the cover	Sadržaj na naslovnici / Table of contents on the cover	Reklamni oglas na naslovnici / Advertising on the cover	Ilustracija i/ili grafički dodatci uz tekst na naslovnici / Illustration and/or graphic additions to the cover text
1877–1885	osmina / eighth (21,5 cm)	serifni verzal tipa *Playbill* / Playbill-type serif capital	svijetlosmeđa podloga, crni tisak / light brown background, black print	ne / no	ne / no	ne / no
1886–1895	četvrtina / quarter (33,2 cm)	klasični serifni verzal / classic serif capital	svijetlosmeđa podloga, crni tisak / light brown background, black print	ne / no	ne / no	mala ornamentalna vinjeta iznad impresuma / small ornamental vignette above impressum
1896–1906	velika osmina / big eighth (24 cm)	klasični serifni verzal, bold / classic serif capital, bold	svijetlosmeđa podloga, crni tisak / light brown background, black print	ne / no (1896) da (od 1897.) / yes (from 1897)	ne / no	ne / no
1907–1911	velika osmina / big eighth (24 cm)	dekorativni verzal, bold / decorative capital, bold	svijetlosmeđa podloga, crni tisak / light brown background, black print	ne (na drugoj strani omota) / no (on the other side of the cover)	da, c/b, bez slike / yes, b/w, no picture	bez ilustracije; tanke i debele razdjelne linije / without illustration; thin and thick dividing lines
1912–1913	četvrtina / quarter (26,7 cm)	neserifni dekorativni verzal, bold / non-serif decorative capital, bold	svijetlosmeđa podloga, crveni ili crni tisak / light brown background, red or black print	da / yes (1912) ne / no (1913)	ne / no	grafika Tomislava Krizmana / graphics by Tomislav Krizman
1914–1916	četvrtina / quarter (26,7 cm)	serifni verzal, bold / serif capital, bold	narančasta podloga, crni tisak / orange background, black print	da / yes	ne / no	bez ilustracije; tanke i debele razdjelne linije; mala vinjeta / without illustration; thin and thick dividing lines; small vignette
1917–1925	četvrtina / quarter (26,7 cm)	serifni verzal, bold / serif capital, bold	razne boje podloge, crni tisak / various background colors, black print	da / yes	da, c/b, bez slike / yes, b/w, no picture (1917–1918); ne (od 1919.) / no (from 1919)	bez ilustracije; tanke i debele razdjelne linije / without illustration; thin and thick dividing lines
1926–1927	četvrtina / quarter (26,7 cm)	verzal tipa *Antiqua* / Antiqua type capital letters	razne boje podloge, crni tisak, naslov u „negativu“ / various background colors, black print, title in “negative”	da / yes	ne	bez ilustracije; pravokutni crni okvir teksta s naslovom u gornjem dijelu / without illustration; a rectangular black text frame with the title at the top
1928–1930	četvrtina / quarter (26,7 cm)	serifni dekorativni kurent, obje riječi u naslovu počinju velikim slovom, bold / serif decorative kurrent, both words in the title begin with a capital letter, bold	razne boje podloge, crni tisak / various background colors, black print	da / yes	ne	bez ilustracije; tanke i debele razdjelne linije / without illustration; thin and thick dividing lines

Tablica 1. – Table 1. Nastavak / Continued

Razdoblje / Period	Format	Tip slova kojim je otisnut glavni naslov / Type of letters of the main title	Boja podloge i tiska na naslovnici / Color of background and print on the cover	Sadržaj na naslovnici / Table of contents on the cover	Reklamni oglas na naslovnici / Advertising on the cover	Ilustracija i/ili grafički dodatci uz tekst na naslovnici / Illustration and/or graphic additions to the cover text
1931–1934	četvrtina / quarter (26,7 cm)	serifni dekorativni kurent, obje riječi u naslovu počinju velikim slovom, bold / serif decorative kurrent, both words in the title begin with a capital letter, bold	svijetlosmeđa podloga, crni ili crveni tisak / light brown background, black or red print	da / yes	da / yes	povremeno reklamni oglasi sadrže sliku; tanke i debele razdjelne linije / occasionally advertisements contain an image; thin and thick dividing lines
1935–1941	četvrtina / quarter (29,7 cm)	neserifni verzal, bold / non-serif capital letters, bold	svijetlosmeđa podloga, crni tisak / light brown background, black print	da / yes (1935) ne / no (1936–1940) da / yes (1941)	da / yes	reklamni oglasi sadrže sliku; tanke i debele razdjelne linije / advertisements contain an image; thin and thick dividing lines
1942–1953	četvrtina / quarter (29,7 cm)	serifni verzal / serif capital letters	svijetlosmeđa ili sivkasta podloga, crni tisak / light brown or grayish background, black print	da / yes (1942) ne / no (1943–1945) da / yes (1946–1953)	ne / no	bez ilustracije / without illustration
1954–1958	velika osmina / big eighth (23,2 cm)	serifni verzal / serif capital letters	svijetloplava, svijetlozelena ili bijela podloga, crni tisak / light blue, light green or white background, black print	ne / no	ne / no	grafički portret Hipokrata (minijatura) u sredini polja ispod naslova; tanke razdjelne linije / graphic portrait of Hippocrates (miniature) in the middle of the field below the title; thin dividing lines
1959–1971	velika osmina / big eighth (23,2 cm)	neserifni verzal / non-serif capital letters	ploha podijeljena na tri nejednaka horizontalna polja: gornje i donje sivoplavo s bijelim tiskom, srednje bijelo s crnim tiskom / surface divided into three unequal horizontal fields: upper and lower gray-blue with white print, middle white with black print	da / yes	ne / no	bez ilustracije; povremeno ubačen dodatak u bijelo polje, npr. logotip kongresa / without illustration; an occasional addition to the white field, such as a congress logo
1972–1975	četvrtina / quarter (27,8 cm)	serifni verzal, bold / serif capital, bold	bijela podloga, plavi naslov, ostalo crni tisak / white background, blue title, other black print	da / yes	ne / no	bez ilustracije; tanke i debele plave razdjelne linije / without illustration; thin and thick blue dividing lines
1976–1979	četvrtina / quarter (28,4 cm)	serifni verzal / serif capital	podloga u dvije boje – bijela i izmjenjive pastelne boje u desnom dijelu plohe iznad i ispod naslova; crni tisak; samo obljetnički broj 1/1977. ima plavi tisak na zlatnoj podlozi / background in two colors – white and interchangeable pastel colors in the right part of the surface above and below the title; black print; only the anniversary number 1/1977 has a blue print on a gold background	ne / no	ne / no	fotografija u donjem desnom polju na podlozi u boji; tanka razdjelna linija lijevo i desno od podnaslova; obljetnički broj 1/1977. ima ilustraciju preko cijelog omota – ornamentirani logotip Zbora / a photograph in the lower right field on a colored background; a thin dividing line to the left and right of the subtitle; anniversary number 1/1977 has an illustration over the entire cover – the CMA ornamented logo

Tablica 1. – Table 1. Nastavak / Continued

Razdoblje / Period	Format	Tip slova kojim je otisnut glavni naslov / Type of letters of the main title	Boja podloge i tiska na naslovnici / Color of background and print on the cover	Sadržaj na naslovnici / Table of contents on the cover	Reklamni oglas na naslovnici / Advertising on the cover	Ilustracija i/ili grafički dodatci uz tekst na naslovnici / Illustration and/or graphic additions to the cover text
1980–1994	četvrtina (do 1983. 28,4 cm, od 1984. 29 cm) / quarter (28.4 cm until 1983, 29 cm from 1984)	serifni verzal tipa *Playbill* (kao na početku izlaženja) / Playbill-type serif capital (as at the beginning of publishing)	bijela podloga, jarkoplavi naslov i okvir za sadržaj, ostalo crni tisak / white background, bright blue title and contents frame, other black print	da / yes	ne / no	bez ilustracije; crno-bijeli logotip Zbora liječnika desno od naslova; debela plava linija tvori okvir za sadržaj / without illustration; black and white CMA logo to the right of the title; a thick blue line forms the frame for the table of contents
1995–2001	četvrtina / quarter (29 cm)	serifni verzal tipa *Playbill* / Playbill-type serif capital	plavo-bijela podloga s istaknutim središnjim poljem (pretapanje iz bijele u plavu boju u suprotnim smjerovima na podlozi i glavnom polju); bijelo-plavi logotip Zbora; bijeli naslov; ostalo crni tisak / blue-white background with a prominent central field (merging from white to blue in opposite directions on the background and the main field); the white-and-blue logo of the Croatian Medical Association; white title; other black print	da / yes	ne / no	bez ilustracije; dvobojni logotip Hrvatskoga liječničkog zbora u sredini iznad naslova; sadržaj centriran u donje dvije trećine centralnoga pravokutnog polja / without illustration; two-color logo of the Croatian Medical Association in the middle above the title; table of contents centered in the lower two-thirds of the central rectangular field
2002–2018	četvrtina / quarter (29 cm)	serifni verzal tipa *Playbill* / Playbill-type serif capital	siva podloga s pretapanjem iz svjetlije u tamniju nijansu; tisak u četiri boje: bijela, crna, crvena i plava slova / gray background with melting from lighter to darker shade; print in four colors: white, black, red and blue letters	da / yes	ne / no	bez ilustracije; logotip Hrvatskoga liječničkog zbora u bojama u sredini iznad naslova; sadržaj centriran u središnjem pravokutnom polju / without illustration; the logo of the Croatian Medical Association in the colors in the middle above the title; table of contents centered in the central rectangular field
2019 – nadalje / until now	četvrtina / quarter (29 cm)	serifni verzal tipa *Playbill* / Playbill-type serif capital	bijela podloga s blijedosivom ilustracijom preko cijele površine; crni tisak; crveni broj sveska / white background with pale gray illustration over the entire surface; black print; red number of issue	da / yes	ne / no	u podlozi: veduta Zagreba (Trg bana Jelačića) i dio naslovnice *Liječničkog vjesnika* s početka izlaženja; logotip HLZ-a u bojama u sredini iznad naslova; sadržaj poravnat lijevo; plave markice uz sadržaj; prigodno se ubacuje ilustracija uz temu broja / in the background: veduta of Zagreb (Ban Jelačić Square) and part of the cover of *Liječnički vjesni*k from the beginning of its publication; the CMA logo in the colors in the middle above the title; table of contents left-aligned; blue bullets alongside the content; an illustration is conveniently inserted according to the topic of the issue

broja. Kompozicijski, izgled naslovnice također se nekoliko puta promijenio. U početku je njen izgled sličan novinama, što s vremenom varira: tekstualni dijelovi se različito raspoređuju prema skupinama podataka (naslov, podnaslov, impresum, numerički podatci, sadržaj) koje su najčešće odijeljene razdjelnim linijama, s rijetkom i kratkotrajno prisutnom tendencijom ka uvođenju slikovnih elemenata kao nositelja informacije na naslovnici. Tematski su slike (uglavnom fotografije, u razdoblju 1976. – 1979.) vezane za sadržaj broja, tako da već na prvi pogled najavljuju čitateljstvu o čemu će biti riječ („jedna slika govori više od tisuću riječi").

Tijekom čitavog razdoblja izlaženja *Liječničkog vjesnika* u njegovom je oblikovanju vidljiv pasivniji način komunikacije s čitateljima, kojemu je svrha informiranje prije negoli privlačenje. Usredotočen na taj aspekt, često propušta priliku da već od naslovnice snažnije zainteresira čitateljstvo.

Digitalizacija do sada nije provedena na zadovoljavajući način, s obzirom na diskontinuitet (nedostaju čitava godišta 2000. – 2002.), izostavljanje naslovnica i dijelova sadržaja iz digitalnih inačica pojedinih starijih brojeva časopisa (do 1999.) te selektivnu *online* objavu isključivo znanstvenih i stručnih članaka iz novijeg razdoblja (od 2003. do danas).

Stoga je svrha ovoga članka potaknuti medicinsku zajednicu, Hrvatski liječnički zbor i nadležne koji utječu na uređivačku politiku *Liječničkog vjesnika* na pažljiviji i cjelovitiji pristup čuvanju i prezentaciji ovoga časopisa koji je danas naša najvrjednija strukovna tiskana baština.

LITERATURA

1. *Selthofer J.* Vizualna komunikacija u naslovnicama časopisa: „Vijenac", „Kolo" i „Zarez" 1999. – 2011. Libellarium. 2014; 7(1):267–84. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.15291/libellarium.v7i2.207. Pristupljeno 28. 1. 2022.
2. *Leeuwen Van T.* Typographic meaning. Visual Communication. 2005;4(4):137–52. Dostupno na: http://vcj.sagepub.com. Pristupljeno 5. 1. 2015.
3. *Manske K, Wylde N.* Typography as communication. Lecture, notes, handouts & references. 1997. Dostupno na: www.preneo.com. Pristupljeno 5. 1. 2015.
4. *Krizman, Tomislav.* Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2021. Dostupno na: http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=34071. Pristupljeno 28. 1. 2022.
5. *Da.* T. [Darja Tomić]. Horvat, Brano. U: Macan T, ur. Hrvatski biografski leksikon. Sv. 5: Gn – H. Zagreb: Leksikografski zavod „Miroslav Krleža"; 2002., str. 629.
6. *Drobnjak P.* O nekim problemima i dilemama Liječničkog vjesnika danas. Liječ Vjesn. 1976;97:1–2.
7. *Krešimir Ivanček.* Narodna knjižnica "Petar Preradović" Bjelovar. Zavičajna zbirka. Dostupno na: http://library.foi.hr/lib/autor.php?B=31&A=0000000060&E=. Pristupljeno 28. 1. 2022.
8. *Vujanović, Branko.* Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje. Leksikografski zavod "Miroslav Krleža", 2021. [Internet]. Dostupno na: http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=65592. Pristupljeno 27. 1. 2022.
9. *Čikeš N.* U povodu 125. obljetnice Liječničkog vjesnika. Liječ Vjesn. 2002;125(1–2):1–2.
10. *Tadić K.* Rad u knjižnici: priručnik za knjižničare. Opatija: Naklada Benja; 1994.
11. *Liječnički vjesnik.* Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje. Leksikografski zavod „Miroslav Krleža", 2021. [Internet]. Dostupno na: http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=36487. Pristupljeno 28. 1. 2022.
12. *Liječnički vjesnik – glasilo Hrvatskoga liječničkog zbora.* Arhiva. [Internet]. Dostupno na: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/. Pristupljeno 28. 1. 2022.
13. *Fatović-Ferenčić S.* Razvoj Kaštelove proizvodnje i oglašavanja farmaceutskih proizvoda. U: Fatović-Ferenčić S, Brkić Midžić S, ur. Kaštel na vrhuncu : oglašavanje i ambalaža lijekova tvornice Kaštel u Zagrebu 1930-ih i 1940-ih. Zagreb: HAZU, Hrvatski muzej medicine i farmacije; 2016.
14. *Fatović-Ferenčić S, Brkić Midžić S.* Početci i strategije marketinga tvornice Kaštel d. d. (1920. – 1945.). Medicus. 2018; 27(2):211–22.
15. *Stojanovski J.* (R)evolucija znanstvenih časopisa. U: Hebrang Grgić I, ur. Hrvatski znanstveni časopisi: iskustva, gledišta, mogućnosti. Zagreb: Školska knjiga; 2015, str. 55–76.
16. *Liječnički vjesnik.* Hrčak – Portal hrvatskih znanstvenih i stručnih časopisa. Dostupno na: https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik. Pristupljeno 28. 1. 2022.
17. *Stari hrvatski časopisi: portal digitaliziranih časopisa.* Zagreb: Nacionalna i sveučilišna knjižnica; 2016. Dostupno na: http://dnc.nsk.hr/journals/Default.aspx. Pristupljeno 28. 1. 2022.
18. *Hebrang Grgić I.* Časopisi i znanstvena komunikacija. Zagreb: Ljevak; 2016.
19. *Hebrang Grgić I, ur.* Hrvatski znanstveni časopisi: iskustva, gledišta, mogućnosti. Zagreb: Školska knjiga; 2015.

Liječ Vjesn 2022;144:190–191
https://doi.org/10.26800/LV-144-5-6-9

Pismo uredniku | Letter to the Editor

Kožne promjene u oboljelih od COVID-19

Cutaneous manifestations in patients with COVID-19

Renata Tomašević[1], Suzana Ljubojević Hadžavdić[2]✉

[1] Zavod za hitnu medicinu Brodsko-posavske županije
[2] Klinika za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

Poštovani gospodine uredniče!

Prvo europsko istraživanje kožnih promjena uzrokovanih COVID-19 provedeno je kod hospitaliziranih pacijenata u bolnici Lecco u Lombardiji, Italija.[1] Zbog rizika zaraze kožne promjene se nisu mogle fotodokumentirati, a nerijetko dijagnozu kožnih bolesti nisu postavljali dermatolozi.

Kod gotovo svih bolesnika, kožne promjene povezane s COVID-19 mogu se prema ozbiljnosti nastalih lezija klasificirati u pet velikih skupina: vazookluzivne lezije i vezikularne lezije, eritematozni egzantemi, urtikarijske lezije, pseudoozebline te ostale kožne promjene.[2]

Vazookluzivne lezije su zabilježene kao najrjeđa kožna manifestacija COVID-19, ali su povezane s najlošijim ishodom bolesti, odnosno s najnižim postotkom preživljenja od 78,9%.[2] Stoga bi ove lezije mogle poslužiti kao potencijalni marker teškog oblika COVID-19.[2] Vazookluzivne lezije uključuju livedo racemosu (mrežaste modre kožne promjene sačinjene od nepravilnih isprekidanih makula s prstenastim okruženjem), retiformnu purpuru (zvjezdaste purpurne kožne lezije) te akralnu ishemiju (ishemijske promjene na prstima ruku i stopala).[2] U vazookluzivne lezije, koje se mogu naći u oboljelih od COVID-19, ubrajaju se i livedo retikularne promjene koje su vrlo slične livedo racemosi, samo su diskoloracije kože diskretnije, pravilnije i simetrično prstenasto okružuju blijeda centralna područja.[2]

Vezikularne lezije se najčešće javljaju na trupu, a uključuju herpetiformne promjene, lezije poput *varicella zoster* (slične „vodenim kozicama“) te monomorfne i polimorfne vezikularne formacije.[2] Ove promjene u literaturi se mogu pronaći pod nazivom papulovezikularni egzantem.[2] Promjene su izvorno opisane kao promjene „poput varičele“ radi izrazite sličnosti lezijama koje nastaju prilikom infekcije virusom varičela zoster.[2] Bolesnici s vezikularnim lezijama povezanim s COVID-19 imali su postotak preživljenja 96,1%.[2]

Eritematozni egzantem se prezentira makulama i papulama te dominatno zahvaća trup i čini oko 44–47% kožnih promjena koje se mogu naći kod bolesnika s COVID-19.[2,3] Kožne promjene koje su opisane u sklopini eritematoznog osipa mogu se manifestirati u vidu makularnog (13%), morbiliformnog (22%) i papuloskvamoznog (9%) egzantema.[3] Većina bolesnika su žene, a vodeći simptom je svrbež kože.[2] Postotak preživljenja pacijenata s COVID-19 i makulopapularnim osipom iznosio je 98,2%.[2] Kod pojave eritematoznog egzantema uvijek je potrebno diferencijalno-dijagnostički razmišljati o medikamentoznim egzantemima jer nerijetko bolesnici, za koje se utvrdi da su pozitivni na COVID-19, uzimaju brojne lijekove, posebice antibiotike.

Urtikarijske lezije karakterizirane su pojavom urtika koje nestaju unutar 24 sata.[2] Emocionalni stres povezan s COVID-19 može također biti okidač pojave urtikarije te angioedem može pratiti urtikariju povezanu s COVID-19. Urtikarijalne promjene povezane s COVID-19 među hospitaliziranim bolesnicima iznosile su od 16,7% do 19%.[1]

Pseudoozebline se prezentiraju kao eritematozne ili lividne papule na akralnim površinama.[2] Uz purpurične promjene mogu se javiti vezikule i pustule.[2] Ove lezije su nazvane „lažne ozebline“ jer se pojavljuju na sličnim mjestima (akralno) kao i ozebline, ali bez prethodnog izlaganja hladnoći te bez prisutnosti drugih rizičnih faktora za nastanak ozeblina.[2] Lezije su obično multiple, okrugle, veličine od nekoliko milimetara do nekoliko centimetara, obuhvaćaju čitav prst s jasnom granicom na metatarzofalangealnoj razini.[4] Najčešći su subjektivni simptomi bol ili žareće senzacije, a mali dio bolesnika imao je potpuno asimptomatske lezije.[4] Liječenje je simptomatsko, a promjene spontano regrediraju. Procijenjeno je da postotak preživljenja pacijenata s pseudoozeblinama iznosi 98,7%.[2] Za razliku od ostalih kožnih promjena povezanim s COVID-19, pseudoozebline se često pojavljuju i bez sistemskih simptoma.

Klinička prezentacija, tijek i ishod infekcije virusom SARS-CoV-2 u djece se znatno razlikuje u odnosu na odrasle osobe.[4] Dok se pojedine manifestacije poput urtrikarije, makulopapularnog osipa ili vezikularnog

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Suzana Ljubojević Hadžavdić, https://orcid.org/0000-0002-3640-9567
Klinika za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: suzana.ljubojevic@gmail.com

osipa mogu pojaviti kod bolesnika svih dobnih skupina, određene kožne manifestacije, kao što su ozebline, multiformni eritem i kožna manifestacija pedijatrijskoga multiformnog inflamatornog sindroma (PMIS) privremeno povezanog s SARS-CoV-2, znatno češće se pojavljuju kod djece i mlađih bolesnika. Pseudoozebline se rijetko javljaju u djece mlađe od 10 godina.[5] U 74–100% slučajeva pojavljuju se na stopalima, ali opisani su i slučajevi pojavljivanja na šakama i prstima šaka.[5] Djeca i adolescenti su obično asimptomatski iako se može pojaviti lokalna bol i svrbež uzrokovana samim lezijama (9,4% do 57,8%).[5]

Kawasakijeva bolest je najčešći vaskulitis dječje dobi za koji se pretpostavlja da je trigeriran određenim infektom, kao npr. sezonskim koronavirusom; u Europi je ta povezanost nazvana pedijatrijski multiformni inflamatorni sindrom povezan s infekcijom SARS-CoV-2, a u SAD-u je nazvana multisistemski inflamatorni sindrom u djece. Definiran je određenim kriterijima: bolesnik mlađi od 21 godine, prisutnost vrućice, disfunkcija više organskih sustava, povišeni upalni markeri te trenutna ili nedavna infekcija SARS-CoV-2 uz isključivanje ostalih mogućih uzročnika.[6] U usporedbi s klasičnim oblikom Kawasakijeve bolesti, djeca oboljela od PMIS-a imaju izraženije gastrointestinalne simptome, češća je pojava miokarditisa i šok sindroma.[6] Kožne manifestacije nisu specifične za PMIS, nego su vrlo slične onima opisanim kod klasične Kawasakijeve bolesti ili u drugim virusnim infekcijama.[3] Najčešće kožne i mukozne manifestacije zabilježene kod djece s PMIS-om jesu: konjunktivitis, polimorfni osip, perinealna deskvamacija ili deskvamacija lica te promjene na šakama i stopalima u vidu eritema i indurancija.[6]

Post-COVID-19 može se definirati kao postojanje perzistentnih simptoma i/ili odgođene ili dugoročne komplikacije infekcije SARS-CoV-2 koje traju i nakon četiri tjedna od nastupa simptoma. Dominantan dermatološki problem sindroma post-COVID-19 jest gubitak kose koji je bio zabilježen kod oko 20% bolesnika.[7] Gubitak kose vjerojatno se može pripisati telogenom efluvijumu nastalom zbog same virusne infekcije ili zbog stresnog odgovora organizma.[7] Brojni bolesnici se žale na kronični umor i nedostatak snage te bolove u zglobovima i više mjeseci nakon preboljele COVID-19. Izraženost simptoma post-COVID-19 nije ovisna o težini prethodno preboljele bolesti COVID-19.

Polimorfne kožne promjene u bolesnika s COVID-19 uključuju cijeli spektar virusnih interakcija s kožom, karakteriziranih izravnim djelovanjem virusa na inficirane stanice, hiperaktivnošću imunološkog sustava i hiperkoagulabilnošću.

LITERATURA

1. *Recalcati S.* Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2020;34(5):e212–3.
2. *Tan SW, Tam YC, Oh CC.* Skin manifestations of COVID-19: A worldwide review. JAAD Int. 2021;2:119–33.
3. *Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Desai SR i sur.* The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. J Am Acad Dermatol. 2020;83(4): 1118–29.
4. *Andina D, Belloni-Fortina A, Bodemer C, Bonifazi E, Chiriac A, Colmenero I i sur.* Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 1. Clin Exp Dermatol. 2021;46(3):444–50.
5. *Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, Gaitero-Tristán J, Alonso-Cadenas JA, Escalada-Pellitero S i sur.* Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. Pediatr Dermatol. 2020;37(3):406–11.
6. *Andina D, Belloni-Fortina A, Bodemer C, Bonifazi E, Chiriac A, Colmenero I i sur.* Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 2. Clin Exp Dermatol. 2021;46(3):451–61.
7. *Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X i sur.* 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021;397(10270):220–32.

In memoriam | Obituaries



Mr. sc. Vesna Bosanac
[1949. – 2022.]

Mr. sc. Vesna Bosanac, dr. med., specijalistica pedijatrica, rođena je 9. ožujka 1949. godine u Subotici, a s roditeljima, prosvjetnim djelatnicima, već 1950. doseljava u Borovo naselje, industrijsko srce Vukovara.

Gimnaziju završava u Vukovaru 1967., a Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 1972. godine. Svoju liječničku karijeru započinje u tadašnjem Medicinskom centru Vukovar 1974. godine. Nakon položenog specijalističkog ispita 1981. postaje pedijatrica, dok je 1986. godine obranila magistarski rad i tako postala magistra medicinskih znanosti.

U srpnju 1991. imenovana je ravnateljicom Medicinskog centra Vukovar. Vjerojatno tada ni sama nije bila svjesna svojih sposobnosti i mogućnosti, ali ubrzo je u najtežim trenucima za bolnicu pokazala neslućenu hrabrost, odvažnost, humanost i organizatorske sposobnosti. U bolnici je tijekom tromjesečne opsade grada u Domovinskom ratu zbrinuto oko 2.500 ranjenika, a oko tisuću njih podvrgnuto je zahtjevnim kirurškim zahvatima u nezamislivo teškim uvjetima bez struje, vode i uz nedostatnu količinu lijekova i sanitetskog materijala. Unatoč bezbrojnim projektilima koji su danonoćno zasipali grad i bolnicu, brinula se i davala nadu svakom ranjeniku i bolesniku, kao i svojim suradnicima hrabreći ih da unatoč gotovo nemogućim uvjetima za rad ustraju u obavljanju svoga humanog poslanja. Tako je postala mozak i srce bolnice, dok je bolnica istovremeno postajala žila kucavica cijelog grada, a grad postao simbol otpora okupatoru za cijelu državu. Iz tame bolničkih podruma, uz svjetlost svijeće, svakodnevno je pisala svjetskim čelnicima i upućivala apele kojima bi pozivala na mir i razum i tražila omogućavanje koridora za evakuaciju ranjenika. U jednom od svojih apela, kasnije objavljenih u knjizi *Apeli dr. Vesne Bosanac*, kaže: „ Molimo da sve svoje međunarodne utjecaje upotrijebite za hitan prestanak topovskog i avionskog napada JNA na bolnicu u kojoj su novorođenčad, majke, ranjena djeca, žene i civili. Ukupno je u bolnici 270 ranjenika, a napad ne prestaje. Zbog kontinuiranog napada nema opskrbe ni vodom ni hranom, a kao što znate, zbog blokade nema ni lijekova.“ Nažalost, svijet je ostao gluh i nijem na njene vapaje. Doktorica Bosanac s brojnim djelatnicima nije napuštala bolnicu do sloma obrane grada i pada u neprijateljske ruke 20. studenoga 1991., a onda je završila u zatočeništvu u Srijemskoj Mitrovici i potom Beogradu, sve do 13. prosinca 1991. kada je razmijenjena kao ratna zarobljenica.

Nakon toga, od 1992. radi u Ministarstvu zdravstva Republike Hrvatske kao savjetnica za humanitarna pitanja. Od 1993. do 1996. radi kao savjetnica za suradnju s UNICEF-om i Svjetskom zdravstvenom organizacijom za programe pomoći djeci, prognanicima i izbjeglicama.

Ravnateljicom Opće županijske bolnice Vukovar imenovana je 1. lipnja 1995. godine, a već 1997. među prvima se vraća u Vukovar i aktivno se uključuje u proces mirne reintegracije hrvatskog Podunavlja, uvodeći i reintegrirajući vukovarsku bolnicu u jedinstveni zdravstveni sustav Republike Hrvatske. Funkciju ravnatelja Opće županijske bolnice Vukovar obnašala je do 1. srpnja 2013., nakon čega postaje savjetnicom sanacijskog upravitelja Bolnice.

U mirovinu odlazi 9. ožujka 2014. godine s navršenih 65 godina života, ali se 1. siječnja 2016. ponovno zapošljava u Općoj županijskoj bolnici Vukovar na radnom mjestu specijalista pedijatra, da bi 3. svibnja iste godine bila ponovo izabrana na mjesto ravnatelja.

Domovinski rat ju je obilježio, ali njena misija nije njime završena. Iako je već uživala status simbola hrvatske patnje, stradanja, ali i ogromne hrabrosti, požrtvovnosti i empatije ne samo u zemlji, već i inozemstvu, sve svoje preostale snage i energiju uložila je u obnovu razrušene i devastirane bolnice. Bila je odlučna osoba, iznimne socijalne inteligencije, komunikacijskih i organizacijskih sposobnosti, ali također se odlikovala blagošću i izrazitom socijalnom osjetljivošću, osobito prema najranjivijim skupinama društva kao što su djeca, bolesnici, prognanici i branitelji te je najveću pažnju posvećivala upravo njima. Svima nam je bila uzor i nepresušni izvor nadahnuća, a

neprestano nas je poticala na pažnju i brigu o pacijentima, uvijek naglašavajući da smo tu samo za njih i zbog njih.

Promjenom naziva i statusa Bolnice imenovana je privremenom ravnateljicom Nacionalne memorijalne bolnice Vukovar (NMB) počevši od 20. svibnja 2020. Na tom mjestu ostaje do 10. prosinca 2021., kada je imenovana zamjenicom ravnatelja NMB-a Vukovar, na kojem mjestu ostaje sve do svoje smrti. U ranim jutarnjim satima 21. ožujka 2022. godine, nakon duge i teške bolesti, ugasio se život heroine Domovinskog rata doktorice Bosanac.

Od 2008. godine bila je predsjednica *Udruge hrvatskih liječnika dragovoljaca 90.– 91.*

Dobitnica je brojnih nagrada i priznanja:

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu je 1992. predložio ju je uz dr. Jurja Njavru za Nobelovu nagradu za mir.

Odlikovana je *Redom Danice hrvatske s likom Katarine Zrinske*.

Uime Opće županijske bolnice Vukovar, od tadašnjega hrvatskog predsjednika Ive Josipovića primila je *Povelju Republike Hrvatske*.

„Kao liječnici koja se do posljednjeg trenutka obrane Vukovara skrbila o bolesnim i ranjenim braniteljima te građanima Vukovara“, Hrvatska liječnička komora joj je dodijelila svoje najviše odličje, *Medalju časti*.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu dodijelio joj je 2011. nagradu *Medicina*.

Primila je najviše odličje i medalju *Ladislav Rakovac* Hrvatskoga liječničkog zbora.

Draga Doktorice, draga Vesna, Tvoj dubok, neponovljiv trag ostat će vječno u nama kao putokaz k boljem i ljepšem svijetu. Hvala Ti na neprocjenjivom doprinosu liječničkoj zajednici i svim ljudima naše Domovine, koji će zauvijek pamtiti tvoju hrabrost i domoljublje.

Neka Ti je vječna hvala i slava, Doktorice!

Izv. prof. dr. sc. Siniša Maslovara, dr. med.
otorinolaringolog i audiolog
predsjednik podružnice Vukovar Hrvatskoga liječničkog zbora



Zlata Blažina, rođena Tomić
[5. 1. 1926. – 29. 11. 2021.]

Zlata Blažina-Tomić neočekivano je preminula 29. studenoga 2021. u svom domu u Montrealu, pokrajina Quebec u Kanadi. Sa svojom kćeri Vesnom Zlata je do zadnjeg dana uživala u obiteljskom životu. Voljela je dobru knjigu, zanimljiv dokumentarac, teniska natjecanja, čašu vina i kolače koje su donosile prijateljice.

Zlata ostavlja u tuzi kćer Vesnu Blažina kao i brojne rođake i prijatelje u Kanadi, Sjedinjenim Državama Amerike i u Hrvatskoj.

Zlata Tomić rođena je 5. siječnja 1926. u Srijemskoj Mitrovici i do 15. godine živjela je u Požegi gdje je njezin otac imao poduzeće za preradu drva i proizvodnju parketa te prvu električnu pilanu u Slavoniji. Godine 1940., zbog ratnih uvjeta, Zlata se preselila u Zagreb s majkom Anom Kovač (1901. – 1992.), ocem Slavkom Tomićem (1897. – 1989.) i bratom Tomislavom (1921. – 1987.). Odabrala je Filozofski fakultet u Zagrebu gdje je 1967. diplomirala povijest i latinski. U dobi od 21 godine, na izletu na Sljeme, sjeverno od Zagreba, upoznala je Josipa Blažinu (1919. – 1968.), budućeg odvjetnika, za kojeg se udala u siječnju 1947. godine. U studenom iste godine dobili su kćer Vesnu.

U kolovozu 1967., sa suprugom i kćeri, Zlata se preselila u Montreal. Njezin je suprug nažalost preminuo na sam Božić 1968.. Od prosinca 1970. do rujna 1991. godine Zlata je radila kao bibliograf na razvijanju zbirke suvremenih i rijetkih knjiga iz povijesti medicine u knjižnici Osler na sveučilistu McGill u Montrealu. Nakon osnutka novih stalnih fondova kao što su *Friends of the Osler Library* ili zaklada *Class of Medicine 1936.*, horizonti nabave knjiga znatno su se proširili. Zlata je morala preuzimati sve veću odgovornost za sve složeniji i zahtjevniji razvoj zbirke knjiga. U svakom je slučaju dokazala da je na visini tih izazova i aktivno je sudjelovala u podnošenju molbi za te fondove kod *Social Sciences and Humanities Research Council of Canada* i magistralno upravljala dodijeljenim dotacijama za razvoj knjižnice. Unatoč svim tim promjenama, Zlata je pokazala nepogrešivo znanstveno oštroumlje, poznavanje stranih jezika, profesionalnu temeljitost i nevjerojatan osjećaj za vrijednost novca. Iznad svega, bila je svim svojim bićem odana knjižnici Osler i kvaliteti zbirki u njoj, a ta je posvećenost odigrala bitnu ulogu u preobražavanju knjižnice u prvorazredno znanstveno vrelo za povijest medicine.

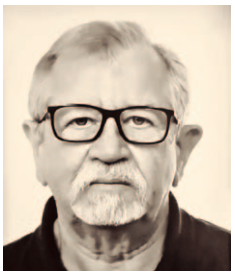
Godine 1981. magistrirala je na sveučilistu McGill s tezom *Historical Development of the Laws and Regulations Concerning Public Health in Dubrovnik (Ragusa) from the 13th to the 15th Century*. U isto vrijeme, bila je također aktivna u hrvatskoj zajednici u Montrealu. Kada je 1990. u Montrealu utemeljena AMCA (*Almae Matris Croaticae Alumni*) Quebec ili Društvo bivših studenata hrvatskih sveučilišta, Zlata je izabrana za potpredsjednicu (1990. – 1995.). Za vrijeme ratnih godina 1991. – 1995., dok se Republika Hrvatska borila za svoj opstanak, cilj društva AMCA Quebec bio je pomoći sveučilištima i njihovim studentima na svaki način, pa i slanjem humanitarne pomoći.

Inspirirana radovima prof. Mirka Dražena Grmeka na sveučilištu Sorbonne, koji je ustanovio da je Dubrovnik, u prošlosti poznat i kao Ragusa, bio prvi grad-država koji je uspostavio karantensku uredbu čak davne 1377., Zlata je započela svoje istraživanje u Državnom arhivu u Dubrovniku. Dokazala je da je Dubrovnik nastavio usavršavati svoje protukužne mjere i da je 1390. utemeljio prvi stalni zdravstveni ured u Europi. To je istraživanje dovelo do doktorata na sveučilištu u Zagrebu. Godine 2001. Zlata je obranila disertaciju pod naslovom *Uloga javnih zdravstvenih službenika – Kacamorata, vijeća i medicinske profesije u sprečavanju kuge u Dubrovniku u 16. stoljeću*. Dobitnica je subvencije Hannah Instituta za povijest medicine (sada *Associated Medical Services*) iz Toronta, kao i Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti iz projekta *Proučavanje hrvatske medicinske baštine*. Na međunarodnim kongresima povijesti medicine diljem svijeta održala je velik broj znanstvenih referata iz povijesti zdravstvenih službi u Dubrovniku, između ostalog, u Charlestonu, Dubrovniku, Istanbulu, Moskvi i Vancouveru.

U prosincu 2007. godine Zavod za povijesne znanosti u Dubrovniku Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti objavio je njezinu knjigu *Kacamorti i kuga: utemeljenje i razvoj zdravstvene službe u Dubrovniku*. Zajedno sa svojom kćeri Vesnom Blažina, 2015. objavila je drugu knjigu *Expelling the Plague: The Health Office and the Implementation of Quarantine in Dubrovnik,1377–1533* (Montreal, Kingston: McGill – Queen's University Press) koja je pobudila veliko zanimanje u svijetu. Jedan dio Zlatinog istraživanja temelji se na latinskom rukopisu *Libro deli Signori Chazamorbi, 1500–1530* ili *Knjiga gospode zdravstvenih službenika*. Transkribirani tekst te arhivske knjige iz Državnog arhiva u Dubrovniku, koji su uredili Zlata Blažina-Tomić, Vesna Blažina, Zdravko Šundrica i Nella Lonza, objavio je Zavod za povijesne znanosti HAZU u Dubrovniku u prosincu 2021. godine. Zlata je s nestrpljenjem očekivala objavljivanje te knjige, ali nažalost nije dobila priliku da ju uzme u ruke.

Do zadnjeg trenutka svojeg života Zlata je bila u dodiru sa svojom rodbinom i prijateljima u Kanadi, Hrvatskoj i drugdje u svijetu. Zanimala se za novosti, posebno u znanosti i kulturi. Sve do pandemije koronavirusa, u pratnji kćeri Vesne i prijateljica, prisustvovala je koncertima klasične glazbe, kako u Montrealu tako i u Zagrebu. Prema njezinoj želji, čim to prilike dopuste, sprovod će biti obavljen u Montrealu, a njezina će urna biti prenesena u Zagreb i položena u grob njezinih roditelja.

Vesna Blažina



Dr. Ivan Juričevski
[7. 3. 1948. – 17. 2. 2022.]

U ranojutarnjim satima 17. veljače 2022. godine napustio nas je naš dragi kolega pulmolog dr. Ivan Juričevski.

Rođen je u Vulišincu kod Lepoglave, dana 7. ožujka 1948. godine. Osnovnu školu završio je u Lepoglavi, a gimnaziju u Varaždinu. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu u Zagrebu 1973. godine. Započeo je liječnički staž u Domu zdravlja Murska Sobota u Sloveniji te položio stručni ispit u Ljubljani 1975. godine. Nakon staža radio je kraće vrijeme u Domu zdravlja Ivanec, a od 1976. godine počinje raditi u Bolnici Klenovnik gdje je završio specijalizaciju iz pneumoftiziologije 1980. godine. Nakon specijalizacije radi na odjelu do 1984., a potom odlazi na godinu dana na rad u pulmološku ambulantu u Čakovcu. Po povratku iz Čakovca radi u Klenovniku do umirovljenja 2015. godine.

U Bolnici Klenovnik na više je odjela obavljao više funkcija (voditelj Odjela intenzivne njege, Odjela za TBC, Odjela za dijagnostiku i polikliniku, a kraće vrijeme 1992. godine bio je i ravnatelj Bolnice).

Bio je član HLZ-a, HPD-a i ERS-a. Tijekom cijeloga radnog vijeka se educirao i pratio spoznaje moderne pulmologije, uvodio ih u svoju kliničku praksu te na taj način poticao sve nas, mlađe kolege, da idemo njegovim stopama.

U sklopu trajne edukacije završio je postdiplomski tečaj torakalne radiologije 1993. godine, postdiplomski tečaj UZV-a abdomena 1995. godine, tečaj i praktičnu radionicu bronhologije na Klinici Golnik u Sloveniji 2002. godine. Kao liječnik pulmolog bio je savjestan i brižan prema svakom bolesniku te su ga bolesnici cijenili i poštovali i kao čovjeka i kao vrsnog specijalista. Među nama, mlađim kolegama, bio je također jako cijenjen, pristupačan i uvijek spreman pomoći u rješavanju i najzahtjevnijih dijagnostičkih izazova. Mnogi mladi pulmolozi učili su svoje prve vještine bronhoskopije pod njegovim nadzorom. Bio je iznimno draga i jednostavna osoba, uvijek spreman na šalu, često i na svoj račun.

Zajednički smo aktivno sudjelovali na mnogim stručnim skupovima pulmološkog društva te stručnim radovima prezentirali iskustva i rezultate rada s plućnim bolesnicima u našoj bolnici.

Bio je ljubitelj prirode i svoje rodne zemlje koju nije zapustio ni nakon smrti roditelja. Svaki slobodni trenutak uvijek je provodio u svom Vulišincu. A kako se približavala mirovina, uređivao je plantažu lješnjaka te uživao u svojim lješnjacima zadnjih desetak godina.

Bio je radno aktivan i nakon mirovine, radio je u pulmološkoj ambulanti u Bjelovaru jedanput tjedno, a u Klenovniku također na pola radnog vremena sve do rujna prošle godine.

Nažalost, iznenadna i teška virusna infekcija COVID-19 zadesila je i njega uz tešku upalu pluća te je svega tri tjedna prije 74. godine života izgubio zadnju životnu bitku s teškom bolešću.

U skladnom braku s pokojnom Marijom-Macom imao je troje djece: Filipa, Ivančicu i Petra.

Prerani odlazak našega dragog Jure teško nam je prihvatiti i ispunjava nas tugom, posebno sada kada je htio proživjeti svoje umirovljeničke dane na svojoj rodnoj grudi, među svojim lješnjacima, sa svojom obitelji i svojim unukama Stelom i Asjom.

Ponosni smo što smo ga poznavali, što je svoju vedrinu i pozitivni životni stav prenosio na sve kolege s kojima je radio.

Neka Bog podari hrabrost njegovoj obitelji da prihvati gubitak i spoznaju da će vrijeme otupiti oštricu boli, ali neće popuniti prazninu njegova odlaska.

Neka mu je laka hrvatska gruda koju je toliko volio, neka mu je slava i hvala za sve što je učinio.

Vilim Kolarić, dr. med.
pulmolog