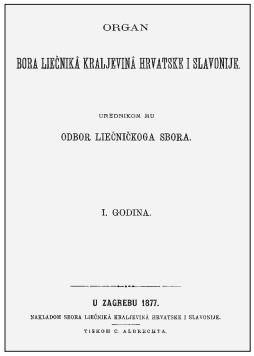
LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.

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


ORGAN

BORA LIEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.

UREDNIKOM BIJU

ODBOR LIEČNIČKOGA SBORA.

I. GODINA.

U ZAGREBU 1877.

NAKLADOM SBORA LIEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.

TISKOM C. ALBRECHTA.

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

Članovi
Nada Čikeš (Zagreb) – **Hedviga Hricak** (New York) – **Mirko Jung** (Zürich) – **Ivica Kostović** (Zagreb) – **Ante Padjen** (Montreal) – **Marko Pećina** (Zagreb) – **Dinko Podrug** (New York) – **Miljenko Pukanić** (Sydney) – **Smiljan Puljić** (Upper 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, 2023.

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 recenzije.

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 30 eura; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 15 eura. Pretplata za *Liječnički vjesnik* je 42 eura (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u *Liječničkom vjesniku*; autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 27 eura + PDV.

Tiskano u Hrvatskoj

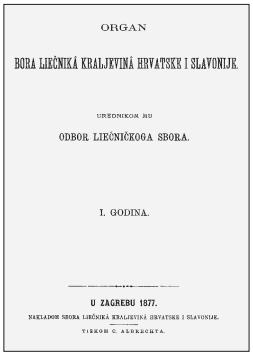
Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor.
Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 međunarodna licenca. Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju djela i dijele ih s drugima dokle god ističu vaše autorstvo, ali ih ni na koji način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


ORGAN

BORA LIEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.

UREDNIKOM RU

ODBOR LIEČNIČKOGA SBORA.

I. GODINA.

U ZAGREBU 1877.

NAKLADOM SBORA LIEČNIČKA KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.

TISKOM C. ALBRECHTA.

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

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

Description

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

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

MEMBERSHIP AND SUBSCRIPTION: Membership, subscription or any other cash dispatches should be sent to the Croatian Medical Association, Zagreb, Šubićeva 9, Croatia. Bank account: HR7423600001101214818, VAT number HR60192951611. The membership fee for the Croatian Medical Association is 30 euros. The membership fee for the family member is 15 euros. Subscription fee for *Liječnički vjesnik* is 42 euros (84 euros). Members and other legal entities are advised to inform Croatian Medical Association – Editorial Board of Liječnički Vjesnik about any change of address in order to receive the journal regularly. Each member of the Croatian Medical Association is allowed to publish the article in the journal *Liječnički vjesnik* for free. Non-members are also allowed to publish the article with administration fee in amount of 27 euros + 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*

Sanja Popović-Grle, Žarko Vrbica, Marija Gomerčić Palčić, Ljiljana Bulat Kardum, Sanda Škrinjarić Cincar, Marina Lampalo, Eugenija Basioli Kasap, Suzana Mladinov, Đivo Ljubičić, Neven Miculinić, Miroslav Samaržija

Smjernice za liječenje astme Hrvatskoga pulmološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatskoga torakalnog društva
Asthma management guidelines of the Croatian respiratory society Croatian Medical Association and the Croatian thoracic society 161

IZVORNI RAD | *ORIGINAL ARTICLE*

May Labidi, Ivan Dobrić, Anko Antabak

Mehanička svojstva ortopedskih čeličnih implantata u simuliranim biološkim uvjetima
Mechanical properties of stainless steel orthopaedic implants in simulated biological conditions 184

Zrinka Biloglav, Matea Turudić, Dominic Vidović, Petar Medaković, Blanka Glavaš, Ivan Padjen, Antun Tonko Jakobović, Nikolina Jupek, Stipe Radoš, Iva Karla Crnogorac, Ivana Škrlec, Joško Bulum

Regionalne razlike u standardiziranim stopama mortaliteta od akutnog i ponovljenog infarkta miokarda u Republici Hrvatskoj od 2015. do 2019. godine
Regional differences in standardised mortality rates from acute and recurrent myocardial infarction in Croatia from 2015 to 2019 191

KLINIČKO ZAPAŽANJE | *CLINICAL OBSERVATION*

Ozrenka Zlopaša, Ana Vujaklija Brajković, Martina Bešter, Iva Košuta, Nina Gubarev Vrdoljak, Radovan Radonić

Akutno bubrežno oštećenje, nekontrolirana arterijska hipertenzija i posljedična kronična bubrežna bolest nakon teške infekcije COVID-19
Acute kidney injury, uncontrolled arterial hypertension and resulting chronic kidney disease after severe COVID-19 infection 204

Anita Špehar Uroić, Nataša Rojnić Putarek, Lucija Kolega Mrkić, Sanja Kusačić-Kuna, Ana Merkler Šorgić, Jadranka Sertić, Sanja Perić, Nevena Krnić

Jesu li bubrežne malformacije jedno od obilježja sindroma MEN2B? – prikaz bolesnika i pregled literature
Are kidney malformations an additional feature of MEN2B syndrome? – Case report and literature review 212

Valentina Brzović Rajić, Tin Mikuš, Dragana Gabrić, Marko Vuletić, Željko Verzak

Reparacija i regeneracija koštanog tkiva primjenom bioaktivnog materijala u endodontskoj kirurgiji – prikaz bolesnika
Bone tissue reparation and regeneration using bioactive material in endodontic surgery – a case report 216

PREGLED | *REVIEW*

Goran Roić, Filip Murn, Iva Palčić, Tonći Grmoja, Dubravko Bobinec, Ana Tripalo Batoš, Andrea Cvitković Roić

Magnetnorezonantna urografija (MRU) i funkcionalna magnetnorezonantna urografija (fMRU) u dječjoj dobi
Magnetic resonance urography (MRU) and functional magnetic resonance urography (fMRU) in children 221

ZDRAVSTVENA ZAŠTITA | *HEALTH CARE*

Ana Maria Varošanec, Mirjana Bjeloš, Mladen Bušić, Biljana Kuzmanović Elabjer, Leon Marković

Etički kodeks medicinskih istraživanja s djecom
Code of ethics for medical research with children 228

IN MEMORIAM | *OBITUARIES*

Prof. dr. sc. Marija Dominis, prof. prim. dr. sc. Zoran Čala, prim. mr. sc. Zlatko Šimunović 213

VIJEST | *NEWS* 190, 231, 238

UPUTE AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

O ČASOPISU

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

PREDAJA RADA / OBJAVA RUKOPISA

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

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

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

AUTORSTVO

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

PLAGIRANJE I POVLAČENJE RADA

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

KATEGORIZACIJA, FORMAT I OPSEG RADOVA

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

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

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

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

Pregledni rad *(review)*: maksimalno 10 000; do 8 slika i 8 tablica, oblik znanstvenog rada, znanstveni je rad što sadrži izvoran, sažet i kritički prikaz jednog područja ili njegova dijela u kojemu autor aktivno djeluje. Mora biti istaknuta uloga autorova izvornog doprinosa u tom području s obzirom na već publicirane radove te pregled tih radova. Pregledni rad sadrži i najnovije informacije o trenutačnom stanju razvoja i usmjerenja (tzv. *state-of-the-art reviews*). Može ih pisati jedan ili skupina autora i obično se pišu na zamolbu urednika.

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))* treba biti pisan prema smjernicama za prikaz bolesnika CARE case report guidelines: 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, tiskanja ili u procesu publikacije članaka. Šalje se na adresu: *Liječnički vjesnik*, Uredništvo, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb ili elektroničkom poštom na: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr

ABOUT THE JOURNAL

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

PAPER SUBMISSION / MANUSCRIPT PUBLICATION

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

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

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

AUTHORSHIP

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

PLAGIARISM AND RETRACTION OF PAPERS

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

CATEGORIZATION, FORMATTING AND WORD LIMIT FOR PAPERS

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

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

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

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

Review article: maximum 10 000; up to 8 figures and 8 tables, form of scientific article, scientific article contains original, concise and critical survey of a field or its segment in which author actively participates. Author's original contribution in this field should be specified with regard to already published papers and review of these papers. Review article also contains latest information on state-of-the-art. It can be prepared by one or several authors and is usually written upon invitation by editor-in-chief.

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) should be written in accordance with CARE case report guidelines: 5,000 words maximum; up to 5 figures or tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; unstructured abstract up to 300 words.

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

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

PRIPREMA RADA / RUKOPISA

Rukopis mora imati ovaj sadržaj:

1. ***Naslovnu stranicu*** s naslovom na hrvatskom i engleskom jeziku te imenima i prezimenima autora. Ispod toga treba navesti ustanove u kojima autori rade i nazive ustanova u kojima je rad napravljen te ponoviti ime i prezime svakog autora s akademskim stupnjem uz naziv ustanove u kojoj radi. Potrebno je posebno navesti adresu autora s kojime se Uredički 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.

Sažetak mora biti pisan u skaldu s preporukama *ICMJE Recommendations*.

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

3. ***Uvod***

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

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

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

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

5. ***Rezultati***

Značajnost rezultata potrebno je statistički potkrijepiti. Treba se služiti SI jedinicama. Treba iscrpno opisati statističke metode da bi se educiranom čitatelju koji ima pristup izvornim podatcima dala mogućnost da potvrdi navedene rezultate. Gdje god je to moguće zaključke treba kvantificirati i prezentirati odgovarajućim indikatorima 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 1975. godine, revidiranom 1983. godine. Ne smije se navoditi ispitanikovo ime i/ili prezime, osobito u ilustrativnim materijalima. U radovima koji se bave istraživanjima na životinjama treba navesti da je poštovan institucionalni ili nacionalni pravilnik o brizi o laboratorijskim životinjama i njihovu korištenju.

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

10. ***Kratice***

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

11. ***Simboli***

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

12. ***Tablice***

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

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

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

13. ***Slike***

Opisi slika i tekstualni dio slike moraju biti dvojezični, na hrvatskom i engleskom jeziku. Slike treba dostaviti pojedinačno, svaku na zasebnoj stranici (ili kao posebni dokument).

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

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.

Summary should be written in accordance with *ICMJE Recommendations*.

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

3. ***Introduction***

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

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

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

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

5. ***Results***

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

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

6. ***Discussion***

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

7. ***Conclusions***

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

8. ***Statistics***

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

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

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

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

10. ***Abbreviations***

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

11. ***Symbols***

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

12. ***Tables***

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

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

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

13. ***Figures***

Figure descriptions and text in figures should be bilingual, in Croatian and in English. Each picture should be on separate page (or saved as separate document).

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.

pismeno dopuštenje osobe na fotografiji (ili skrbnika) ili osoba mora biti neprepoznatljiva (prekrivanje očiju, lica i sl.). Slike preuzete iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem za objavu njihova izdavača/autora.

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

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

14. ***Popis literature***

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

Primjeri citiranja literature:

Članak u časopisu

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

Suplement časopisa:

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

Knjige i monografije

Autor(i) pojedinci

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

Urednik

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

Poglavlje u knjizi

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

Članak na internetu

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

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

16. ***Zahvala***

U zahvali treba navesti sve suradnike koji nisu zadovoljili kriterije za autorstvo, poput osoba koje su pružile tehničku podršku pomoć pri pisanju ili opću podršku. Financijska i materijalna potpora također treba biti navedena. Pod „Zahvalama" se popisuju ljudi koji su pomogli u ostvarenju studije ili pripremi teksta, a nisu suautori. Za više informacija, posjetite: http://www.icmje.org/ ethical_4conflicts.html

MOGUĆI SUKOB INTERESA

Svi izvori financiranja (privatni, javni, komercijalni) radova upućenih za objavljivanje, doprinos autora kao i mogući sukobi interesa autora (neformalni dogovori s privrednim subjektima, ugovori o konzultatntskim angažmanima, izvođenje sponzoriranih predavanja u ime proizvođača ili prodavača predmetnih materijala), trebaju se jasno objaviti na kraju teksta pod naslovom „Mogući sukob interesa".

PROCES OCJENE RADA

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

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

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

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

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

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

14. ***References***

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

Citing references – examples:

Journal article

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

Journal supplement

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

Books and monographs

Individual author(s)

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

Editor

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

Chapter in a book

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

Article on the Internet

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

15. ***Letter of submission***

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

16. ***Acknowledgements***

All contributors who do not meet the criteria for authorship, such as persons who have provided technical help, or support in general, should be listed under Acknowledgements. Financial and material support should also be listed. Individuals who helped the study or manuscript preparation and are not co-authors are listed in „Acknowledgments". For more information, please visit: http://www.icmje.org/ ethical_4conflicts.html

POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST

All sources of funding (private, public, commercial) of papers submitted for publication, authors' contribution, and potential conflicts of interest (informal agreements with commercial companies, consultancy work contracts, sponsored lectures on behalf of manufacturers or dealers of pertaining products) should be clearly disclosed at the end of manuscript under heading „Potential conflict of interest".

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 2023;145:161–183
https://doi.org/10.26800/LV-145-5-6-1

Smjernice | Guidelines

Smjernice za liječenje astme Hrvatskoga pulmološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatskoga torakalnog društva

Asthma management guidelines of the Croatian respiratory society Croatian Medical Association and the Croatian thoracic society

Sanja Popović-Grle[1,9], Žarko Vrbica[2], Marija Gomerčić Palčić[3,9]✉, Ljiljana Bulat Kardum[4,10], Sanda Škrinjarić Cincar[5], Marina Lampalo[1,11], Eugenija Basioli Kasap[6], Suzana Mladinov[8], Đivo Ljubičić[7,9], Neven Miculinić[1], Miroslav Samaržija[1,9]

[1] Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Odjel za pulmologiju i imunologiju, Sveučilište u Dubrovniku, Opća bolnica Dubrovnik
[3] Zavod za pulmologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb
[4] Zavod za pulmologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Rijeka
[5] Dom zdravlja Osječko-baranjske županije, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku
[6] Odjel za pulmologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Opća bolnica Zadar
[7] Zavod za pulmologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb
[8] Klinika za plućne bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split
[9] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[10] Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
[11] Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci

Deskriptori
ASTMA – dijagnoza, farmakoterapija;
ANTIASTMATICI – terapijska uporaba;
KORTIKOSTEROIDI – terapijska uporaba;
BRONHODILATATORI – terapijska uporaba;
ALBUTEROL – terapijska uporaba;
BIOLOŠKI LIJEKOVI – terapijska uporaba;
VRŠNI EKSPIRACIJSKI PROTOK ZRAKA;
KOMPLIKACIJE U TRUDNOĆI – farmakoterapija;
EDUKACIJA BOLESNIKA; PERSONALIZIRANI PRISTUP;
PRIMARNA ZDRAVSTVENA ZAŠTITA;
SMJERNICE; HRVATSKA

SAŽETAK. Astma je najčešća plućna bolest, iako s manjim utjecajem na zbroj izgubljenih godina života zbog preuranjene smrtnosti i godina proživljenih s invaliditetom nego neke druge plućne bolesti, kao što je kronična opstruktivna plućna bolest. Budući da se radi o bolesti s velikim javnozdravstvenim utjecajem na radnu sposobnost i kvalitetu života oboljelih, kao i s potrošnjom značajnih zdravstvenih i financijskih resursa, potrebno je primijeniti kvalitetno i standardizirano liječenje. Osnova liječenja astme – primjena temeljnoga protuupalnog lijeka s najmanjom dozom koja može održati dobru kontrolu – nije se značajno promijenila u odnosu na posljednje hrvatske smjernice za dijagnostiku i liječenje astme u odraslih, objavljene prije petnaestak godina. Međutim, u međuvremenu su se u globalnoj strategiji za upravljanje i prevenciju astme dogodile značajne promjene u stavu prema kratkodjelujućem bronhodilatatoru salbutamolu, gdje se on više ne primjenjuje samostalno u akutnom bronhospazmu ili pri pojavi tegoba, bez inhalacijskog glukokortikoida. Također, značajan je napredak postignut u biološkoj terapiji teške astme, prepoznat je značaj izrade osobnog plana liječenja astme, kao i pojava novih mogućnosti liječenja (fiksna trojna terapija), što je uključeno u nove hrvatske smjernice za liječenje astme.

Descriptors
ASTHMA – diagnosis, drug therapy;
ANTI-ASTHMATIC AGENTS – therapeutic use;
ADRENAL CORTEX HORMONES – therapeutic use;
BRONCHODILATOR AGENTS- therapeutic use;
ALBUTEROL – therapeutic use;
BIOLOGICAL PRODUCTS – therapeutic use;
PEAK EXPIRATORY FLOW RATE;
PREGNANCY COMPLICATIONS – drug therapy;
PATIENT EDUCATION AS TOPIC; PRECISION MEDICINE;
PRIMARY HEALTH CARE;
PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SUMMARY. Asthma is the most common lung disease, although with a smaller impact on the disability-adjusted life years, which represents the sum of the years of life lost due to premature mortality and the years lived with a disability, than some other lung diseases such as chronic obstructive pulmonary disease. Since it is a disease with a large public health impact on the working ability and quality of life of persons with asthma, as well as the consumption of significant health and financial resources, it is necessary to apply high-quality and standardised treatment. The basis of asthma treatment – the use of a basic antiinflammatory drug with the smallest dose that can maintain good control has not changed significantly compared to the last Croatian guidelines for the diagnosis and treatment of asthma in adults, published about 15 years ago. However, in the meantime, in the global strategy for the management and prevention of asthma, there have been significant changes in the attitude towards the short-acting bronchodilator salbutamol, where it is no longer used alone in acute bronchospasm or when symptoms appear, without an inhaled glucocorticoid. Also, a significant progress has been made in the biological therapy of severe asthma, the importance of creating an asthma action plan has been recognised, as well as the emergence of new treatment options (fixed triple therapy), which is included in the new Croatian asthma treatment guidelines.

1. Uvod

Hrvatsko pulmološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora (HPD HLZ) prihvatilo je globalnu inicijativu za astmu, strategiju GINA-e (engl. *Global Initiative for Asthma*) kao osnovu prevencije, dijagnostike i lije-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Marija Gomerčić Palčić, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-6836-4447
Zavod za pulmologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb;
e-pošta: marijagomercic@yahoo.com

Primljeno 13. siječnja 2023., prihvaćeno 27. ožujka 2023.

čenja astme u Republici Hrvatskoj. Posljednja inačica strategije GINA-e (2022. godine) donijela je promjene koje nisu u potpunosti usuglašene s aktualnim opisima svojstava lijekova i smjernicama Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) za propisivanje lijekova za liječenje astme te bi njihova primjena mogla dovesti do komplikacija i nesukladnosti u svakodnevnoj praksi. U preporukama GINA-e ističe se kako to nisu smjernice, već strategija koja se može koristiti u izradi pojedinih smjernica. Lokalne smjernice trebaju uvažavati različitosti pojedinih područja, zakonske odredbe i dosadašnja iskustva s liječenjem astme. One moraju biti uporabljive u svakodnevnom praktičnom radu i onih liječnika koji nisu pulmolozi (liječnici obiteljske medicine, internisti, alergolozi i ostali uključeni u zbrinjavanje bolesnika s astmom).

Zbog navedenog je Hrvatsko pulmološko društvo HLZ-a na svojoj godišnjoj skupštini održanoj 10. listopada 2021. imenovalo radnu skupinu za izradu hrvatskih smjernica u sastavu: Žarko Vrbica (koordinator projekta za izradu smjernica), Ljiljana Bulat Kardum, Eugenija Basioli Kasap, Marija Gomerčić Palčić, Marina Lampalo, Đivo Ljubičić, Neven Miculinić, Suzana Mladinov, Sanja Popović-Grle i Sanda Škrinjarić Cincar. Tijekom izrade smjernica podršku je dalo i Hrvatsko torakalno društvo pod vodstvom akademika Miroslava Samaržije.

Ove smjernice se temelje na osnovnim postavkama strategije GINA-e o potrebi postizanja kontrole astme s najmanjom dozom primijenjenih lijekova kao i naglasku na smanjenju uporabe $ß_2$-agonista brzog i kratkog djelovanja (SABA, engl. *short-acting $ß_2$-agonists*) u liječenju astme. No, za razliku od strategije GINA-e, nismo prihvatili podjelu na poželjno liječenje i alternativnu opciju liječenja astme, već zastupamo odabir terapijskog pristupa bolesniku s astmom koji je precizan (prema fenotipu astme) i personaliziran (prema osobinama bolesnika). Kao i u posljednjim hrvatskim smjernicama za dijagnostiku i liječenje astme u odraslih, objavljenim u *Liječničkom vjesniku* prije petnaestak godina, zasebno je izdvojeno liječenje egzacerbacija astme, astme u trudnoći, kao i područje nefarmakoloških mjera, što može doprinijeti postizanju bolje kontrole astme.[1] Međutim, u međuvremenu se dogodio značajan napredak u biološkoj terapiji teške astme, prepoznat je značaj izrade osobnog plana liječenja astme (OPLA), kao i pojava novih mogućnosti liječenja (fiksna trojna terapija), te su učinjene neophodne prilagodbe u dijelu koji nije bio usklađen s legislativom EU-a i odobrenim sažetcima opisa svojstava pojedinih lijekova. Zaključci za koje nismo mogli naći direktnih dokaza u postojećoj literaturi usuglašeni su prema mišljenju i iskustvu članova skupine.

Ovdje prikazane smjernice redovito će se obnavljati sukladno razvoju medicinske spoznaje o liječenju astme i bit će dostupne na stranicama PD HLZ-a. Izrada ovih smjernica nije financijski potpomognuta.

2. Definicija astme

Astma je heterogena bolest, obično je obilježena kroničnom upalom dišnih putova. Simptomi poput piskanja u prsima, zaduhe, kašlja i pritiska u prsima mijenjaju se u intenzitetu i tijekom vremena skupa s promjenama (varijabilnošću) u ograničenju protoka zraka u dišnim putovima. Ovo ograničenje protoka kasnije može postati trajno.

Premda su obilježja astme, hiperreaktivnost bronha i kronična upala ne moraju nužno biti prisutni, niti su dovoljni za postavljanje dijagnoze astme. Hiperreaktivnost bronha označava pojačano reagiranje dišnih putova na različite podražaje kao što su alergeni, virusna infekcija, hladan zrak, fizički napor te brojni inhalacijski iritansi, uključujući i zagađeni zrak.

Definicija astme mijenjala se tijekom godina, u početku se poistovjećivala samo s bronhospazmom, a kasnije, sve do danas, definicija obvezno obuhvaća kliničke simptome, elemente kronične upale dišnih putova i varijabilnost plućne funkcije.

3. Dijagnoza astme

Dijagnoza astme temelji se na tipičnom obrascu dišnih simptoma i na dokazu promjenjive (varijabilne) opstrukcije dišnih putova. Dijagnozu astme treba razmotriti kada su prisutni tipični simptomi astme: „sviranje u prsima“ (piskanje, zvižduci ili *wheezing*), kratkoća daha (zaduha, dispneja), pritisak u prsištu te kašalj, ali i kada simptomi nisu posve tipični. Ako su prisutne tegobe tipične za astmu uvijek treba razmotriti i druge potencijalne dijagnoze, a ne samo astmu.

Dišni simptomi javljaju se u bolesnika s astmom istodobno, više njih, promjenjivi (varijabilni) su u vremenu i u jačini, a tipično se pogoršavaju noću i rano ujutro. Simptomi mogu biti potaknuti (trigerirani) virusnim ili bakterijskim respiracijskim infektom, izlaganjem alergenima, promjenama vremenskih prilika, poput magle, vlage ili hladnoće, iritansima (duhanski dim, plinovi, jaki mirisi), smijehom ili plačem, tjelovježbom ili nekim lijekovima poput acetil-salicilne kiseline ili nesteroidnih antireumatika. Izolirani kronični kašalj s hiperreaktivnošću bronha predstavlja zasebni entitet – kašljačka astma (engl. *cough-variant asthma*), kada je plućna funkcija uredna, a potvrda varijabilnosti je od dijagnostičkog značaja (uglavnom nespecifičnom bronhoprovokacijom metakolinom). Početak dišnih simptoma u djetinjstvu, anamneza alergijskog rinitisa ili atopijskog dermatitisa te pozitivna obiteljska anamneza za astmu ili alergije dodatno pomažu u dijagnostici astme.

Fizikalni status pluća često je uredan, no nerijetko se čuju bronhalni šumovi – radi se o visokofrekventnim ekspiracijskim zvižducima. Zviždući (piskanje ili sviranje u prsima, engl. *wheezing*) mogu biti odsutni tijekom egzacerbacije astme zbog izražene opstrukcije dišnih putova („tiha pluća") kada su prisutni znaci zatajenja disanja. U fizikalnom pregledu dodatno se mogu uočiti i nosni polipi, urtike ili eflorescencije na ekcematoznoj koži, s ekskorijacijama i lihenifikacijom pregiba.

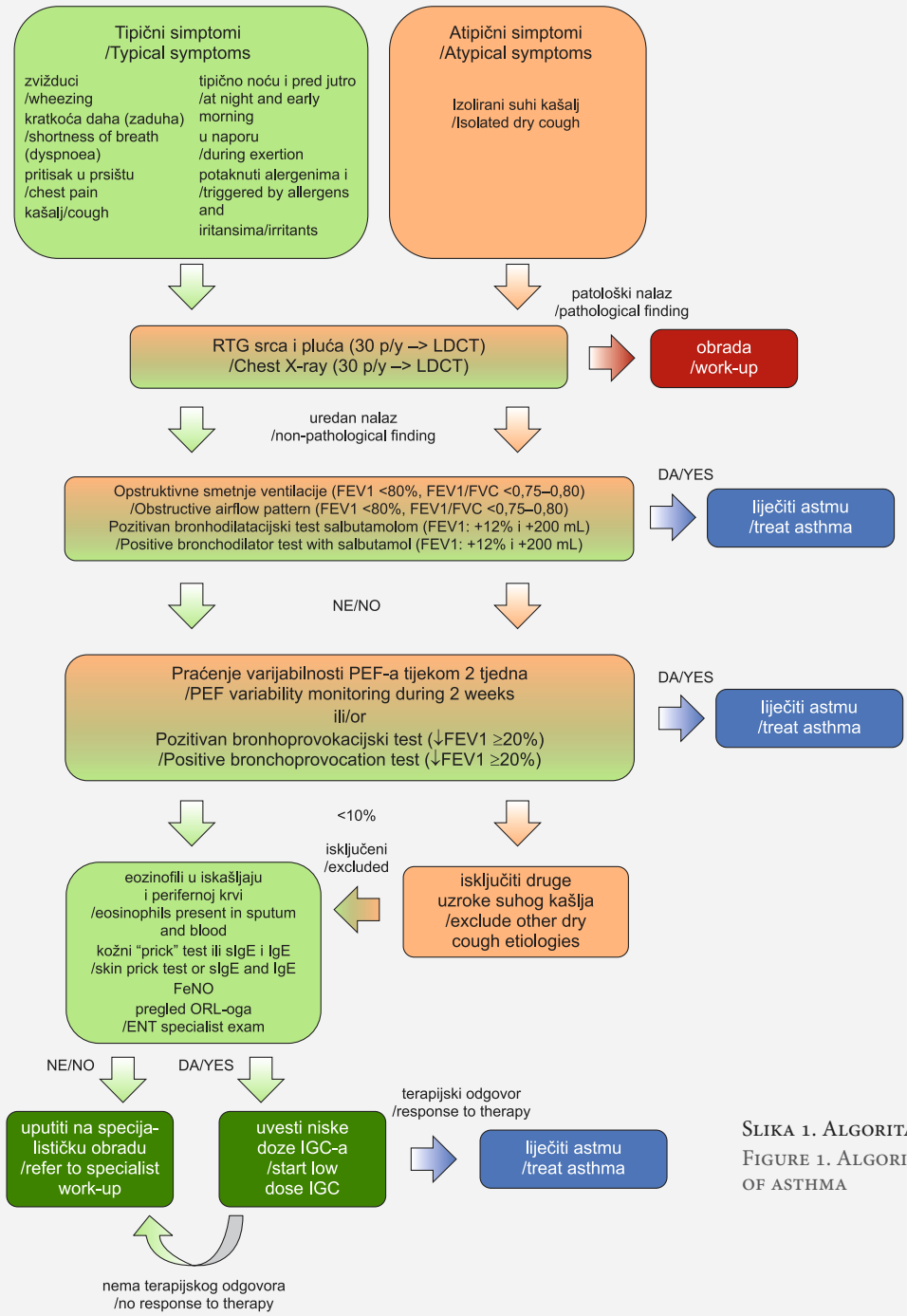
Dokazi promjenjive (varijabilne) opstrukcije dišnih putova dobivaju se mjerenjem plućne funkcije spirometrijom koja služi dodatno i za procjenu težine te praćenje liječenja astme, a njome se mjeri razina i reverzibilnost bronhoopstrukcije. Kriterij bronhoopstrukcije jest sniženje FEV_1 (forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi) ispod 80% od očekivanog, uz snižen omjer $FEV_1/FVC<0,70$ za odrasle, no bolesnik s astmom ne mora nužno imati prisutnu bronhoopstrukciju. Dokaz reverzibilnosti bronhoopstrukcije (porast FEV_1 ≥12% i 200 mL, 15 – 30 minuta nakon udisanja salbutamola 200 – 400 μg) ima dijagnostički značaj. Dodatna sigurnost se postiže ukoliko je porast FEV_1 za 15% i 400 mL. Odsutnost reverzibilnosti ne isključuje astmu. Prije pretrage bronhodilatatori se ne smiju uzimati: $ß_2$-agonisti brzog i kratkog djelovanja (SABA, engl. *short-acting $ß_2$-agonists*) ≤4 sata prije spirometrije, $ß_2$-agonisti dugog djelovanja (LABA, engl. *long-acting $ß_2$-agonists*) koji se uzimaju dvaput dnevno ne smiju se uzeti 24 sata prije, te LABA koja se uzima jednom dnevno 36 sati prije spirometrije. U dijagnozi i praćenju astme koristi se i kućno mjerenje dnevne varijabilnosti vršnoga ekspiracijskog protoka zraka (PEF, engl. *peak expiratory flow*). Večernja vrijednost PEF-a ≥10% u odnosu na jutarnju vrijednost (≥20% u bolesnika koji uzima bronhodilatator) dostatna je za potvrdu varijabilnosti, najbolje praćeno monitoringom PEF-a tijekom 10 – 14 dana. Varijabilnost PEF-a tijekom monitoringa veća od 30% ukazuje na jaku bronhalnu hiperreaktivnost. Dijagnozu možemo potvrditi i značajnim poboljšanjem plućne funkcije četiri tjedna nakon uvođenja protuupalnog liječenja oralnim kortikosteroidima ili nakon šest tjedana liječenja inhalacijskim glukokortikoidima (IGC, engl. *inhaled glucocorticoids*). U dijagnostici se još koriste nespecifični bronhoprovokacijski testovi (metakolin, histamin, hladan zrak, fizičko opterećenje). Najčešće se koristi metakolinski test u kojemu je dijagnostički značajan pad FEV_1 za ≥20%. Dodatno, svako značajno poboljšanje plućne funkcije nakon uvođenja temeljnoga protuupalnog lijeka može pomoći u dijagnozi astme koja nije dokazana standardnim testovima. Potrebno je dokumentirati nalaze plućne funkcije kojima smo dijagnosticirali astmu, s rezultatima pretraga (FEV_1, FEV_1/FVC), provokacijsku koncentraciju (metakolina) koja uzrokuje 20-postotni pad FEV_1 ($PC_{20\%}FEV_1$) ili provokacijsku dozu (metakolina) koja uzrokuje 20-postotni pad FEV_1 ($PD_{20\%}FEV_1$), porast FEV_1 nakon bronhodilatatora, u postotku i apsolutno (+ 12% i + 200 ml). U nekim situacijama reverzibilnost opstrukcije dišnih putova nakon bronhodilatatora ne mora biti prisutna, kao npr. u asimptomatskom razdoblju, tijekom virusne infekcije ili ako je pacijent koristio bronhodilatatore neposredno prije spirometrije.

Prisutnost atopije povećava vjerojatnost da bolesnik s dišnim simptomima ima astmu. Atopijski status može se potvrditi kožnim ubodnim (engl. *skin prick*) testom ili mjerenjem vrijednosti specifičnih imunoglobulina E u serumu (sIgE). Kožni alergološki test ubodnom metodom zlatni je standard za dijagnostiku alergija, niske cijene i visoke osjetljivosti. Mjerenje sIgE-ova nije pouzdanije od kožnih testova, skuplje je i može biti izbor kod nesuradljivih pacijenata, onih s kožnim bolestima ili anamnezom anafilaksije, ali je važan u procjeni indikacije za alergensku imunoterapiju.

FeNO je dijagnostička metoda koja se izvodi slično kao spirometrija. Ovom metodom se mjeri količina dušikovog monoksida (NO) u izdahnutom zraku, a služi za procjenu broja upalnih stanica (eozinofila) u dišnim putovima. FeNO ne može biti jedini alat za postavljanje dijagnoze astme ili njezino isključivanje jer nije povišen u svih bolesnika s astmom, a može biti povišen u drugim stanjima koje karakterizira T2-upala dišnih putova (kao što je rinosinusitis s nosnom polipozom ili bez nje itd.). FeNO ne korelira direktno s razinom eozinofila u krvi i iskašljaju, iako je značajan marker eozinofilne upale u astmi. Navedena metoda je korisna u donošenju kliničke odluke u vezi s pojačanjem terapije u nekontroliranoj astmi, no njena korisnost u smanjenju terapije astme nije utvrđena (razina dokaza A).[2]

FeNO ima značajno mjesto u procjeni adherencije bolesnika s astmom, jer je visoki FeNO često posljedica neoptimalnog pridržavanja liječenja IGC-om, bilo namjerno ili nenamjerno (razina dokaza B).[3]

FeNO može biti prognostički čimbenik jer se pokazalo da su povišene vrijednosti FeNO-a dodatni rizični faktor za egzacerbaciju astme u simptomatskih odraslih bolesnika s alergijskom astmom koji uzimaju ICS (razina dokaza A)[4] (slika 1). Astma se prema stupnju težine definira kao blaga, umjereno teška ili teška astma. Blaga astma je ona koja zahtijeva liječenje u koraku 1, te je uz korištenje IGC-a dobro kontrolirana (nema dnevnih niti noćnih tegoba, nema ograničenja tjelesnih aktivnosti, nema potrebe za SABA-om više od jedanput tjedno, PEF ili FEV_1 su preko 80% od referentnih vrijednosti i nema egzacerbacija astme). Umjereno teška astma zahtijeva liječenje u koraku 2 i 3 da bi bila dobro kontrolirana, dok je teška astma



Slika 1. Algoritam za dijagnozu astme
Figure 1. Algorithm for the diagnosis of asthma

ona koja zahtjeva liječenje u koraku 4 i 5 da bi bila dobro kontrolirana ili usprkos tomu i dalje nije dobro kontrolirana.

4. Diferencijalna dijagnoza astme

Kašalj, piskanje, otežano disanje i stezanje u prsima simptomi su karakteristični za astmu, ali mogu biti i simptomi niza drugih bolesti koje zahvaćaju dišni ili druge organske sustave. Neke od ovih bolesti također mogu uzrokovati opstrukcijski poremećaj ventilacije utvrđen spirometrijom.[5]

Piskanje

Piskanje može nastati suženjem bilo kojeg dijela dišnog puta: od nosnica, preko ždrijela, grkljana, dušnika do bronha.

Stridor kao inspiracijski kontinuirani niskofrekventni zvuk koji potječe iz velikoga dišnog puta obično je lako razlikovati.

Piskanje u ekspiriju koje potječe iz velikoga dišnog puta (npr. u sindromu disfunkcije glasnica) često se čuje i bez stetoskopa, ali zvuči prigušeno pri auskultaciji bazalnog dijela prsišta. Međutim, ponekad se ovi zvukovi iz velikih dišnih putova mogu širiti kroz prsište, što otežava razlikovanje od astme. Opstrukcija larinksa, dušnika ili bronha koja zna oponašati astmu jer se čuje kao monofono piskanje ili stridor može biti uzrokovana tumorima, limfadenopatijom, vaskularnim anomalijama, postintubacijskom stenozom, stranim tijelom, granulomatozom s poliangiitisom, tuberkulozom bronha, sarkoidozom, paralizom glasnica ili ozljedom. Simptomi se minimalno, ako uopće, poboljšavaju inhalacijskim bronhodilatatorom. Konvencionalni radiogram prsnih organa obično je rijetko dijagnostičan. Krivulja protok-volumen u spirometriji ima obično karakterističan izgled: kod varijabilne opstrukcije ekstratorakalnog dijela dišnog puta zaravnjen inspiracijski dio krivulje, kod varijabilne opstrukcije intratorakalnog dijela traheje zaravnjen ekspiracijski dio krivulje, a kod fiksne opstrukcije dišnog puta zaravnjen i inspiracijski i ekspiracijski dio krivulje. Strukturne lezije se dokazuju kompjutoriziranom tomografijom (CT), a dinamički CT na kraju udaha i tijekom forsiranog izdaha koristan je u dijagnostici traheobronhomalacije i dinamičkog kolapsa dišnih putova. Zlatni standard za dijagnozu opstrukcije velikoga dišnog puta jest izravna vizualizacija putem bronhoskopije.

Lokalizirano, monofono piskanje uzrokovano npr. karcinomom pluća ili aspiracijom stranog tijela treba razlikovati od astme.

Piskanje je nerijetko simptom srčanog zatajenja jer bronhalnu opstrukciju mogu uzrokovati edem bronhalne sluznice, kompresija bronha edematoznim intersticijem, kompresija bronha distendiranim krvnim žilama i bronhalna hiperreaktivnost. Piskanje, zaduha i kašalj koji se pogoršavaju u naporu i noću mogu biti i simptomi srčanog zatajivanja.

Kronični suhi kašalj

Kronični suhi kašalj kao jedini simptom obično nije uzrokovan astmom, osim kad se radi o „kašljačkoj astmi" u kojoj su testovi plućne funkcije i radiogram prsnih organa normalni, ali su obično prisutni atopija, hiperreaktivnost i eozinofilna upala dišnih putova. Diferencijalno-dijagnostički u tom slučaju treba uzeti u obzir kronični rinitis, kronični rinosinusitis sa sindromom kašlja zbog bolesti gornjega dišnog puta, gastroezofagealnu refluksnu bolest (GERB), laringofaringealni refluks (LPR), sindrom postinfekcijskog kašlja, eozinofilni bronhitis, kašalj induciran inhibitorima enzima koji konvertira angiotenzin (ACE, engl. *angiotensin converting enzyme*), opstrukciju larinksa ili hripavac.

Eozinofilni bronhitis je obilježen kroničnim kašljem i eozinofilijom sputuma, ali s normalnom spirometrijom i bez bronhalne hiperreaktivnosti.

Kronični kašalj sa sluzavim iskašljavanjem u pušača cigareta (obično više od deset pušačkih godina) sugerira dijagnozu kroničnog bronhitisa. Ako je kronični bronhitis kombiniran s ograničenjem protoka zraka u dišnim putovima govorimo o kroničnoj opstruktivnoj plućnoj bolesti (KOPB) koja, doduše, može dobro odgovoriti na inhalacijsku terapiju za astmu.

Bronhiektazije s kroničnom ili recidivirajućom infekcijom dijele mnoge kliničke značajke s astmom, uključujući kroničnu upalu dišnih putova, bronhalnu opstrukciju i akutne egzacerbacije sa zaduhom i obilnim iskašljavanjem. Na bronhiektazije se posumnja na temelju kašlja sa sluzavo-gnojnim iskašljajem, rekurentnih respiracijskih infekcija, a ponekad i hemoptiza.

Dispneja

Dispneja može biti uzrokovana raznim entitetima. U diferencijalnoj dijagnozi astme najvažniji su: KOPB, srčano zatajivanje, plućna embolija, ali i pneumonija, intersticijske bolesti pluća i plućna hipertenzija. Pretilost također može uzrokovati obrazac dispneje koji oponaša astmu, ali i pridonijeti težini dispneje u bolesnika s astmom.

U bolesnika sa simptomima karakterističnim za astmu diferencijalna dijagnoza ovisi o dobi, što je prikazano u tablici 1.

Alternativne dijagnoze s opstrukcijskim poremećajem ventilacije na spirometriji

KOPB može oponašati astmu kod odraslih. U KOPB-u je zaduha obično trajna, progresivna, pogoršava se u naporu i tijekom respiracijskog infekta i obično je praćena kroničnim kašljem i/ili iskašljavanjem u bolesnika s anamnezom pušenja (npr. >20 pušačkih godina). U KOPB-u nije rijetka reverzibilnost bronhoopstrukcije koja se može uz terapiju smanjiti, ali općenito je poboljšanje spirometrijskog nalaza manje izraženo nego u astmi i ne postižu se normalne vrijednosti. S druge strane, reverzibilnost bronhoopstrukcije u astmi može se izgubiti u teškim akutnim egzacerbacijama, virusnim infekcijama, dugotrajnoj teškoj astmi, nakon nedavne upotrebe inhalacijskih $ß_2$-agonista i između simptomatskih razdoblja. Diferencijalna dijagnoza prema astmi osobito je otežana kod istovremenog postojanja astme i KOPB-a (ranije nazivano ACO, engl. *asthma–COPD overlap*) s trajnim ograničenjem protoka zraka u dišnim putovima koje može biti djelomično reverzibilno u bolesnika sa značajkama astme (obično astma u obitelji i djetinjstvu, atopija i velika varijabilnost bronhoopstrukcije) i KOPB-a (anamneza pušenja cigareta i ireverzibilna bronhoopstrukcija).[6]

Tablica 1. Diferencijalna dijagnoza astme
Table 1. Differential diagnosis of asthma

Dob / Age	Simptomi / Symptoms	Dijagnoza / Diagnosis
<40 godina /<40 years	Kihanje, svrbež nosa, začepljen nos / Sneezing, itchy nose, stuffy nose	Sindrom kašlja zbog bolesti gornjega dišnog puta / Upper airway cough syndrome
	Zaduha, stridor / Dyspnea, stridor	Opstrukcija larinksa, npr. disfunkcija glasnica / Laryngeal obstruction, e.g. vocal cord dysfunction
	Omaglica, parestezije, uzdisanje / Dizziness, paresthesias, sighing	Hiperventilacija, disfunkcionalno disanje, panika / Hyperventilation, dysfunctional breathing, panic attack
	Produktivan kašalj, hemoptize, recidivirajuće infekcije / Productive cough, hemoptysis, recurrent infections	Bronhiektazije / Bronchiectasis
	Obilno sluzavo iskašljavanje / Profuse mucous expectoration	Cistična fibroza / Cystic fibrosis
	Srčani šum / Heart murmur	Kongenitalna srčana bolest / Congenital heart disease
	Emfizem u mlađih od 45 godina / Emphysema in people younger than 45 years	Deficit α_1-antitripsina / α1-antitrypsin deficiency
	Nagli nastup kašlja i zaduhe / Cough and dyspnea of sudden onset	Inhalacija stranog tijela / Foreign body inhalation
≥40 godina / ≥40 years	Zaduha, stridor / Dyspnea, stridor	Opstrukcija larinksa / Laryngeal obstruction
	Omaglica, parestezije, uzdisanje / Dizziness, paresthesias, sighing	Hiperventilacija, disfunkcionalno disanje / Hyperventilation, dysfunctional breathing
	Kašalj, iskašljavanje, zaduha u naporu, pušenje, izloženost zagađenju iz okoliša / Coughing, expectoration, dyspnea on exertion, smoking, exposure to environmental pollution	KOPB / COPD
	Produktivan kašalj, hemoptize, recidivirajuće infekcije / Productive cough, hemoptysis, recurrent infections	Bronhiektazije / Bronchiectasis
	Zaduha u naporu, noćni simptomi, otok nogu / Dyspnea on exertion, night symptoms, leg swelling	Srčano zatajenje / Heart failure
	Terapija inhibitorom ACE / Treatment with ACE inhibitor	Nuspojava lijeka / Side effect of a drug
	Zaduha u naporu, suhi kašalj, batićasti prsti / Dyspnea on exertion, drycough, finger clubbing	Intersticijska bolest pluća / Interstitial lung disease
	Nagli nastup zaduhe uz bol u prsima ili hemoptize / Sudden onset of dyspnea with chest pain or hemoptysis	Plućna embolija / Pulmonary embolism
	Zaduha bez odgovora na bronhodilatatore / Dyspnea unresponsive to bronchodilators	Opstrukcija središnjega dišnog puta / Central airway obstruction
Sve dobi / Any age	Kronični kašalj, hemoptize, zaduha, umor, vrućica, preznojavanje, gubitak apetita i tjelesne mase / Chronic cough, hemoptysis, dyspnea, fatigue, fever, sweating, loss of appetite and body mass	Tuberkuloza / Tuberculosis

5. Farmakološko liječenje astme

Dugoročni ciljevi liječenja astme jesu postizanje kontrole simptoma i smanjenje rizika u budućnosti.[5] Rizici od neodgovarajućeg liječenja astme odnose se na smrtnost od astme, akutna pogoršanja astme ili egzacerbacije, razvoj trajnog oštećenja plućne funkcije s remodeliranjem dišnih putova i neželjene učinke, tj. nuspojave lijekova. Cilj je postizanje dobre kontrole bolesti, jer je dobra kontrola povezana s boljom kvalitetom života, boljom plućnom funkcijom, smanjenjem rizika od pogoršanja astme, smanjenjem hitnih intervencija i/ili hospitalizacija i konačno smanjenjem smrtnosti. Tu kontrolu potrebno je postići najmanjim dozama lijekova. Za postizanje ovog cilja može se odabrati nekoliko strategija liječenja, koje se trebaju raspraviti s bolesnikom, upoznati ga s prednostima i manama svake od njih te, u skladu s bolesnikovim potrebama i ciljevima liječenja, odabrati personalizirani najbolji terapijski pristup.

Lijekovi za liječenje astme dijele se u četiri skupine:

Lijekovi za kontrolu bolesti, temeljni protuupalni lijekovi

IGC smanjuju upalu u dišnim putovima, postižu kontrolu simptoma i smanjuju buduće rizike te se zbog toga IGC sami ili u kombinaciji s drugim lijekovima

nalaze u svim opcijama liječenja astme. U bolesnika u kojih se kontrola bolesti ne može postići samo s IGC-om primjenjuju se *IGC u kombinaciji s LABA-om* u jednom inhaleru ili IGC s ß$_2$-agonistima brzog i produljenog djelovanja (*FABA*, engl. *fast-acting ß$_2$-agonists*).

Lijekovi za brzo olakšavanje tegoba

SABA i *FABA* se koriste u slučaju pojave tegoba (prema potrebi) ili prije predviđenog napora kod astme izazvane naporom. Nedovoljno uzimanje lijekova za kontrolu bolesti uz povećanu uporabu SABA po potrebi dovodi do povećane upale u dišnim putovima, povećane bronhalne hiperreaktivnosti, smanjenoga bronhodilatacijskog odgovora te općenito povećanog rizika morbiditeta i mortaliteta. Zbog toga se danas preporučuje istodobna primjena IGC-a uz svaki udah bronhodilatatora brzog djelovanja po potrebi, bilo SABA ili FABA. Kombinacija IGC/FABA po konceptu MART-a (MART, engl. *maintenance and reliever therapy*), iste terapije za održavanje i olakšavanje u astmi, ima prednost što se u istom inhaleru nalaze oba lijeka. Svaki put kada se pojave tegobe astme, uz lijek za olakšavanje udahne se i temeljni lijek (IGC), čime se smanjuje upala koja je prouzročila tegobe (razina dokaza A).[7] Taj pristup je moguć samo u bolesnika koji uzimaju i inače IGC/FABA-u kao temeljnu terapiju. U ostalih bolesnika na IGC ili IGC/LABA dodaje se SABA po potrebi, poželjno uz dodatni udah IGC-a. Temeljnu terapiju treba prilagoditi kako bi potreba za uzimanjem lijekova za olakšavanje tegoba bila što manja. Smanjenje potrebe ili potpuna eliminacija uporabe lijekova za brzo olakšanje tegoba cilj su liječenja svakog bolesnika s astmom.

Dodatni lijekovi za liječenje astme koji se u pojedinih bolesnika dodaju uz postojeću temeljnu terapiju

Antagonisti leukotrijenskih receptora (LTRA, engl. *leukotriene receptor antagonists*) mogu u određenog broja bolesnika poboljšati protuupalni učinak kada se primjene uz IGC. Njihov učinak je izraženiji u bolesnika s pridruženim alergijskim rinitisom i aspirinskom astmom. Ako nakon šest mjeseci primjene nema pozitivnog učinka ne preporučuje se nastavljati njihovu primjenu, ali kontrolu astme treba detaljno procijeniti. Pri odluci o uvođenju LTRA u terapiju treba uzeti u obzir potencijalni rizik od njihova negativnog učinka na psihu pojedinih bolesnika, osobito u onih s preegzistentnim psihijatrijskim bolestima (razina dokaza B) i ostalih nuspojava, poput eozinofilne granulomatoze s poliangiitisom (EGPA) (razina dokaza B).[8,9]

Antagonisti muskarinskih receptora dugog djelovanja (LAMA, engl. *long-acting muscarinic antagonists*) mogu se dodati u odvojenom inhaleru (tiotropij u inhaleru s finom maglicom (SMI, engl. *soft mist inhaler*) ili kao trojna terapija (IGC/LABA/LAMA) u bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani primjenom IGC/LABA u srednjim ili visokim dozama, a skloni su egzacerbacijama astme (razina dokaza A).[10]

Teofilin u niskim dozama i pripravcima sa sporim otpuštanjem lijeka može u nekih bolesnika poboljšati kontrolu astme kada se primijeni uz temeljnu terapiju IGC-om u srednjim ili visokim dozama, s ostalim lijekovima za liječenje astme ili bez njih.

Dodatna terapija teške astme uz preporuku specijalista

Azitromicin 250 ili 500 mg tri puta tjedno tijekom šest mjeseci do godinu dana može smanjiti učestalost egzacerbacija astme, s obzirom na imunomodulacijsko djelovanje azitromicina. Prije primjene provjeriti sputum na atipične mikobakterije, učiniti EKG (paziti na produljeni QTc i provjeriti nakon mjesec dana liječenja).

Biološka terapija (anti-IgE, anti-IL-5/5R, anti-IL-4/IL-13, anti-TSLP) samo na preporuku specijalista (poglavlje 7).

Niske doze peroralnih glukokortikoida u dozi <5 mg ekvivalenta prednizona mogu dovesti do poboljšanja kontrole astme. Njihova primjena je opravdana samo nakon temeljite provjere suradljivosti bolesnika, tehnike inhalacije i iscrpljivanja svih ostalih terapijskih opcija, uključivo i procjenu mogućnosti liječenja biološkom terapijom.

Stupnjevit pristup liječenju astme

Liječenje astme provodi se u ciklusima kontrole i prilagodbe liječenja prema rezultatima kontrolne obrade (poglavlje 6). U tablici 2 grupirane su terapijske opcije u koracima prema intenzitetu primijenjene terapije. U slučaju nedovoljne kontrole potrebno je povećati intenzitet liječenja, dok se uz dobru kontrolu preporučuje pokušati smanjiti intenzitet liječenja.

Inhalacijska primjena lijekova povezana je s brojnim problemima u vidu svjesne i nesvjesne nesuradljivosti bolesnika. Bolesnici ponekad svjesno ne uzimaju terapiju kako je preporučeno (odbijanje prihvaćanja svoje dijagnoze, nepovjerenje itd.) ili nesvjesno ne uzimaju lijekove (zaboravljivost ili lijek zbog neadekvatne tehnike inhalacije nije dospio dovoljno duboko u pluća, na mjesto gdje treba djelovati). Stoga je prije odluke o intenziviranju terapije ili promjene lijekova potrebno provjeravati suradljivost bolesnika (adherenciju) i tehničku osposobljenost za uzimanje inhalacijske terapije. Najbolje je pri svakoj kontroli zamoliti bolesnika da samostalno (bez liječničkih uputa) uzme jednu dozu lijeka kao što to inače čini, kako bismo vidjeli bolesnikovu tehniku inhalacije. Promjenom tipa inhalera prema osobinama bolesnika i procjeni sposobnosti inhalacije može se postići veći terapijski uči-

Tablica 2. Primjena lijekova za liječenje astme prema stupnjevima intenziteta liječenja
Table 2. Usage of asthma therapy according to the intensity of treatment

	Korak 1 (inicijalna th) / Step 1 (Initial therapy)	**Korak 2 / Step 2**	**Korak 3 / Step 3**	**Korak 4 / Step 4**	**Korak 5 / Step 5**
Temeljna terapija (ravnopravne opcije, izbor prema osobinama bolesnika) / Controller medication (Equal options, choice according to the patient characteristics)				IGC srednje doze / medium dose /FABA +tiotropij / tiotropium	IGC visoke doze / high dose /LABA + tiotropij / tiotropium
		IGC niske doze / low dose /FABA (MART)	IGC srednje doze / FABA (MART)	IGC srednje doze / medium dose /LABA +tiotropij / tiotropium	IGC visoke doze / high dose /FABA + tiotropij / tiotropium
		IGC niske doze / low dose/LABA	IGC srednje doze / medium dose /LABA	IGC/LABA/LAMA	IGC/LABA/LAMA
	IGC niske doze / low dose	IGC srednje doze / medium dose	IGC visoke doze / high dose	IGC/FABA/LAMA	IGC/FABA/LAMA
Dodatna terapija / Additional treatment	± LTRA	± LTRA	± LTRA	± LTRA ± teofilin / teophyllinum	**± BIOLOŠKA TERAPIJA / Biological therapy** ± LTRA ± teofilin / teophyllinum ± azitromicin / azithromycin ± OGC
Olakšivač / Reliever	SABA (± IGC)	SABA (± IGC) FABA/IGC (MART)	SABA (± IGC) FABA/IGC (MART)	SABA (± IGC) SAMA/SABA FABA/IGC (MART)	SABA (± IGC) SABA/SAMA FABA/IGC (MART)

Polja svjetlije boje su u domeni LOM-a, a bolesnike koji zahtijevaju liječenje iz koraka 4 i 5 preporučujemo uputiti specijalistu.
/ Lighter colored fields are patients for GP treatment. Patients in steps 4 and 5 should be referred to specialist

nak nego zamjenom vrste lijeka ili intenziviranjem terapije. Prije dodavanja novog lijeka u liječenju astme, osim provjere tehnike inhalacije lijeka, treba smanjiti izloženost okidačima astme (engl. *trigger*) te provjeriti postoje li komorbiditeti koji pogoršavaju astmu, kao što su alergijske bolesti (npr. rinitis, nosna polipoza) ili druge bolesti ili psihička stanja koja također treba liječiti.[11]

Korak 1. Posljednja inačica GINA-e preporučuje primjenu IGC/FABA po potrebi u blažim stupnjevima astme s ciljem bolje suradljivosti i sprječavanja težih egzacerbacija astme (razina dokaza A).[12] Naime, dokazano je da i bolesnici s urednom plućnom funkcijom, koji se vode kao blaži oblici astme, mogu razviti teške egzacerbacije astme. Niti mortalitet u akutnim pogoršanjima astme nije zanemariv, jer godišnje u svijetu umire više od 400.000 ljudi, većina od njih prije no što je stigla do medicinske pomoći. Često dugotrajno korištenje olakšivača SABA-e u visokim dozama pri gubitku kontrole astme u bolesnika vodi do pogoršanja eozinofilne inflamacije bronha te veće bronhalne hiperreaktivnosti, ako se SABA ne uzme istodobno s temeljnim protuupalnim lijekom IGC-om. Upravo zbog toga je 2019. godine promijenjena strategija pristupa pogoršanjima astme te se savjetuje da u slučaju pojave tegoba astme bolesnik uzme bronhodilatator istodobno s IGC-om, bilo da se radi o IGC/FABA-i u istom inhaleru ili SABA-i u posebnom inhaleru s IGC-om u odvojenom inhaleru. U službenim uputama o lijeku nije predviđena uporaba kombinacije IGC /FABA-e u blažim stupnjevima astme i oni se primjenjuju tek ako se s IGC-om nije uspjela postići kontrola bolesti.

Liječenje astme se započinje primjenom IGC-a u maloj dozi (tablica 2). Bolesnici koji su prvi put došli k liječniku u egzacerbaciji ili neposredno nakon egzacerbacije astme liječe se prema preporukama za liječenje egzacerbacija (poglavlje 8), uz istodobno započinjanje temeljne terapije IGC-om. Težina astme se ne određuje prema stupnju tegoba u pogoršanjima, već prema intenzitetu terapije koja je potrebna za postizanje kontrole bolesti. U oko 70% bolesnika ta se kontrola može postići primjenom IGC-a, a prema sažetcima svojstava lijeka za kombinirane pripravke (IGC/LABA, IGC/FABA) oni su indicirani tek ukoliko se monoterapijom IGC-om ne uspije postići kontrola bolesti. Zbog

Tablica 3. Definicija niskih, srednjih i visokih doza pojedinih IGC-a
Table 3. Definition of low, medium and high doses of different IGC

ICS	Formulacija / Formulation	Niske doze / Low dose (μg)	Srednje doze / Medium dose (μg)	Visoke doze / High dose (μg)
Beklometazon-dipropionat / Beclomethasone-dipropionate	Standard	200–500	500–1000	>1000
Beklometazon-dipropionat / Beclomethasone-dipropionate	Fine čestice / Fine particles	100–200	200–400	>400
Budezonid / Budesonide	Standard	200–400	400–800	>800
Ciklezonid / Ciclesonide	Fine čestice / Fine particles	80–160	160–320	>320
Flutikazon-furoat / Fluticasone-furoate	Standard	100	–	200
Flutikazon-propionat / Fluticasone-propionate	Standard	100–250	250–500	>500
Mometazon-furoat / Momethasone-furoate	Standard	200	400	>400

toga se nismo odlučili na preporuku započinjanja liječenja astme kombinacijom IGC/FABA po potrebi.

Za olakšanje tegoba u ovom stupnju preporučuje se primjena SABA-e po potrebi, uz preporuku da se uz svaki dodatni udah SABA-e uzme i dodatni udah IGC-a kako bi se postigla bolja kontrola upale. Uobičajena maksimalna doza SABA-e, ako je to salbutamol sa 100 μg po udahu, jest 8 udaha u 24 sata. Ako je uz navedenu dozu dodatnog bronhodilatatora bolesnik i dalje dispnoičan, treba izmjeriti PEF i postupiti prema ranije izrađenoj OPLA-i, ovisno o rezultatima mjerenja, ili se treba obratiti liječniku, jer je potrebna dodatna terapija astme.

Ako se IGC-om ne uspije postići kontrola, prije prelaska u drugi korak preporučuje se razmotriti dodatak LTRA (detalji u opisu LTRA).

Korak 2. Ako se u bolesnika ne uspije postići kontrola bolesti lijekovima iz koraka 1 (uz primjerenu suradljivost i adekvatnu tehniku inhalacije) indicirano je primijeniti lijekove iz koraka 2. Tu su navedene tri ravnopravne terapijske opcije sukladnog učinka (tablica 3), a u odabiru liječenja u pojedinog bolesnika preporučuje se uzeti u obzir bitne karakteristike bolesnika, osobitosti same astme (fenotip astme), pridružene bolesti i stavove samog bolesnika, kao i iskustvo s dosadašnjim liječenjem astme.

Intenziviranje na srednje doze IGC-a (tablica 3) preporučuje se u suradljivih bolesnika, osobito ako postoji povećana mogućnost neželjenih učinaka β_2-agonista (srčane bolesti, bolesti štitnjače, sklonost aritmijama).

Dodatak FABA-e niskim dozama IGC-a: omogućuje primjenu lijekova po principu MART. Ovaj princip je zasnovan na uzimanju FABA-e u kombinaciji s IGC-om kao temeljne terapije i u pogoršanjima bolesti. Na taj način smanjuje se rizik nesuradljivosti s inhalacijskom terapijom koja dovodi do nedovoljnog uzimanja IGC-a i prekomjernog uzimanja SABA-e. Naime, bolesnici ne osjećaju brzo poboljšanje kada udahnu IGC, a vrlo dobro osjete poboljšanje kada udahnu SABA-u, što može dovesti do pogrešnog zaključka i uvjerenja bolesnika da je upravo SABA najvažniji lijek u liječenju astme. S manjom dozom IGC-a postiže se prevencija egzacerbacija i smanjuje rizik prekomjerne uporabe SABA-e po potrebi, a smanjuje se i rizik nuspojava. Ova opcija se preporučuje posebno bolesnicima koji su skloni smanjivanju terapije kada se dobro osjećaju i onima koji imaju značajnu varijabilnost bolesti, zbog čega povremeno uzimaju veće količine lijekova za brzo olakšanje tegoba. Pristup MART ne preporučuje se bolesnicima koji ne osjete tegobe na vrijeme (engl. *poor perceiver*) pa ne povećavaju učestalost uzimanja lijekova za olakšanje tegoba prije nego što dođe do teškog pogoršanja astme. MART se također ne preporučuje onima koji ne žele imati nikakve tegobe astme, ili koji su disciplinirani i žele redovito uzimati preporučenu terapiju, kao niti onima koji nisu skloni samostalnom odlučivanju kada treba pojačati terapiju.

Dodatak LABA-e niskim dozama IGC-a preporučuje se u bolesnika koji se ne osjećaju sigurnim u samostalnom određivanju terapije i u onih koji preferiraju potpunu kontrolu bolesti redovitim uzimanjem lijekova te nisu skloni prekomjernom uzimanju lijekova za brzo olakšanje tegoba. Također, dobro kontroliranim bolesnicima koji već uzimaju ovu terapiju nije indicirana izmjena načina liječenja.

Za brzo olakšanje tegoba kod 2. točke (MART) koristi se isti pripravak (IGC/FABA) koji se koristi i u te-

meljnom liječenju, dok se kod 1. i 3. izbora kao lijek za olakšavanje tegoba koristi SABA. U bolesnika u kojih češće dolazi do pogoršanja kada učestalije uzimaju SABA-u po potrebi, a iz nekog razloga nisu kandidati za pristup MART-u, može se preporučiti uzimanje dodatnog udaha IGC-a uz svaki udah SABA-e.

Ako već do sada nije isproban učinak LTRA, može se prije odluke o intenziviranju liječenja provesti probna terapija dodatkom LTRA (kao u koraku 1).

Korak 3. U ovom stupnju, ovisno o liječenju primijenjenom u koraku 2, preporučuje se intenziviranje doze IGC-a na srednju dozu uz FABA-u (po pristupu MART) ili LABA-u. Kao treća opcija, u pojedinih bolesnika u kojih postoji kontraindikacija za primjenu β_2-agonista, može se pokušati liječenje visokim dozama IGC-a.

Primjena lijekova za brzo olakšanje tegoba i LTRA sukladna je preporuci u koraku 2.

Korak 4. U ovom stupnju preporučuje se primjena srednjih doza IGC-a uz LABA-u ili FABA-u (u ovom slučaju nije indiciran pristup MART, osim iznimno) uz dodatak tiotropija u odvojenom inhaleru. Alternativa je primjena trojne terapije u jednom inhaleru (IGC/LABA/LAMA ili IGC/FABA/LAMA) u kojima se nalaze srednje doze IGC-a (prvi pripravci već su odobreni u EU).

U ovom koraku za brzo olakšanje tegoba preporučuje se SABA, ponekad putem komorice za inhaliranje (uz moguću preporuku dodavanja IGC-a pri svakoj potrebi za SABA-om) ili kombinacija SABA/SAMA putem nebulizatora, također uz moguću kombinaciju s IGC-om u respulama za nebulizaciju.

Uputa za LTRA ista je kao i u prethodnom koraku, a može se još pokušati i primjena teofilina u pripravku sa sporim oslobađanjem lijeka.

Korak 5. Tu se nalaze najteži bolesnici u kojih se astma nije mogla kontrolirati kombinacijom lijekova iz prethodnih koraka. U ovom slučaju potrebno je u prvom redu procijeniti mogućnost primjene biološkog liječenja (poglavlje 7) teške astme. Ako to nije moguće zbog fenotipa astme, potrebno je primijeniti visoke doze IGC-a uz LABA-u ili FABA-u i tiotropij u odvojenom inhaleru ili kao trojna terapija u jednom inhaleru, uz visoke doze IGC-a.

Lijekovi za olakšanje tegoba primjenjuju se kao i u koraku 4, što vrijedi i za LTRA i teofilin.

U bolesnika s učestalim egzacerbacijama unatoč ovakvoj terapiji, a koji su nepušači ili bivši pušači, može se pokušati imunomodulatorna primjena azitromicina prema naputcima navedenim prije u tekstu.

Kao posljednja opcija preporučuje se primjena oralnih kortikosteroida u pogoršanjima ili kao trajna terapija. Iako se preporučuje koristiti najniže doze steroida koje postižu kontrolu bolesti, ovakvo liječenje je povezano sa značajnim nuspojavama u dugoročnoj terapiji te je potrebno redovito provjeravanje pojave potencijalnih nuspojava: minimalno redovito mjerenje arterijskog tlaka (rizik nastanka arterijske hipertenzije), provjera glukoze u krvi i HbA1c (rizik nastanka šećerne bolesti), denzitometrija kostiju (rizik osteoporoze) i pregled oftalmologa (rizik nastanka katarakte i/ili glaukoma), mjerenje bazalnoga jutarnjeg kortizola u plazmi (rizik adrenalne insuficijencije) i na kraju jednostavno praćenje promjena tjelesne težine kao znaka općeg zdravlja i ravnoteže (razina dokaza B).[13]

Zbog navedenog svakako se preporučuje u takvih bolesnika redovito provjeravati postojanje novih terapijskih opcija (veći broj novih bioloških lijekova u razvoju) u dogovoru sa specijalistom i multidisciplinarnim timom za tešku astmu. Potrebno je inzistirati na vježbanju inhalacijske tehnike i razmotriti izmjenu tipa inhalera ili oblika lijeka (zamjena inhalera sa suhim prahom inhalerom s odmjerenom dozom i stlačenim plinom ± komoricom za udisanje, te zamjena standardne formulacije lijekova formulacijom s visokim udjelom finih čestica). Iako je u svih bolesnika s astmom važno nepušenje, održanje idealne tjelesne mase, tjelovježba i smanjenje anksioznosti, u bolesnika s teškom astmom pridržavanje i primjena nefarmakoloških mjera od esencijalnog je i vitalnog značaja.

6. Kontrola astme

Procjena stupnja kontrole bolesti zasniva se na praćenju simptoma astme i čimbenika rizika za pogoršanja u budućnosti. Procjena stupnja kontrole simptoma astme provodi se prema učestalosti pojedinih tegoba i značajki povezanih s astmom. Za tu procjenu najčešće se koristi standardizirani test za kontrolu astme (ACT, engl. *asthma control test*) kod kojega rezultat od 20 – 25 bodova čini dobru kontrolu bolesti, dok vrijednosti od 19 i manje bodova predstavljaju nekontroliranu astmu.

Procjena čimbenika rizika za pogoršanje sastoji se od praćenja plućne funkcije, pridruženih bolesti i izloženosti štetnim čimbenicima iz okoliša. U praćenju plućne funkcije najbitnije je praćenje FEV_1. Preporučuje se izmjeriti plućnu funkciju prije početka liječenja, nakon tri mjeseca liječenja i potom periodički ovisno o nalazu plućne funkcije (učestalije kod lošije plućne funkcije ili zamijećenog pada plućne funkcije tijekom vremena). Od pridruženih bolesti osobito treba posvetiti pozornost pretilosti, kroničnom rinosinusitisu, GERB-u, alergiji na hranu, psihološkom statusu i eventualnoj anksioznosti, kao i drugim bolestima i stanjima koja mogu utjecati na tijek liječenja i prognozu astme. Postupak u trudnoći kao pridruženom stanju opisan je u poglavlju 11.

Pri svakoj kontroli potrebno je provjeriti izloženost bolesnika duhanskom dimu ili produktima izgaranja e-cigareta ili drugim načinima korištenja duhanskih

proizvoda, zagađenom zraku ili alergenima iz okoliša, u kući ili na radnom mjestu, a u cilju smanjenja utjecaja navedenih čimbenika na kontrolu astme. Također svaki put treba provjeriti adherenciju, kao i tehniku inhalacije propisanih lijekova, i to ne samo pitati kako bolesnik uzima lijek, nego gledati ga, također ne samo reći kako se izvodi točna tehnika inhalacije lijeka, nego i pokazati. Potrebno je voditi brigu o nuspojavama lijekova, zbog čega treba pronaći najniže doze lijekova koje održavaju dobru kontrolu astme. Uvijek treba poticati primjenu nefarmakoloških mjera. Na kraju, sve to treba biti u skladu s bolesnikovim odabirima i s ciljem boljeg zadovoljstva liječenjem i bolje kvalitete života.

Osobni plan liječenja astme (OPLA)

Osposobljavanje bolesnika za aktivno sudjelovanje u liječenju astme izuzetno je važan korak u prevenciji egzacerbacija i drugih neželjenih ishoda astme.[5] Bolesnike s astmom potrebno je educirati u pogledu redovitoga i pravilnoga protuupalnog liječenja, pravilne inhalacijske tehnike, pravilnog manevra i postupka mjerenja PEF-a pomoću uređaja za mjerenje PEF-a. Potrebno je prepoznati i izbjegavati okidače (engl. *trigger*) pogoršanja astme i pravilno zbrinjavati pridružene bolesti (komorbiditete). Za postizanje dobre kontrole astme vrlo su važne vještine samopomoći koje uključuju prepoznavanje situacija pogoršanja koja zahtijevaju intenziviranje lijekova te prepoznavanje situacija u kojima je nužno zatražiti liječničku pomoć. Aktivno sudjelovanje bolesnika u liječenju astme (engl. *self management*) omogućuje OPLA koji trebaju zajednički napraviti liječnik i bolesnik prema individualnim osobitostima bolesnikove astme.

OPLA treba sadržavati popis osobnih simptoma i okidače astme, najbolju osobnu vrijednost PEF-a te izračun apsolutnih vrijednosti PEF-a koje čine 80% i 60% od bolesnikove najbolje osobne vrijednosti PEF-a. Također bolesnik treba imati detaljne upute koje treba slijediti u situacijama pogoršanja simptoma odnosno gubitka kontrole astme (razina dokaza B).[5,14] Bolesnici trebaju prepoznati rana pogoršanja simptoma i/ili ograničenja uobičajenih dnevnih aktivnosti te znati što ih pokreće, a to se najbolje postiže vođenjem dnevnika tegoba. Mjerenje PEF-a pomoću uređaja za mjerenje PEF-a predstavlja jednostavan način procjene stanja u dišnim putovima koji je primjenjiv u svakom trenutku i na svakom mjestu.

Najbolji osobni PEF jest najviša izmjerena vrijednost PEF-a u stabilnoj bolesti tijekom kontinuiranoga svakodnevnog mjerenja u razdoblju od najmanje dva tjedna.[5,14]

Za mjerenje PEF-a bolesnik mora potpuno udahnuti te brzo i snažno izdahnuti u uređaj s ciljem da pomakne pokazivač na skali najdalje moguće. Svako mjerenje ponavlja se tri puta, a bilježi se najbolja od tri vrijednosti[15] (tablica 4). Na osobnom uređaju za mjerenje PEF-a treba graničnicima označiti vrijednosti koje označavaju 80% i 60% od najbolje osobne vrijednosti PEF-a (slika 2). To je korisno kako bi bolesnik u svakom trenutku, a osobito u vrijeme pogoršanja simptoma, mogao provjeriti je li njegov PEF smanjen te je li to pogoršanje u rasponu od 80 – 60% ili ispod 60% od njegove najbolje osobne vrijednosti PEF-a. OPLA bolesnicima olakšava razumijevanje težine i ozbiljnosti pogoršanja astme kroz tzv. „zone kontrole astme“ koje su označene bojama prometnih svjetala. Ovisno o pogoršanju simptoma astme i vrijednosti PEF-a u određenoj zoni dane su detaljne upute o postupanju, potrebi prilagođavanja lijekova i/ili pravovremenom traženju liječničke pomoći (tablica 5). Pogoršanje PEF-a koje traje dva dana pored primjene lijekova za brzo olakšavanje tegoba zahtijeva i druge intervencije koje trebaju jasno pisati u OPLA-i.

U situacijama kada bolesnici imaju pogoršanje simptoma, a izmjereni PEF je ispod 80%, ali iznad 60%, nalaze se u tzv. žutoj zoni koja označava gubitak kontrole astme koji nije kritičan (tablica 5). Ovo stanje, uz uporabu propisanog lijeka za brzo olakšavanje tegoba, iziskuje kratkotrajno intenziviranje temeljnoga protuupalnog lijeka tijekom jednog do dva tjedna s ciljem ponovne uspostave kontrole astme, a način intenziviranja ovisi o tipu temeljnoga protuupalnog lijeka. Bolesnici koji u redovnoj terapiji imaju IGC

Tablica 4. Upute bolesnicima za postupak mjerenja PEF-a
Table 4. Instructions to patients for the procedure of measuring PEF with a peak flow meter

Korak 1: postaviti „pokazivač“ na poziciju 0 / Step 1: set the “pointer” to position 0
Korak 2: bolesnik stoji ili sjedi uspravno (pogled prema naprijed) / Step 2: the patient stands or sits upright (looking forward)
Korak 3: isprazniti pluća (izdahnuti koliko je god moguće) / Step 3: exhale as much as possible (empty the lungs)
Korak 4: udahnuti duboko i potpuno zrak iz prostorije / Step 4: inhale deeply and completely the air from the room
Korak 5: obujmiti usnik usnicama (između zuba, stisnuti usnice, paziti da jezik ne zatvara usnik) / Step 5: place the mouthpiece in the mouth and form tight seal with the lips (make sure that the tongue does not closes the mouthpiece)
Korak 6: brzo i najsnažnije moguće ispuhati zrak iz pluća kroz uređaj (PEF metar) / Step 6: blow air out of the lungs quickly and as forcefully as possible through the device
Korak 7: pogledati mjerač i vrijednost koju pokazuje „pokazivač“ na skali / Step 7: look at the meter and the value shown by the “pointer” on the scale
Korak 8: ponoviti mjerenje tri puta i zabilježiti najbolju vrijednost / Step 8: repeat the measurement 3 times and record the best value



Najbolja osobna vrijednost, npr. 500 ml, označena je crvenim pokazivačem. Postavljanje graničnika na 80% i 60% vrijednosti najboljega osobnog PEF-a. Primjeri izračuna 80% i 60% od vrijednosti najboljega osobnog PEF-a (500 L/min) iznose 400 L/min i 300 L/min. / Personal best value e.g. 500 L/min is marked with a red pointer. Setting the cutoff at 80% and 60% of the personal best PEF value. Calculation examples for 80% and 60% of the best personal PEF value (500 L/min) are 400 L/min and 300 L/min.

Slika 2. Mjerač ekspiracijskoga vršnog protoka (PEF metar)

Figure 2. Peak flow meter

/FABA-u po pristupu MART uzimaju dodatne udahe po uputi, do maksimalnoga dopuštenog broja udaha dnevno prema uputama o lijeku. Ako je temeljni protuupalni lijek IGC kao monoterapija, uputa je da se doza lijeka u odraslih bolesnika poveća četverostruko (4 x) tijekom dva tjedna. Ako je temeljni lijek IGC /LABA (LABA koja nije formoterol), potreban je prelazak na isti kombinacijski lijek s višom dozom i uzimanje SABA-e po potrebi, najviše 8 udaha tijekom 24 sata.[5] U određenim situacijama postoji mogućnost da se uz IGC/LABA dodatno uvede monoterapija IGC-om (redovito ili uz svaku uporabu lijeka za brzo olakšavanje tegoba).

U situaciji teškog pogoršanja simptoma astme i ograničenja svakodnevnih aktivnosti i/ili neuspjeha intervencija učinjenih tijekom pogoršanja u „žutoj zoni" te pada PEF-a ispod 60% od najbolje osobne vrijednosti – bolesnik se nalazi u „crvenoj zoni", odnosno smatra se da je gubitak kontrole astme kritičan. U ovom stupnju pogoršanja bolesnik treba zatražiti pomoć svog liječnika ili se javiti u hitnu službu. Prije toga, preporuka za odrasle bolesnike jest da odmah započnu liječenje s prednizonom ili prednizolonom 40 – 50 mg u jednoj jutarnjoj dozi u trajanju od 5 – 7 dana. Osobito je važno potražiti medicinsku pomoć promptno ako se pogoršanje astme događa naglo.

Tablica 5. Osobni plan liječenja astme (OPLA): zone kontrole i upute za postupanje bolesnicima

Table 5. Asthma action plan: zones of control and instructions for patients

Ime i prezime: / Name and surname: Najbolji osobni PEF (L/min): /Personal best PEF (L/min):
ASTMA JE KONTROLIRANA! / ASTHMA IS UNDER CONTROL! • **ne pojavljuju se tegobe kašlja, piskanja, stezanja u prsima ili otežanog disanja niti danju niti noću i ne postoje bilo kakva ograničenja u dnevnim aktivnostima** (*unijeti individualne karakteristike astme bolesnika i moguće razloge pogoršanja*) **/ there are no complaints of coughing, wheezing, chest tightness or difficulty breathing either during the day or at night and there are no restrictions in daily activities** (*enter the individual characteristics of the patient's asthma and possible reasons for worsening*). • **vrijednost PEF-a iznosi ≥80% najbolje osobne vrijednosti** = _____ L/min (*unijeti najbolje osobne vrijednosti bolesnika)* / PEF value is ≥80% of the best personal = _____ L/min (*enter the correct absolute value for the patient*) UPUTA: NASTAVITE UZIMATI SVOJE TEMELJNE LIJEKOVE / INSTRUCTIONS: CONTINUE TO TAKE YOUR ESSENTIAL MEDICINES
ASTMA SE POGORŠAVA (nije kritično pogoršanje) / ASTHMA GETTING WORSE (not critical worsening) • **prisutan kašalj, piskanje, zviždanje, stezanje u prsima ili otežano disanje ili noćno buđenje zbog astme ili postoji ograničenje u uobičajenim dnevnim aktivnostima ili** **/ present cough, wheezing, chest tightness or difficulty breathing or night awakening due to asthma or there is a limitation in usual daily activities** • **vrijednost izmjerenog PEF-a tijekom dva uzastopna dana je između 80% i 60% =** _____ – _____ L/min (*unijeti apsolutne vrijednosti za bolesnika*) **najbolje osobne vrijednosti** **/ the value of the measured PEF during 2 consecutive days is between 80% and 60% =** _____ - _____ **L/min** (*enter absolute values for the patient)* **personal best values** UPUTA: UZIMAJTE LIJEK ZA BRZO OLAKŠAVANJE TEGOBA i POJAČAJTE SVOJE TEMELJNE PROTUUPALNE LIJEKOVE PO UPUTI / INSTRUCTIONS: TAKE MEDICINE FOR QUICK RELIEF AND BOOST YOUR BASIC ANTI-INFLAMMATORY MEDICINES AS DIRECTED
ASTMA SE KRITIČNO POGORŠAVA (UPOZORENJE!) / CRITICAL WORSENING OF ASTHMA (WARNING!) • **jako pogoršanje simptoma astme tijekom dana i/ili noći ili** **/ strong worsening of asthma symptoms during the day and/or night or** • **jako ograničene uobičajene dnevne aktivnosti ili** **/ severely limited usual daily activities or** • **lijekovi za brzo olakšavanje tegoba ne pomažu ili** **/ medicines for quick relief of ailments do not help or** • **intervencije u žutoj zoni tijekom 24 sata nisu dale poboljšanja ili** **/ interventions in the yellow zone during 24 h did not make improvement or** • **vrijednost izmjerenog PEF-a je manja od 60%=** _____ L/min (*unijeti apsolutnu vrijednost za bolesnika*) **najbolje osobne vrijednosti** **/ the value of the measured PEF is less than 60%=** _____ **L/min (enter the absolute value for the patient) best personal values** UPUTA: UZMITE ORALNE KOTIKOSTERODE PROPISANE ZA TU SITUACIJU I ZATRAŽITE LIJEČNIČKU POMOĆ / INSTRUCTIONS: TAKE THE ORAL CORTICOSTERODES PRESCRIBED FOR THAT SITUATION AND SEEK MEDICAL HELP

OPLA treba biti uvijek dostupan bolesnicima, treba sadržavati telefonske brojeve zdravstvenog osoblja i hitne službe i s njim trebaju biti upoznati uži članovi obitelji kako bi i oni znali što treba učiniti u slučaju hitnosti. Simptomi astme, okidači te temeljni protupalni lijekovi i lijekovi za brzo olakšavanje tegoba mogu se promijeniti tijekom vremena te je OPLA sukladno tomu potrebno ažurirati.[5]

7. Teška astma i biološka terapija

Teška astma je astma koja zahtijeva liječenje visokim dozama IGC-a uz drugi lijek za kontrolu bolesti, i/ili sistemskim glukokortikoidima, kako bi se spriječilo da astma postane nekontrolirana, ili ostaje nekontrolirana unatoč navedenoj terapiji.[16]

Lošu kontrolu astme obilježavaju sljedeće značajke: zbroj ACT-a <20, ≥2 egzacerbacije astme u prethodnoj godini koje su iziskivale liječenje sustavnim glukokortikoidima, teška egzacerbacija u prethodnoj godini (≥ 1 hospitalizacija, boravak u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) ili mehanička ventilacija), trajna bronhoopstrukcija potvrđena spirometrijskim nalazom s FEV_1<80%.[5]

Procjenjuje se da tešku astmu ima 3 – 5% ukupne populacije bolesnika s astmom.

Lošu kontrolu astme mogu uzrokovati pridružene bolesti, odnosno komorbiditeti, osobito bolest gornjih dišnih putova (kronični sinuitis, nosna polipoza), teži oblici GERB-a, kao i druge bolesti ili psihološka stanja.

Teži oblici astme češći su u starijih bolesnika (dob >55 godina), osobito žena, pretilih osoba te aktivnih ili bivših pušača.[17] Ipak, najvažniji uzroci loše kontrole astme jesu nepridržavanje naputaka smjernica za liječenje astme te nesuradljivost bolesnika, pri čemu valja naglasiti važnost loše tehnike inhaliranja lijekova i neprimjerenog odabira inhalera.

Smjernice preporučuju da se u slučaju loše kontrolirane astme provjeri radi li se o teško lječivoj astmi (engl. *difficult-to-treat asthma*), pa tek ako smo sigurni da bolesnik koristi sve preporučene lijekove u odgovarajućim dozama redovito (dobra adherencija) i odgovarajućom tehnikom inhalacije lijekova, možemo reći da se radi o teškoj i/ili refraktornoj astmi.[18] Pretpostavka je da tešku astmu ima 20 – 30% bolesnika s loše kontroliranom astmom.

Pri liječenju teške astme koriste se lijekovi preporučeni u najcitiranijoj svjetskoj strategiji za prevenciju i upravljanje astmom GINA u koracima 4 i 5. Prva je preporuka optimizirati dozu kombinacije IGC/LABA-e koji su temelj liječenja teške astme. U većine bolesnika s teškom astmom potrebno je liječenje visokim dozoma IGC-a. Ako se uz ovu terapiju ne postigne potrebna kontrola bolesti, preporučuje se uvesti tiotropij (LAMA). U obzir dolaze teofilin i LTRA. U slučaju da na navedenu terapiju i dalje imamo nekontroliranu bolest potrebno je provesti postupak fenotipizacije: alergološku obradu (kožni alergološki test na inhalacijske i nutritivne alergene, određivanje razine protutijela IgE), funkcijsku obradu pluća uključujući FeNO, difuzijski kapacitet pluća, tjelesnu pletizmografiju, citološki pregled iskašljaja, inducirani sputum, CT toraksa, ev. CT paranazalnih sinusa i UZV srca.[19]

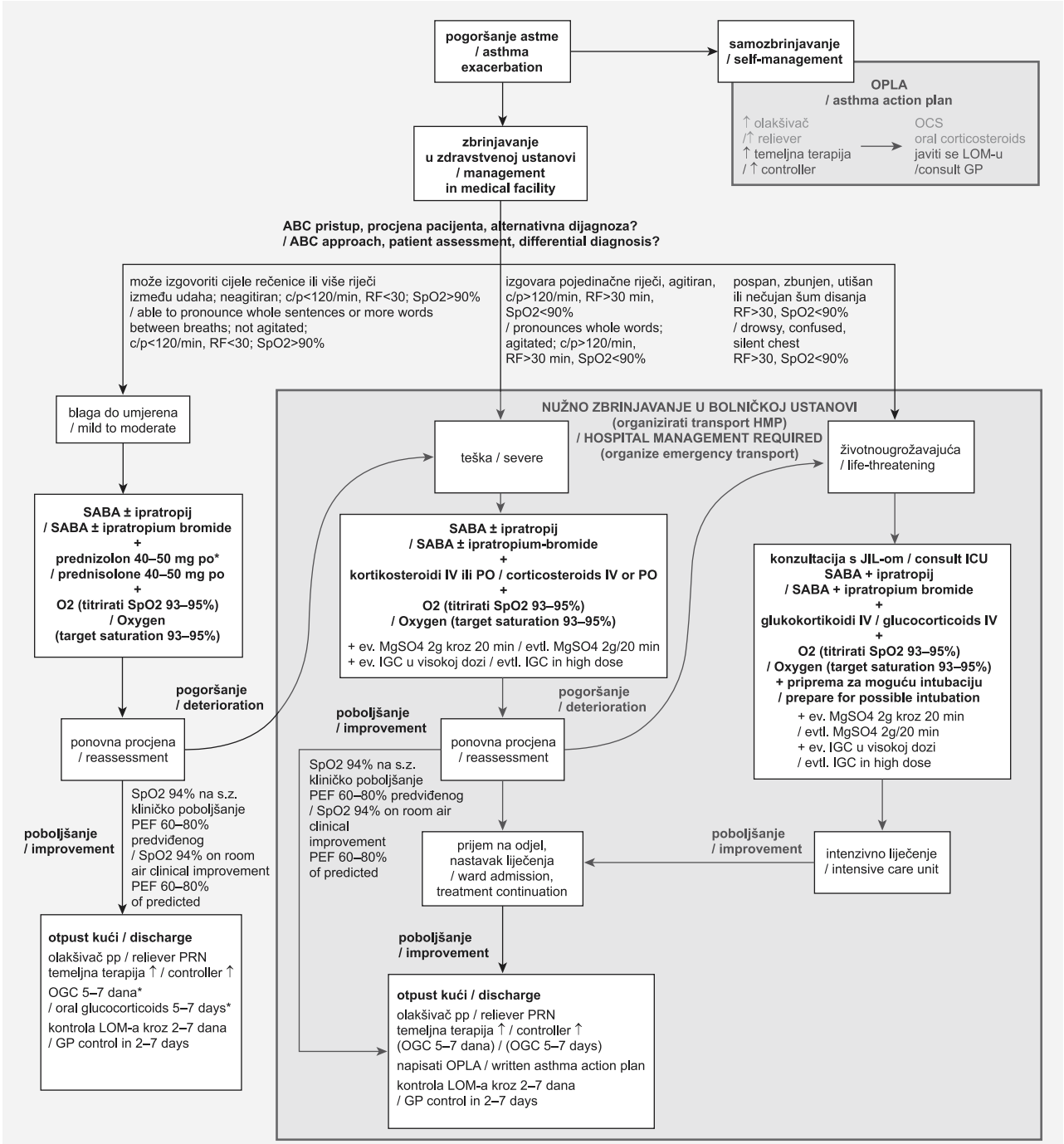
U slučaju kroničnog kašlja potrebno je provesti mikrobiološke analize iskašljaja (na bakterije, gljive, *M. tuberculosis*), dok u slučaju značajne eozinofilije (preko 1500 eozinofila/mL periferne krvi) treba napraviti obradu na parazite (analiza stolice na parazite višekratno, tri do pet puta, te serološke pretrage na *Strongyloides stercoralis* i *Toxocara canis*).[20] Ovakav pristup omogućuje isključenje drugih diferencijalnih dijagnoza i personalizirano liječenje.

Postupci personaliziranog liječenja određenih fenotipova teške astme uključuju primjenu bioloških lijekova (anti-IgE, anti-IL-5, anti-IL-4/IL13), antibiotika (makrolida) ili bronhalne termoplastike. Velik napredak u liječenju i nova nada za tu grupu teških bolesnika s astmom predstavlja nova biološka terapija. Zahvaljujući razvoju imunologije, u praksu su uvedeni lijekovi koji blokiraju neki od dominantnih mehanizama u astmi.[21]

Primjena bioloških lijekova u liječenju astme započela je uporabom omalizumaba početkom 2000. godine. Omalizumab je humanizirano anti-IgE protutijelo, s odobrenim indikacijama za liječenje teške, perzistentne alergijske astme. Omalizumab veže slobodni IgE te ga time smanjuje za više od 96% od početnih vrijednosti. Posljedično dolazi do smanjene ekspresije FcεRI receptora za IgE na mastocitima, bazofilima i dendritičkim stanicama, na koje bi se taj slobodni IgE vezao. Time se pri ponovnom doticaju s alergenom smanjuje mogućnost degranulacije tih stanica i otpuštanja upalnih citokina, a samim time i simptoma i egzacerbacija astme.

Našim bolesnicima koji boluju od teške eozinofilne astme dostupni su antieozinofilni lijekovi (ant-IL-5 ili IL-5R) mepolizumab, reslizumab i benralizumab. Odnedavno je dostupan i dupilumab, protutijelo protiv receptora za interleukin-4 (IL-4R), koje inhibira signalizaciju putem IL-4/IL-13, čime se postiže dobar terapijski učinak i u alergijskoj i eozinofilnoj astmi. Registriran je i tezepelumab, protutijelo na timusni stromalni limfopoetin (anti-TSLP), citokin koji je dio urođenoga imunosnog odgovora. S obzirom na to da se javlja uzvodno u imunosnoj reakciji, očekuje se da bi mogao djelovati povoljno kako u astmi s upalom tipa 2, tako i u bolesnika s astmom koji imaju niske koncentracije citokina tipa 2 (engl. *T2 low*), za koje do sada nismo imali mnogo terapijskih opcija.

Dostupnost ovih lijekova izuzetno je važna budući da se radi o najtežim bolesnicima s astmom koji zbog intenziteta tegoba imaju značajno sniženu kvalitetu



ABC – hitan pristup procjene pacijenta / airway, breathing, circulation; IGC – inhalacijski glukokortikoid / inhaled glucocorticoid; LOM – liječnik obiteljske medicine / family medicine doctor; OGC – oralni glukokortikoidi / oral glucocorticoid; PEF – vršni protok u ekspiriju / peak expiratory flow; SABA – kratkodjelujući beta-agonist / short acting beta-agonist; * u slučaju indikacije (prema tekstu) / in case of indication (according to the text)

Slika 3. Shematski sažetak zbrinjavanja astme s primjerom osobnog plana liječenja astme (OPLA) te načelima liječenja u zdravstvenoj ustanovi

Figure 3. Schematic summary of asthma management with an example of a personalized asthma action plan and principles of treatment in a healthcare facility

života, smanjenu produktivnost i povišen rizik za mortalitet. Liječnici obiteljske medicine trebaju prepoznati bolesnike s nekontroliranom ili teško liječivom astmom i uputiti ih u centre gdje će se dodatnom obradom definitivno procijeniti radi li se o teškoj astmi te uvesti odgovarajuće liječenje.

8. Egzacerbacija ili akutno pogoršanje astme

Akutno pogoršanje astme jest pogoršanje simptoma astme i plućne funkcije koje može varirati od blagog poremećaja do životno ugrožavajućeg stanja.[5,22] Bolesnici s pogoršanjem astme imaju značajnu promjenu tegoba od uobičajene dnevne varijabilnosti, npr. pojavu noćnih buđenja zbog tegoba s disanjem najmanje dvije noći zaredom, ili imaju potrebu za olakšivačem (SABA ili IGC/FABA) dodatno tri puta u 24 sata u odnosu na uobičajene doze lijeka. Pogoršanje astme stoga predstavlja promjenu simptoma i funkcije pluća u odnosu na uobičajeni status bolesnika.[23]

Smanjenje plućne funkcije može se kvantificirati mjerenjem PEF-a ili FEV_1 u usporedbi s pacijentovom prethodnom funkcijom pluća ili predviđenim vrijednostima.[24] Pokazalo se da ova mjerenja u kontekstu hitne službe mogu biti pouzdaniji pokazatelji ozbiljnosti pogoršanja od simptoma. Međutim, učestalost simptoma može biti osjetljivija mjera početka pogoršanja nego smanjenje vrijednosti PEF-a.[25]

U blagom do umjerenom pogoršanju astme bolesnici su dobrog općeg stanja, ne koriste pomoćnu dišnu muskulaturu, respiracijski su suficijentni na sobnom zraku (broj respiracija <30/min, SpO2>90%, c/p<120/min) te ostvaruju PEF veći od 50% predviđenog ili najboljeg osobnog mjerenja. Bolesnici s teškim pogoršanjem astme agitirani su, ne mogu izgovarati cjelovite rečenice bez uzimanja pauze radi udisanja zraka, koriste pomoćnu dišnu muskulaturu te pokazuju znakove respiracijske insuficijencije (RF > 30/min, SpO2<90%, c/p>120/min), a PEF je manji od 50%. Životno ugrožavajuće pogoršanje astme, osim znakovima respiracijske insuficijencije, prezentira se utišanim šumom disanja, smetenošću i somnolencijom.[5,26] Ako imaju definiranu OPLA-u, pacijenti mogu sami zbrinuti blaga pogoršanja astme (slika 3). Bolesnike koji se radi pogoršanja astme jave liječniku potrebno je točno procijeniti, a često i brzo zbrinuti, za što može biti koristan tzv. ABC (engl. *airway-breathing-circulation*) pristup za evaluaciju hitnog pacijenta. Potrebno je utvrditi prisutnost pogoršanja (razmisliti o diferencijalnim dijagnozama) te kategorizirati bolesnike prema težini. Glavni je princip liječenja inhalacija brzodjelujućih β_2-agonista te inhalacijska kortikosteroidna terapija, a u slučaju potrebe liječenja kisikom optimalno je titrirati protok kisika prema vrijednostima zasićenja hemoglobina kisikom u perifernoj arterijskoj krvi između 93% i 95%. Empirijska primjena antibiotika nije preporučena, osim u slučaju uvjerljivih dokaza bakterijske infekcije (npr. purulentan iskašljaj, vrućica, radiološki nalaz pneumonije).

Bolesnike s blagim do umjerenim pogoršanjima treba liječiti češćim korištenjem lijekova za brzo olakšavanje tegoba poput SABA-e (uvijek istodobno uz IGC) ili IGC/FABA-e tijekom jednog do dva tjedna.[5] Za blaga i umjerena pogoršanja astme preporučuje se ponavljana upotreba SABA-e (salbutamol) do 4 – 10 udaha svakih 20 minuta u prvih sat vremena (razina dokaza A).[27] Nakon prvog sata doza salbutamola varira ovisno o kontroli simptoma od 4 – 10 udaha svaka 3 – 4 sata do 6 – 10 udaha svakih 1 – 2 sata ili više. Preporučuje se tijekom jednog do dva tjedna povisiti dozu temeljnoga protuupalnog lijeka, npr. četverostruka doza IGC-a.

Oralnu glukokortikoidnu terapiju (OCS), npr. prednizolon 0,5 – 1 mg/kg/dan do maksimalno 40 – 50 mg dnevno tijekom 5 do 7 dana valja uključiti slijedećim skupinama bolesnika:

1. bolesnici koji unutar 48 sati ne odgovore povoljno na gore navedenu terapiju;
2. bolesnici kojima se stanje brzo pogoršava ili oni koji imaju PEF ili FEV_1 <60% svoje najbolje vrijednosti ili predviđene vrijednosti;
3. bolesnici koji neovisno o trenutnoj prezentaciji i težini pogoršanja imaju povijest bolesti nagloga teškog pogoršanja.[5]

Za bolesnike s blagim pogoršanjima, koji koriste IGC/FABA-u kao temeljnu protuupalnu terapiju, mogu kao lijek za brzo olakšavanje tegoba koristiti isti lijek dodatno, prema konceptu MART umjesto salbutamola. IGC/FABA dodatno se koristi do maksimalnih doza ovisno o koritikosteroidu koji je u kombinaciji s formoterolom. Ako bolesnik ranije nije koristio temeljni protuupalni lijek potrebno je uvesti lijek koji sadrži IGC u redovitu terapiju.

Bolesnike s teškim i životno ugrožavajućim pogoršanjima astme treba zbrinuti u bolničkoj ustanovi, stoga je potrebno organizirati adekvatan transport do bolnice, u slučaju da se bolesnici inicijalno jave u primarnu razinu zaštite. Liječenje treba započeti odmah, prije transporta, inhalacijama salbutamola i ipratropija 4 – 10 udaha svakih 20 minuta u prvih sat vremena, te primjenom sustavnih glukokortikoida (IV ili PO) u dozi 1 mg/kg. Moguća je i primjena magnezijeva sulfata (2 g tijekom 20 min IV) te IGC-a (shematski sažetak zbrinjavanja astme prikazan je na slici 3). Bolesnike sa životno ugrožavajućim pogoršanjem astme treba pripremiti za intubaciju te konzultirati jedinicu intenzivnog liječenja radi nastavka zbrinjavanja liječenja.[5,26,28] U slučaju kardiorespiracijskog aresta potrebno je učiniti ranu endotrahealnu intubaciju.[26] Pri otpustu bolesnika iz bolnice potrebno je ponovno procijeniti dotadašnju terapiju, tj. najčešće povisiti doze lijeka za kontrolu bolesti (koji sadrži IGC) te zajedno s bolesnikom napraviti OPLA-u. OGC je najbolje dati pulsno, najmanje tri dana, najviše 14 dana, idealno do postizanja vrijednosti PEF-a >80% od najboljega osobnog PEF-a u dva uzastopna dana. Preporučena doza OGC-a za pulsno liječenje pogoršanja astme je ½ do 1 mg po kg tjelesne mase. Metaanalizom je pokazano da je za

većinu bolesnika u akutnom napadu astme dovoljan metilprednizolon u dozi manjoj ili jednakoj 80 mg (razina dokaza A).[29] Kontrola nadležnog obiteljskog liječnika indicirana je 2 – 7 dana nakon otpusta.[5,26]

Aminofilin nije preporučljivo koristiti u akutnom bronhospazmu u egzacerbacijama astme u odraslih, prema Cochraneovim sustavnim pregledima i kliničkim studijama.[30] Parenteralni aminofilin može se razmotriti kao terapijska opcija akutnog bronhospazma u liječenju astme samo u slučaju izostanka odgovora na standardnu terapiju, nakon više sati ponavljane primjene inhalacijskih ß2-agonista i/ili kratko djelujućih antikolinergika, inhalacijske ili parenteralne primjene kortikosteroida te parenteralnoga magnezijevog sulfata. Naime, aminofilin primijenjen intravenski uz inhalaciju ß2-agonista u akutnoj egzacerbaciji astme ne daje značajan bronhodilatacijski učinak u usporedbi s učinkom samoga inhalacijskog ß2-agonista, a zabilježen je značajan porast nuspojava u odnosu na korištenje samo inhalacijskog ß2-agonista, dominantno srčane aritmije. Zbog uske terapijske širine aminofilina (treba mjeriti serumsku koncentraciju teofilina u plazmi) te zbog čimbenika koji utječu na klirens teofilina (smanjen klirens ako je prisutna starija životna dob, debljina, insuficijencija jetre, popuštanje srca, virusne infekcije ili vrućica, istodobna primjena lijekova poput antibiotika makrolida i novijih kinolona, alopurinol, cimetidin, diazepam itd., ili u stanjima povećanog klirensa, kao što su pušenje, istodobna primjena lijekova poput barbiturata, antiepileptika, rifampicina itd.), aminofilin treba primjenjivati s oprezom.[31]

9. COVID-19 i astma

Bolesnici s astmom u odnosu na zdravu populaciju imaju jednak rizik od infekcije virusom SARS-CoV-2, razvoja teškog oblika bolesti i potencijalne smrtnosti.[32] Pokazalo se da pacijenti s astmom koji su recentno prije infekcije imali potrebu za OGC-om zbog osnovne bolesti i oni koji su hospitalizirani zbog teške astme imaju povišen rizik od smrti uslijed COVID-19.[33] Neophodno je napomenuti bolesnicima da nastave uzimati preporučenu inhalacijsku, oralnu i biološku terapiju te da se pridržavaju OPLA-e. IGC su se pokazali protektivnim u vidu smanjenog mortaliteta u bolesnika s astmom i COVID-19. Prekid steroidne terapije (inhalacijske i oralne) vodi potencijalnom pogoršanju astme i stoga lošijem ishodu infekcije (razina dokaza A).[34] Za sada nema preporuka kako razlikovati pogoršanje astme od simptoma respiracijske virusne infekcije, ali za vrijeme pandemije broj egzacerbacija astme bio je niži, što je vjerojatno posljedica higijenskih mjera (pranje ruku, nošenje maski, fizička distanca i smanjena incidencija ostalih infekcija dišnih putova). Ako postoji potreba za kratkodjelujućim bronhodilatatorima preporučuje se radije korištenje inhalera s odmjerenom dozom (MDI, engl. *metered dose inhaler*) pomoću komorice nego putem nebulizatora. Mjerenje PEF-a nije neophodno provoditi u zdravstvenim ustanovama, zbog rizika od infekcije, već je moguće isto učiniti u kućnim uvjetima. Svi bolesnici s astmom mogu se cijepiti protiv virusa SARS-CoV-2 bez obzira na modalitet liječenja (uključujući i biološku terapiju, uz preporuku aplikacije prve doze biološke terapije različitoga dana zbog procjene nuspojava). Cjepivo protiv COVID-19 i gripe može se aplicirati istoga dana.

10. Nefarmakološko liječenje astme

Učinkovito liječenje astme zahtijeva razvoj partnerstva između osobe s astmom i pružatelja zdravstvenih usluga. Trebalo bi osobi s astmom omogućiti da stekne znanje, samopouzdanje i vještine za preuzimanje glavne uloge u liječenju svoje astme, što dokazano smanjuje morbiditet (razina dokaza A).[35]

Za učinkovito liječenje astme bitne su nefarmakološke mjere liječenja koje se primjenjuju isključivo u kombinaciji s medikamentoznim liječenjem. Nefarmakološke mjere prvenstveno se odnose na izbjegavanje okidača astme iz okoliša, tjelesnu aktivnost i edukaciju bolesnika, ali uključuju i neke specifične načine liječenja.

Za poboljšanje kontrole astme važno je bolesnike upoznati s prirodom bolesti, njezinim tijekom i mogućim pogoršanjima. Treba napraviti OPLA-u i razumljivim uputama educirati bolesnika (poglavlje 6). Edukaciju treba prilagoditi dobi bolesnika, njegovom obrazovanju i socioekonomskim mogućnostima. Edukacija treba biti sveobuhvatna; potrebno je razjasniti prirodu bolesti, način primjene i djelovanja terapije, izbjegavanje alergena i okidača astme, korištenje mjerača PEF-a, prepoznavanje simptoma pogoršanja astme te prilagođavanje ponašanja u slučaju napada astme. Osobito treba naglasiti važnost treninga tehnike upotrebe inhalera s lijekovima za astmu.

Kontrola okoliša u cilju smanjivanja koncentracije alergena i onečišćenja zraka te izbjegavanje poznatih pokretača astme koristan je čimbenik uspješnog liječenja astme, osobito u kombinaciji s farmakološkim liječenjem. Iako se mjere za smanjivanje izloženosti grinjama nisu pokazale učinkovitima, preporučuje se prozračivanje i redovito čišćenje prostorija uz zamjenu posteljine koja se pere na visokim temperaturama, odnosno boravak u zatvorenim prostorijama ako se radi o alergenu iz prirode u doba kada je njegova koncentracija u zraku visoka. Redovito provjetravanje kupaonice i uklanjanje izvora vlage, uključujući i renoviranje domova pogođenih vlagom i plijesni, pokazalo se korisnim kao i intervencije na radnom mjestu.[36]

Svakako se savjetuje prestanak pušenja (razina dokaza A) i izbjegavanje zadimljenih prostorija (razina dokaza B) jer pušenje kod asmatičara uzrokuje teže

simptome, ubrzano opadanje plućne funkcije i oslabljen terapijski odgovor na glukokortikoide.[37] Pri donošenju odluke o nabavci kućnog ljubimca treba se posavjetovati s liječnikom i svakako ga držati izvan spavaće sobe.[38] Osobe koje boluju od astme obvezno treba pitati koje sve lijekove uzimaju, a oprez je potreban za aspirin, nesteroidne antireumatike, beta-blokatore i pojedine kapi za oči jer mogu uzrokovati bronhoopstrukciju.[39]

Zdravlje treba održavati s dovoljno tjelovježbe i sna radi opće zdravstvene dobrobiti (razina dokaza A). Kako respiratorni virusi izazivaju egzacerbacije astme, preporučuje se cijepljenje protiv gripe (razina dokaza C) i pneumokoka (razina dokaza D). Trenutno se na temelju koristi i rizika preporučuje cijepljenje protiv bolesti COVID-19 osobama s astmom. Alergijske reakcije na cjepiva su rijetke, ali se preporučuje cijepljenje u zdravstvenim ustanovama. Nije dokazan koristan učinak uređaja za ovlaživanje/sušenje zraka u kući, a nema dokaza niti da bi se alternativne metode liječenja (homeopatija, akupunktura) preporučile u liječenju astme.[40,41]

Iako je preporučena kontrola tjelesne težine, jer je astma općenito teže kontrolirana kod pretilih, nije dokazan učinak dijetetskih mjera (riblje ulje, omega-3 masne kiseline, vitamin C, selen, ograničenje soli ili eliminacija mononatrijevog glutamata) na tijek i težinu bolesti. Izgledi za razvoj astme kod pretilih povećavaju se povećanjem tjelesne težine pa danas govorimo o fenotipu astme povezane s pretilosti. Ne samo pretilost, nego i druga stanja metaboličkog sindroma značajno su povezana s astmom kroz inzulinsku rezistenciju i sistemsku upalu.[42] Pretilost je povezana s povećanim markerima upale u serumu i masnom tkivu, a opet smanjenom upalom dišnih putova. Leptin i drugi adipokini iz masnih stanica mogu biti važni medijatori u astmi kod pretilosti s izravnim učincima na dišne putove.[43] Ulje crnog kima u eksperimentalnim i kliničkim studijama pokazalo je antioksidativna, imunomodulirajuća, protuupalna, antialergijska, antitusivna i bronhodilatacijska svojstva (razina dokaza A)[44], a neke su studije pokazale i povezanost niske razine vitamina D s češćim egzacerbacijama i lošijim odgovorom na kortikosteroidnu terapiju kod asmatičara (razina dokaza A).[45]

Plućna rehabilitacija blagotvorno djeluje na astmu, doprinosi smirivanju simptoma i održavanju stabilnog stanja dulje vrijeme. Potreban je multidisciplinarni pristup pulmologa, liječnika obiteljske medicine, medicinske sestre, respiracijskog fizioterapeuta, psihologa i nutricionista. Vježbe disanja osobito su važne s ciljem poboljšanja učinkovitosti disanja, smanjenja frekvencije disanja, povećanja fleksibilnosti prsnog koša te povećanja snage i izdržljivosti respiracijskih mišića. Treba educirati bolesnika o važnosti dijafragmalnog disanja, čime se aktivira cijeli plućni parenhim uključujući i baze pluća. Bitan je i psihološki tretman, osobito tehnike opuštanja i kognitivno-bihevioralna terapija koje su pokazale da poboljšavaju kvalitetu života i smanjuju upotrebu lijekova „na zahtjev".

Alergenska imunoterapija (AIT) ili hiposenzibilizacija ima koristan terapijski učinak u bolesnika s alergijskom astmom, osobito u bolesnika s alergijskim rinokonjuktivitisom. Ponavljana primjena pripravaka alergena kod alergičnih osoba dovodi do smanjivanja intenziteta, trajanja i učestalosti simptoma te potrebe za lijekovima.[46] Osim toga ima dobar učinak na smanjivanje hiperreaktivnosti bronha te sprječava nastanak novih preosjetljivosti na druge alergene. AIT je jedino etiološko liječenje alergijske astme i/ili rinitisa, a može se hiposenzibilizirati na sve tri grupe polena, prašinsku grinju i antigene životinja.[47] Učinak je bolji kod monosenzibiliziranih. Trenutno postoje dva pristupa: subkutana imunoterapija (SCIT) koja koristi visoke doze standardiziranih cjepiva (5 – 20 μg glavnog alergena u mjesečnim injekcijama održavanja) kao „zlatni standard" i sublingvalna imunoterapija (SLIT) koja ima prednost samoprimjene u pacijentovom domu. Oba pristupa smatraju se sigurnim za liječenje ako su dobro indicirani i kad se provode pod specijalističkim nadzorom.

Bronhalna termoplastika (BT) nefarmakološka je potencijalna opcija za liječenje teške perzistentne astme kod pacijenata starijih od 18 godina čija astma nije dobro kontrolirana lijekovima u nekim zemljama u Europskoj uniji i svijetu (razina dokaza A).[48] U nekoliko randomiziranih studija pokazalo se poboljšanje kontrole astme, ali se nije mogao isključiti ni placebo učinak. Temelji se na isporuci radiofrekvencijske energije u dišne putove kako bi se smanjila masa glatkih mišića dišnih putova.[49] S obzirom na invazivnost i moguću štetnost smjernice Europskoga respiracijskog društva (ERS, engl. *European Respiratory Society*) i Američkoga torakalnog društva (ATS, engl. *American Thoracic Society*) preporučuju je samo u kliničkim istraživanjima ili registriranim ustanovama. Daljnja istraživanja vjerojatno će imati važan utjecaj na ovu preporuku.

11. Astma u trudnoći

Astma može utjecati na tijek i ishod trudnoće, kao što trudnoća može promijeniti astmu u trudnice.[50] Nije moguće unaprijed predvidjeti kakve će biti tegobe i aktivnost astme tijekom trudnoće, moguće je da astma ostane ista kao i prije trudnoće, ali i da se pogorša ili poboljša.[51] Stupanj težine astme prije trudnoće najčešće definira i stupanj težine astme tijekom trudnoće. Najveću pozornost treba obratiti na tešku astmu, jer su u trudnoći tada moguće komplikacije, kako za majku (povišen arterijski tlak, preeklampsija) tako i za

dijete (usporen rast ili prerani porod). Zbog toga je važno da se trudnice redovito kontroliraju kod specijalista za astmu (pulmologa, alergologa ili internista).

Gotovo svi lijekovi u inhalacijskom obliku koji se koriste u liječenju astme sigurni su za majku i dijete tijekom trudnoće i dojenja. Temeljna protuupalna terapija astme, kao što su IGC, s potpunom se sigurnošću može koristiti dugotrajno, više mjeseci, tijekom cijele trudnoće, u svrhu održanja dobre kontrole astme. Prekid terapije IGC-om nikako se ne preporučuje, jer su pogoršanja astme najčešća u prvom i u trećem trimestru trudnoće. Ako je astma dobro kontrolirana u bolesnice prije trudnoće, treba nastaviti koristiti istu terapiju astme redovito tijekom trudnoće. Postoji više IGC-a na hrvatskom tržištu i svi koji su dostupni mogu se koristiti. Dajemo prednost nešto starijim lijekovima u odnosu na novije, jer oni imaju više praćenih podataka u primjeni. Treba voditi brigu o učinkovitosti inhalacijskih lijekova jer je cilj da spriječimo pogoršanja (egzacerbacije) astme i održimo dobru kontrolu astme u trudnice. Ipak, najviše medicinskih dokaza postoji za korištenje budezonida u trudnoći; prema stavovima cijenjenog programa za edukaciju i prevenciju astme koji je osmišljen 1989. godine u Nacionalnom institutu za srce, pluća i krv u SAD-u (NAEPP) te se razvija i aktivan je i danas, tijekom trudnoće preporučuje se za liječenje astme koristiti budezonid redovito i salbutamol po potrebi.[52] I prema velikim bazama podataka praćenja trudnoća, preferirani inhalacijski glukokortikoid je budezonid (razina dokaza B).[53] Naime, postotci kongenitalnih malformacija djece bili su gotovo identični u trudnica bez astme i u trudnica s astmom liječenih budezonidom, bez značajnih razlika (razina dokaza B).[54] U novije vrijeme imamo dokaze o sigurnosti uporabe u trudnoći također i za flutikazon (razina dokaza B).[55] Svaka bolesnica s astmom u trudnoći treba imati pristup u svakom trenutku brzodjelujućem bronhodilatatoru, bilo da je to SABA ili IGC/FABA.

Brojna iskustva s korištenjem više lijekova za liječenje astme u trudnoći pokazuju da gotovo nema neželjenih nuspojava (razina dokaza B).[56,57]

Odabir među LABA-ma jednako je vrijedan između formoterola i salmeterola (razina dokaza B).[58]

Montelukast može biti alternativna opcija dodatka IGC-u u težih oblika astme.[52]

Antikolinergici ili antagonisti muskarinskih receptora, poput kratkodjelujućeg ipratropij-bromida (SAMA), sa sigurnošću se koriste povremeno u trudnoći, tijekom pojave astmatskih tegoba ili pogoršanja, budući da imaju minimalan kronotropni učinak u majke, koji se očekuje i u fetusa.[52] Dugodjelujući antikolinergici poput tiotropija godinama su dio GINA-e u bolesnika koji nisu dobro kontrolirani LABA-om i visokim dozama IGC-a, kao dodatak na navedenu terapiju u koraku 4 i 5. U ažuriranoj strategiji GINA iz 2022. godine[5] spominje se i mogućnost liječenja bolesnika s astmom koji nisu dobro kontrolirani visokim dozama IGC/LABA, a imali su i najmanje jednu egzacerbaciju astme tijekom proteklih godinu dana, trojnom terapijom IGC/LABA/LAMA, gdje je LAMA lijek glikopironij. Međutim, ni za jedan lijek iz skupine LAMA nemamo dovoljno podataka u ljudskim trudnoćama niti u fetalnim ishodima (razina dokaza B).[59]

Metilksantini u trudnoći tijekom kliničkog iskustva primjene u trudnica nisu pokazali porast rizika od fetalnih malformacija (razina dokaza A).[60] Međutim, u trudnoći je metabolizam promijenjen, uključujući hepatalni klirens i vezanje za albumine plazme, tako da je mjerenje koncentracije metilksantina u plazmi nužno, uz prilagodbe doze lijeka. Moguća je tahikardija i iritabilnost u majke i u fetusa, budući da metilksantini prolaze placentarnu barijeru.[61] Osim toga, ICS su učinkovitiji od metiksantina, a imaju manje nuspojava te ih treba uvijek preferirati u liječenju trudnice s astmom.

Općenito, manja je moguća šteta od lijekova za astmu, nego od pogoršanja astme s pojavom simptoma astme, dispneje i akutnih napada astme s respiracijskom insuficijencijom. Određena zabrinutost prisutna je uz uporabu OGC-a**,** jer je uočena povezanost s rascjepom čeljusti djeteta, nižom porođajnom težinom, neonatalnom insuficijencijom nadbubrežne žlijezde, ali i preeklampsijom ili gestacijskim dijabetesom u majke (razina dokaza B).[62] Međutim, ima dovoljno rezultata da je korištenje nižih doza OGC-a u teškoj astmi u trudnice sigurno (razina dokaza B).[57]

Također, aplikacija sistemskih steroida u egzacerbaciji astme potrebna je i široko se koristi. Dostupnija i češća uporaba *biološke terapije* u teškoj astmi postavila je potrebu za dodatnim podatcima o primjeni ovih lijekova u trudnoći i tijekom dojenja. Zbog vrlo dugog poluživota bioloških lijekova, za najbolju skrb za majku i dijete ključno je savjetovanje prije začeća i edukacija zdravstvenih djelatnika.[63] Na interpretaciju podataka o uporabi bioloških lijekova u trudnoći mogu utjecati metodološka ograničenja ispitivanja kao što su nedostatak randomiziranih studija ili male količine uzorka. Naime, većina podataka na koje se oslanjaju stavovi i zaključci o uporabi biološke terapije za vrijeme trudnoće temelje se na ograničenim podatcima iz registara trudnoće i spontanih prijava nakon stavljanja lijeka u promet. Najviše iskustava i objavljenih rezultata ima s prvim i najdulje korištenim biološkim lijekom omalizumabom. Ipak, čini se da su biološki lijekovi sigurni u trudnoći, osobito ako koristi primjene ovih lijekova nadmašuju rizike, barem u prva dva tromjesečja. Većina bioloških lijekova ima kategoriju B za trudnoću, osim dupilumaba kojemu za sada kategorija nije dodijeljena.[64]

Omalizumab se može primijeniti tijekom trudnoće ako se liječenjem teške astme u koraku 4 s dobrom

adherencijom i odgovarajućom tehnikom inhalacije lijekova te liječenjem komorbiditeta ne može postići kontrola astme. Omalizumab se smatra relativno sigurnim lijekom u trudnoći u osoba s teškom astmom. Primjena omalizumaba pregledom registara trudnoća ne ukazuje na malformacije ili neonatalnu toksičnost, iako omalizumab prelazi placentarnu barijeru. Prospektivno ispitivanje registra trudnoće (EXPECT) u 250 trudnica s astmom izloženih omalizumabu pokazalo je da je prevalencija velikih urođenih anomalija bila slična (8,1% u odnosu na 8,9%) između bolesnica u ispitivanju EXPECT i usporednih bolesnica s istom bolešću (umjerenom i teškom astmom) (razina dokaza A).[65] U tijeku je randomizirano kliničko ispitivanje za mjerenje stope plodnosti i ishoda trudnoće u žena koje koriste omalizumab, u kojem se prvi rezultati očekuju krajem 2023. godine.[66]

Budući da su podatci ograničeni za skupinu lijekova s mehanizmom djelovanja anti-IL-5, kao što su benralizumab, mepolizumab i reslizumab, a potencijal za štetno djelovanje na ljudski plod nije poznat, kao mjera opreza ne preporučuje se primjena biološke anti-IL-5 terapije tijekom trudnoće.

Dupilumab, anti-IL-4/IL-13 biološki lijek, prolazi placentarnu barijeru, no istraživanja na životinjama u dozama do deset puta većim od preporučenih maksimalnih doza za ljude nisu pokazala štetne učinke na fetus (razina dokaza A).[67] No, budući da nema formalnih istraživanja o uporabi dupilumaba u trudnoći, kategorija trudnoće nije mu dodijeljena te se njegova primjena u trudnoći ne preporučuje.[64]

Dojenje i biološka terapija. Primjena omalizumaba može se razmotriti tijekom dojenja ako je ona klinički indicirana. Očekuje se da će omalizumab biti prisutan u majčinom mlijeku, budući da su podatci u nečovjekolikih primata pokazali da se omalizumab izlučuje u mlijeko, a u majčinom mlijeku prisutni su drugi imunoglobulini (IgG i IgE). Ispitivanje EXPECT, sa 154 dojenčadi koja su bila izložena omalizumabu tijekom trudnoće i dojenja, nije ukazivalo na štetne učinke na dojeno dijete.

Za skupinu lijekova s mehanizmom djelovanja anti-IL-5, kao što su benralizumab, mepolizumab i reslizumab, nema podataka o izlučivanju mepolizumaba u majčino mlijeko u ljudi te se zbog ograničenih podataka za sada ne preporučuje korištenje ovih lijekova tijekom dojenja. Dupilumab, kao terapija anti-IL-4/IL-13, također se ne preporučuje tijekom dojenja, budući da nema dovoljno podataka.

Praćenje trudnice s astmom tijekom graviditeta idealno je svaka četiri tjedna, jer dokazano poboljšava adherenciju s protuupalnim lijekovima, a time i kontrolu astme (razina dokaza A).[68]

Tijekom samog poroda slobodno se mogu koristiti uobičajeni lijekovi za astmu, kao što su IGC i SABA.

Nakon poroda, za vrijeme dojenja djeteta, također se smiju koristiti uobičajeni lijekovi za liječenje astme, uključujući i prednizolon u dugotrajnijoj uporabi ako je ona indicirana u težih oblika astme.[69]

Nikako ne smijemo propustiti i ovdje naglasiti značenje nefarmakoloških mjera u astmi, posebno važnost nepušenja u trudnoći. Duhanski dim ometa djelovanje najvažnijih lijekova u astmi praveći rezistenciju steroidnog receptora i stvara sklonost egzacerbacijama astme (razina dokaza B).[70] Također pogoršava tegobe astme, stvara veću količinu sluzi i sužava bronhe. Da ne spominjemo katastrofični učinak pušenja i svih 4.000 štetnih kemijskih supstancija koje dolaze do nerođenog djeteta, ometajući razvoj svih tkiva i organa. Izlaganje duhanskom dimu povezano je s nizom neželjenih učinaka u trudnoći poput spontanih pobačaja, prijevremenog odljuštenja posteljice, *placenta previa*, preuranjenih trudova i poroda, niske porođajne težine dojenčeta te ektopične trudnoće.

Trudnice i dojilje trebaju izbjegavati alergene na koje su preosjetljive koliko je god to više moguće, pri čemu najviše treba obratiti pozornost na kontrolu kućnog okoliša, na izloženost prašinskim grinjama i antigenima kućnih ljubimaca. Također trebaju izbjegavati razne iritanse, kao što je zagađenje zraka i pasivno pušenje, te imati uravnoteženu i redovitu prehranu s vitaminima i mineralima, koja neće poticati prekomjerno stvaranje želučane kiseline. Uz to je potrebno osigurati dovoljno odmora te trudnicama omogućiti da se osjećaju ugodno u svojim životnim odabirima (ako nikome ne štete), što je među najvažnijim mjerama primarne prevencije astme (razina dokaza A).[71]

12. Uloga liječnika obiteljske medicine (LOM) u zbrinjavanju astme

Liječnici obiteljske medicine trebali bi imati ključnu ulogu u ranom prepoznavanju i dijagnostici astme te liječenju blage do umjereno teške bolesti. Osobito je važno da ta uloga bude aktivna u planiranju dijagnostičkih postupaka, u odabiru terapije i nadzoru u cilju postizanja dugotrajne kontrole bolesti.[72] To podrazumijeva i pravovremenu procjenu potrebe za upućivanjem bolesnika s nekontroliranom ili teškom astmom pulmologu. Postupci koje LOM može provesti u cilju prepoznavanja ili zbrinjavanja astme slijede.

Je li to astma?

U procesu postavljanja dijagnoze astme ključna je pažljivo uzeta anamneza i učinjena spirometrija s bronhodilatacijskim testom (salbutamolom) u svakog bolesnika sa sumnjom na astmu.[5]

Anamneza će ukazati na prisutnost karakterističnih obrazaca razvoja simptoma i znakova astme: kašlja, zaduhe i piskanja, te postojanje rizičnih čimbenika i

okidača koji pokreću astmu. Spirometrija s bronhodilatacijskim testom zlatni je standard za procjenu prisutnosti i težine opstrukcije protoka zraka kroz dišne putove. Spirometrijski dokaz o promjenjivom ograničenju protoka zraka (reverzibilnoj opstrukciji) uz tipične simptome potvrda je dijagnoze astme.[5] Međutim, normalna spirometrija ne isključuje dijagnozu astme. Ponovljena spirometrijska mjerenja daju više informacija nego samo jedno mjerenje. Spirometriju treba izvoditi obučeno i iskusno medicinsko osoblje. Vremenska ograničenja, nedostatan broj ili obuka postojećeg medicinskog osoblja, potrebna adekvatna oprema, neoptimalna naknada za postupak i pitanje ispravnog tumačenja testa uobičajene su prepreke rutinskoj uporabi spirometrije u ambulanti liječnika obiteljske medicine.[72]

PEF je pristupačan test funkcionalne plućne dijagnostike, niske cijene koštanja, jednostavan za izvođenje u ambulanti obiteljskog liječnika. Mjeri maksimalni vršni protok zraka kroz dišne putove. Koristan je u procjeni postojanja opstrukcije u bolesnika sa sumnjom na astmu ili u već dijagnosticiranog bolesnika za praćenje postignute kontrole bolesti i razvoja pogoršanja. Kod kontinuiranoga svakodnevnog praćenja važan je podatak o dnevnoj varijabilnosti simptoma i PEF-a. Značajna je varijabilnost >20% razlike jutarnjih, nižih PEF vrijednosti u odnosu na večernje vrijednosti PEF-a (poglavlje 3). Kada se uz simptome koji sugeriraju astmu ne može dokazati reverzibilna opstrukcija, to je vrijeme za konzultaciju pulmologa radi daljnjih dijagnostičkih postupaka.[5]

Terapijski pristup

Po verificiranju astme, terapiju treba započeti prema preporukama nacionalnih smjernica (poglavlje 5). Blaga i umjereno teška astma mogu se adekvatno liječiti i pratiti u ambulanti obiteljskog liječnika uz odgovarajuću upotrebu IGC-a u blagoj astmi, s dodatkom LABA-e ili FABA-e IGC-u za liječenje umjereno teške astme. Ako se kombiniranom terapijom IGC/LABA u pacijenta nije postigla zadovoljavajuća kontrola bolesti, bolesnik ima i dalje učestale tegobe i često koristi simptomatsku terapiju, potrebno je pacijenta uputiti u specijalističku službu.[73]

Među pacijentima s nekontroliranom astmom kriju se bolesnici s *"difficult-to-treat"* teško liječivom astmom i teškom astmom (poglavlje 6), što predstavlja dijagnostički i terapijski izazov za pulmološku struku, a povezan je s nerazmjernim ekonomskim opterećenjem za zajednicu i zdravstveni sustav.

Je li astma kontrolirana?

Astma je nesumnjivo važan javnozdravstveni problem zbog svoje učestalosti i značajnog utjecaja na kvalitetu života pojedinca i njegove obitelji, u slučajevima kada nije dobro kontrolirana. Procjena kontrole astme ključna je za početak i kasniju titraciju terapije održavanja. Kod svakog posjeta ambulanti obiteljskog liječnika bilo bi potrebno odrediti stupanj postignute kontrole i u odnosu na to korigirati postojeću terapiju.[5,73] Pacijent s dobro kontroliranom astmom ne bi trebao imati ograničenja u aktivnostima; nema noćnih, ranojutarnjih ili dnevnih simptoma i minimalno koristi simptomatsku terapiju (SABA) za olakšavanje simptoma (manje od dva puta tjedno). Stoga je važno pacijenta pitati pojedinosti o učestalosti i ozbiljnosti simptoma, epizodama pogoršanja, primjeni OGC-a i posjetima hitnoj službi. Postignutu kontrolu liječnik obiteljske medicine može odrediti pomoću ACT-a koji bolesnik ispunjava sam dok čeka pregled svog liječnika.[74] Drugi jednostavan parametar procjene kontrole astme odnosno nekontrolirane bolesti jest korištenje simptomatske terapije. Više od tri inhalera SABA-e godišnje govore u prilog nekontrolirane bolesti i potrebe za korekcijom terapije korak više u liječenju (engl. *step up*) (poglavlje 5) te bi obiteljski liječnik trebao voditi brigu o broju SABA inhalera koje propisuje svom bolesniku s astmom.[73,74] Poseban naglasak u održavanju kontrole astme stavljen je na jačanje partnerstva liječnik – bolesnik, edukaciju, samozbrinjavanje i samokontrolu.

Kontrola suradljivosti i pravilne inhalacijske tehnike

Značajan dio pacijenata s nekontroliranom astmom ima lošu suradljivost, što bi se moralo prepoznati i korigirati već u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, npr. pitanjem „Imate li problema s uzimanjem svoje terapije astme?", ali i uvidom obiteljskog liječnika u propisani broj inhalera od protekle kontrole.

U nekim studijama samo je 10% pacijenata moglo ispravno koristiti svoj inhaler. Kritične pogreške uobičajene su za sve inhalatore, u rasponu od 12% za inhalatore s pMDI uz korištenje komorice te 35 – 44% za inhalere suhog praha (DPI, engl. *dry powder inhaler*). Stoga pacijentima treba dati jasne upute, uključujući fizičku demonstraciju samog bolesnika, te redovito provjeravati njihovu tehniku inhaliranja, ne samo u specijalističkim ambulantama već i u ambulanti primarne zaštite. U tom smislu trebalo bi rješavati prepreke kao što su vremenska i financijska ograničenja te korigirati ponašanje onih bolesnika koji dolaze samo u pogoršanju jer imaju loše postavljene zdravstvene prioritete. Educirane medicinske sestre, edukatori u zakladama za astmu ili farmaceuti također mogu biti od pomoći u tom pogledu.

Je li inhalacijska terapija astme optimizirana?

Iako postoje učinkovite terapije i jasne preporuke za liječenje astme, više od 50% pacijenata ima slabo kon-

troliranu bolest.[72] Razlog tomu većim je dijelom raskorak između učinkovitih preporuka i svakodnevne prakse, posebno u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Prema *UK National Review of Asthma Deaths* 46% smrti zbog astme moglo se izbjeći da su se slijedile postojeće preporuke za liječenje. Jedan od razloga bilo je pretjerano propisivanje SABA-e i, što je najvažnije, bilo je nedovoljno propisivanja temeljnoga protuupalnog lijeka (ICS-a). Čak 80% pacijenata u prethodnoj godini imalo je suboptimalnu terapiju održavanja preporučenu smjernicama, a bilo je dokaza o neodgovarajućem propisivanju LABA-e kao monoterapije od strane obiteljskih liječnika.[73] Poznavanje i provedba nacionalnih smjernica za liječenje astme može smanjiti neplanirane posjete liječniku ili zbrinjavanje u hitnoj službi.[74,75]

Liječenje komorbiditeta u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

Liječnici obiteljske medicine u boljoj su poziciji da pomognu i koordiniraju liječenje niza komorbiditeta koji doprinose lošoj kontroli astme. Dobra kontrola komorbiditeta zahtijeva redovite procjene koje se bolje provode u okruženju primarne zdravstvene zaštite. Zbrinjavanje komorbiditeta i pridruženih bolesti jednako je relevantno u bolesnika s blažom astmom koji se rutinski liječe u primarnoj zdravstvenoj zaštiti kao i u bolesnika s težim stupnjevima bolesti.

Edukacija

To je vrlo značajan dio svake kontrole bolesnika u ambulanti obiteljskog liječnika. Edukacijom se povećava suradljivost bolesnika za dugotrajno uzimanje lijekova, upoznaje se bolesnika s lijekovima za liječenje i/ili kontrolu astme, tumači razlika između protuupalnih lijekova i bronhodilatatora, govori se o njihovim štetnim učincima. Proces edukacije mora biti dvosmjeran. Bolesnik treba imati mogućnost postavljanja pitanja, izreći svoju zabrinutost koja prati kroničnu bolest, osobito ako je težeg stupnja. Interaktivni razgovori i savjetovanje bolesnika stoga bi trebali postati, više nego što to trenutačno jesu, dijelom svakodnevnog rada tima liječnika obiteljske medicine.

Dodatak 1. Razine dokaza[76]

A – studije razine dokaza 1
– malo vjerojatno da će dodatna istraživanja promijeniti našu pouzdanost u procjeni učinka neke intervencije

B – studije razine dokaza 2 i 3 ili nastale ekstrapolacijom iz studija razine 1
– dodatna istraživanja potencijalno će imati značajan učinak na našu pouzdanost o učinku neke intervencije i mogu promijeniti navedenu procjenu

C – studije razine dokaza 3 ili nastale ekstrapolacijom iz studija razine 2 i 3
– dodatna istraživanja će vrlo vjerojatno imati značajan učinak na našu pouzdanost o učinku neke intervencije i vrlo vjerojatno će promijeniti navedenu proceduru

D – studije razine 5 ili problematične nekonzistentne i inkonkluzivne studije bilo koje razine
– svaka procjena učinka vrlo je nesigurna

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: SPG, ŽV, MGP, LJBK, SŠC, ML, EBK, SM, ĐLJ, NM, MS

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: SPG, ŽV, MGP, LJBK, SŠC, ML, EBK, SM, ĐLJ

Pisanje prve verzije rada: SPG, ŽV, MGP, LJBK, SŠC, ML, EBK, SM, ĐLJ

Kritička revizija: SPG, ŽV, MGP, LJBK, SŠC, ML, EBK, SM, ĐLJ, NM, MS

LITERATURA

1. *Tudorić N, Vrbica Ž, Pavičić F, Korolija-Marinić D, Fijačko V, Fistrić T i sur.* Smjernice Hrvatskoga pulmološkog društva za dijagnosticiranje i liječenje astme u odraslih. Liječ Vjesn. 2007;129(10–11):315–21.
2. *Bose S, Bime C, Henderson RJ, Blake KV, Castro M, DiMango E i sur.* American Lung Association Airways Clinical Research Centers. Biomarkers of Type 2 Airway Inflammation as Predictors of Loss of Asthma Control During Step-Down Therapy for Well-Controlled Disease: The Long-Acting Beta-Agonist Step-Down Study (LASST). J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(10):3474–81.
3. *Butler CA, Heaney LG.* Fractional exhaled nitric oxide and asthma treatment adherence. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2021;21(1):59–64.
4. *Zeiger RS, Schatz M, Zhang F, Crawford WW, Kaplan MS, Roth RM i sur.* Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids. J Allergy Clin Immunol. 2011;128(2):412–4.
5. *Global Initiative for Asthma.* Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Dostupno na: https://ginasthma.org/. Pristupljeno: 1. veljače 2023.
6. *Inoue H, Nagase T, Morita S, Yoshida A, Jinnai T, Ichinose M.* Prevalence and characteristics of asthma-COPD overlap syn-

drome identified by a stepwise approach. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:1803–10.
7. *Demoly P, Louis R, Søes-Petersen U, Naya I, Carlsheimer A, Worth H i sur.* Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus conventional best practice. Respir Med. 2009;103(11):1623–32.
8. *Sansing-Foster V, Haug N, Mosholder A, Cocoros NM, Bradley M, Ma Y i sur.* Risk of Psychiatric Adverse Events Among Montelukast Users. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9 (1):385–393.e12.
9. *Haarman MG, van Hunsel F, de Vries TW.* Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. Pharmacol Res Perspect. 2017;5(5):e00341.
10. *Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M i sur.* Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. N Engl J Med. 2012;367(13): 1198–207.
11. *Popović-Grle S, Bakran I.* Smjernice u propisivanju lijekova u astmi. U: Francetić I, Vitezić D, ur. Klinička farmakologija. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014, str. 414–21.
12. *Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, Tan WC, Chen YZ, Jorup C i sur.* Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. Lancet. 2017;389(10065):157–66.
13. *Suehs CM, Menzies-Gow A, Price D, Bleecker ER, Canonica GW, Gurnell M i sur.* Oral Corticosteroids Tapering Delphi Expert Panel. Expert Consensus on the Tapering of Oral Corticosteroids for the Treatment of Asthma. A Delphi Study. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(7):871–81.
14. *Ruffin R.* Peak expiratory flow (PEF) monitoring. Thorax. 2004;59(11):913–4.
15. *Dobra R, Equi A.* How to use peak expiratory flow rate. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2018;103(3):158–62.
16. *Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ i sur.* International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014;43 (2):343–73.
17. *Lang DM.* Severe asthma: epidemiology, burden of illness, and heterogeneity. Allergy Asthma Proc. 2015;36(6):418–24.
18. *Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG.* The prevalence of nonadherence in difficult asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(9):817–22.
19. *Popović-Grle S, Štajduhar A, Lampalo M, Rnjak D.* Biomarkers in different asthma phenotypes. Genes (Suppl) 2021; 1148720.
20. *Global Initiative for Asthma.* Global Strategy for Asthma, Management and Prevention. GINA decision tree for difficult-to-treat & severe asthma in adults and adolescents. V4, May 2022. Dostupno na: https://ginasthma.org/severeasthma/. Pristupljeno: 1. veljače 2023.
21. *Skloot GS.* Asthma phenotypes and endotypes: a personalized approach to treatment. Curr Opin Pulm Med. 2016;22(1):3–9.
22. *Lugogo N, Que LG, Carr TF, Kraft M.* Asthma: Diagnosis and Management. U: Broaddus VC, ur. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 7. izd. Amsterdam: Elsevier; 2021, str. 831–49.
23. *Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW i sur.* American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(1):59–99.
24. *FitzGerald JM, Grunfeld A.* Status asthmaticus. U: Lichtenstein LM, Fauci AS, ur. Current therapy in allergy, immunology, and rheumatology. 5 izd. St. Louis: Mosby; 1996, str. 63–67.
25. *Chan-Yeung M, Chang JH, Manfreda J, Ferguson A, Becker A.* Changes in peak flow, symptom score, and the use of medications during acute exacerbations of asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154(4 Pt 1):889–93.
26. *SIGN158.* British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. 2019. Dostupno na: https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/british-guideline-on-the-management-of-asthma/. Pristupljeno: 1. siječnja 2023.
27. *Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH.* Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013(9):CD000052.
28. *Soar J, Böttiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djärv T i sur.* European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. Resuscitation. 2021;161:115–51.
29. *Manser R, Reid D, Abramson M.* Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(1):CD001740.
30. *Nair P, Milan SJ, Rowe BH.* Addition ov intravenous aminophylline to inhaled beta(2)-agonists in adults with acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2012;12:CD002742.
31. *Ichinose M, Sugiura H, Nagase H, Yamaguchi M, Inoue H, Sagara H i sur.* Japanese guidelines for adult asthma 2017. Allergol Int. 2017;66(2):163–89.
32. *Liu S, Cao Y, Du T, Zhi Y.* Prevalence of Comorbid Asthma and Related Outcomes in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9 (2):693–701.
33. *Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE i sur.* Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature. 2020;584(7821):430–6.
34. *Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM.* Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. Eur Respir J. 2020;55(5):2001009.
35. *Hall C, Nici L, Sood S, ZuWallack R, Castro M.* Nonpharmacologic Therapy for Severe Persistent Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(4):928–35.
36. *Leas BF, D'Anci KE, Apter AJ, Bryant-Stephens T, Lynch MP, Kaczmarek JL i sur.* Effectiveness of indoor allergen reduction in asthma management: A systematic review. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(5):1854–69.
37. *Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E.* Asthma and cigarette smoking. Eur Respir J. 2004;24(5):822–33.
38. *Gergen PJ, Mitchell HE, Calatroni A, Sever ML, Cohn RD, Salo PM i sur.* Sensitization and Exposure to Pets: The Effect on Asthma Morbidity in the US Population. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(1):101–7.e2.
39. *Covar RA, Macomber BA, Szefler SJ.* Medications as asthma triggers. Immunol Allergy Clin North Am. 2005;25(1):169–90.
40. *Schuers M, Chapron A, Guihard H, Bouchez T, Darmon D.* Impact of non-drug therapies on asthma control: A systematic review of the literature. Eur J Gen Pract. 2019;25(2):65–76.
41. *Phipatanakul W, Koutrakis P, Coull BA, Petty CR, Gaffin JM, Sheehan WJ i sur.* School Inner-City Asthma Intervention study team. Effect of School Integrated Pest Management or Classroom Air Filter Purifiers on Asthma Symptoms in Students With Active Asthma: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;326(9):839–50.

42. *Pite H, Aguiar L, Morello J, Monteiro EC, Alves AC, Bourbon M i sur.* Metabolic Dysfunction and Asthma: Current Perspectives. J Asthma Allergy. 2020;13:237–47.
43. *Sideleva O, Suratt BT, Black KE, Tharp WG, Pratley RE, Forgione P i sur.* Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(7):598–605.
44. *Gholamnezhad Z, Shakeri F, Saadat S, Ghorani V, Boskabady MH.* Clinical and experimental effects of Nigella sativa and its constituents on respiratory and allergic disorders. Avicenna J Phytomed. 2019;9(3):195–212.
45. *Ogeyingbo OD, Ahmed R, Gyawali M, Venkatesan N, Bhandari R, Botleroo RA i sur.* The Relationship Between Vitamin D and Asthma Exacerbation. Cureus. 2021;13(8):e17279.
46. *Persaud Y, Memon RJ, Savliwala MN.* Allergy Immunotherapy. [Updated 2022 Jul 6]. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535367/. Pristupljeno: 1. siječnja 2023.
47. *Hesse L, Oude Elberink JNG, van Oosterhout AJM, Nawijn MC.* Allergen immunotherapy for allergic airway diseases: Use lessons from the past to design a brighter future. Pharmacol Therapeutics 2022;237;108115. Dostupno na: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108115. Pristupljeno: 1. siječnja 2023.
48. *Thomson NC, Chanez P.* How effective is bronchial thermoplasty for severe asthma in clinical practice? Eur Respir J. 2017;50(2):1701140.
49. *Thomson NC, Bicknell S, Chaudhuri R.* Bronchial thermoplasty for severe asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012;12(3):241–8.
50. *Namazy J, Schatz M.* The Treatment of Allergic Respiratory Disease During Pregnancy. J Investig Allergol Clin Immunol. 2016;26(1):1–7.
51. *Gluck JC, Gluck PA.* The effect of pregnancy on the course of asthma. Immunol Allergy Clin North Am. 2006;26(1):63–80.
52. *National Heart, Lung, and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group.* NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment – 2004 update. J Allergy Clin Immunol. 2005;115(1):34–46.
53. *Ericson A, Kallen B.* Use of drugs during pregnancy – unique Swedish registration method can be improved. Information from the Swedish Medical Products Agency. 1999;1–9.
54. *Norjavaara E, de Verdier MG.* Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide. J Allergy Clin Immunol. 2003;111(4):736–42.
55. *Charlton RA, Snowball JM, Nightingale AL, Davis KJ.* Safety of Fluticasone Propionate Prescribed for Asthma During Pregnancy: A UK Population-Based Cohort Study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015;3(5):772–9.e3.
56. *Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, Smith CJ, Doyle P, Smeeth L i sur.* Effect of maternal asthma, exacerbations and asthma medication use on congenital malformations in offspring: a UK population-based study. Thorax. 2008;63(11):981–7.
57. *Dombrowski MP, Schatz M; ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics.* ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 90, Feb 2008: asthma in pregnancy. Obstetr Gynecol. 2008;111(2 Pt 1):457–64.
58. *Cossette B, Beauchesne MF, Forget A, Lemière C, Larivée P, Rey E i sur.* Relative perinatal safety of salmeterol vs formoterol and fluticasone vs budesonide use during pregnancy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014;112(5):459–64.
59. *Middleton PG, Gade EJ, Aguilera C, MacKillop L, Button BM, Coleman C i sur.* ERS/TSANZ Task Force Statement on the management of reproduction and pregnancy in women with airways diseases. Eur Respir J. 2020;55(2).
60. *Bain E, Pierides KL, Clifton VL, Hodyl NA, Stark MJ, Crowther CA i sur.* Interventions for managing asthma in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(10):CD010660.
61. *Labovitz E, Spector S.* Placental theophylline transfer in pregnant asthmatics. JAMA. 1982;247(6):786–8.
62. *Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Saftlas A, Beckett WS, Leaderer BP.* Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. Obstetr Gynecol. 2003;102(4):739–52.
63. *Pfaller B, José Yepes-Nuñez J, Agache I, Akdis CA, Alsalamah M, Bavbek S i sur.* Biologicals in atopic disease in pregnancy: An EAACI position paper. Allergy. 2021;76(1):71–89.
64. *Prabhu SS, Suvarna P.* Biological agents in pregnancy and lactation – A rational approach. J Skin Sex Transm Dis. 2019;1(2):54–60.
65. *Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM Jr, Chen H, Carrigan G i sur.* The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(2):407–12.
66. *Pregnancy Rate, Asthma, Infertility, Omalizumab (PRO_ART).* Identifier: NCT03727971. Dostupno na: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03727971?term=NCT03727971&rank=1. Pristupljeno 27. 10. 2022.
67. *D'Ippolito D, Pisano M.* Dupilumab (Dupixent): An Interleukin-4 Receptor Antagonist for Atopic Dermatitis. P T. 2018;43(9):532–35.
68. *Baarnes CB, Hansen AV, Ulrik CS.* Enrolment in an Asthma Management Program during Pregnancy and Adherence with Inhaled Corticosteroids: The 'Management of Asthma during Pregnancy' Program. Respiration. 2016;92(1):9–15.
69. www.perinatology.com. Pristupljeno: 1. siječnja 2023.
70. *Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG.* The effect of cigarette smoking on asthma control during exacerbations in pregnant women. Thorax. 2010;65(8):739–44.
71. *Propp P, Becker A.* Prevention of asthma: where are we in the 21st century? Expert Rev Clin Immunol. 2013;9(12):1267–78.
72. *Fletcher MJ, Tsiligianni I, Kocks JWH, Cave A, Chunhua C, Sousa JC I sur.* Improving primary care management of asthma: do we know what really works? NPJ Prim Care Respir Med. 2020;30(1):29–40.
73. *Price C, Agarwal G, Chan D, Goel S, Kaplan AG, Boulet LP i sur.* Large care gaps in primary care management of asthma: a longitudinal practice audit. Brit Med J Open. 2019;9(1):e022506.
74. *Yawn BP.* The role of the primary care physician in helping adolescent and adult patients improve asthma control. Mayo Clin Proc. 2011;86(9):894–902.
75. *Kruszewski J, Chazan R, Kuziemski K, Rogala B, Szczeklik W, Dąbrowski A i sur.* Management of asthma exacerbation in adults: guidelines for primary care doctors. Pol Arch Intern Med. 2019;129(11):842–9.
76. *Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S i sur.*; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. Brit Med J. 2004;328(7454):1490.

Liječ Vjesn 2023;145:184–190
https://doi.org/10.26800/LV-145-5-6-2

Izvorni rad | Original article

Mehanička svojstva ortopedskih čeličnih implantata u simuliranim biološkim uvjetima

Mechanical properties of stainless steel orthopaedic implants in simulated biological conditions

May Labidi[1]✉, Ivan Dobrić[2], Anko Antabak[2]

[1] Trauma and Orthopaedics Department, University Hospitals Birmingham, Birmingham, UK
[2] Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

Deskriptori
NEHRĐAJUĆI ČELIK – kemija;
BIOKOMPATIBILNI MATERIJALI – kemija;
KOROZIJA; ISPITIVANJE MATERIJALA – metode;
TJELESNA TEKUĆINA;
PROTEZE I IMPLANTATI;
ORTOPEDSKE PLOČICE

SAŽETAK. Brojna su propitivanja potrebe rutinskog odstranjenja metalnog implantata nakon saniranja prijeloma kosti. Pretežita indikacija za odstranjenje jest slabljenje mehaničkih svojstava i pucanje implantata prije cijeljenja kosti. Cilj ovog istraživanja bio je ispitati mehanička svojstva osteosintetske pločice izrađene od standardnoga kirurškog čelika u simuliranim biološkim uvjetima. U istraživanju smo koristili implantate nehrđajućeg čelika 316L i pohranili ih kroz godinu dana u simuliranome biološkom mediju (engl. SBF – *simulated body fluid*). Analizirano je 48 pločica standardnoga kirurškog čelika podijeljeno u četiri skupine. Jedna je kontrolna. Ostale su bile uronjene u otopine različitih pH vrijednosti. Uronjene pločice testirane su nakon godinu dana, a kontrolna odmah na početku istraživanja. Tijekom godinu dana analizirala se promjena mikrostrukture uronjenih pločica skenirajući elektronskim mikroskopom (SEM) u pet navrata, a kontrolna grupa samo jednom. Na pločicama koje su bile u biološkim simuliranim uvjetima, bez obzira na pH medija, značajno je veći broj jamičastih korozija kod mjerenja nakon šest mjeseci i godinu dana. Nakon godinu dana pohrane u medijima različite pH mjerene su vrijednosti mehaničkog, statičkog i dinamičkog opterećenja pločica. Niti jedno načinjeno mehaničko testiranje nije pokazalo statistički značajnu razliku između kontrolne skupine pločica i onih koje su bile u biološki simuliranim uvjetima kroz godinu dana. Nepromijenjena mehanička svojstava istraživanih implantata, unatoč značajnim promjenama mikrostrukture nastale kao posljedica jamičaste korozije u biološki simuliranim uvjetima, otklanjaju vjerojatnost slabljenja pločice kao i indikaciju za njezino odstranjenje u tom vremenskom razdoblju.

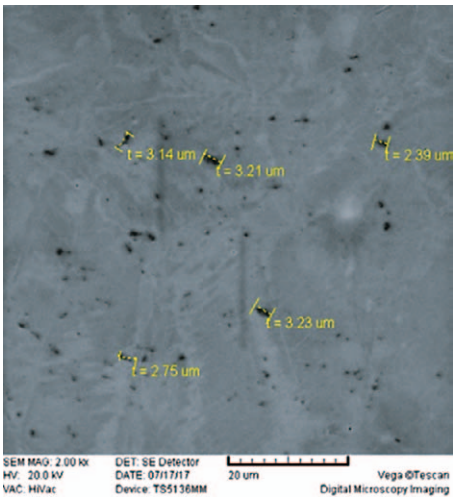
Descriptors
STAINLESS STEEL – chemistry;
BIOCOMPATIBLE MATERIALS – chemistry;
CORROSION; MATERIALS TESTING – methods;
BODY FLUIDS; PROSTHESES AND IMPLANTS;
BONE PLATES

SUMMARY. Questioning the routine metal implant removal after bone fracture healing has increased. One of the main indications for removal is metal weakening in biological bone healing conditions, in addition to reports about its breakage even prior to bone healing. The aim of this study is to investigate the mechanical properties of osteosynthesis plates made out of standard surgical stainless steel in simulated biological conditions. Implants made out of 316L stainless steel were kept for one year in simulated body fluid (SBF). We analysed 48 plates made out of standard surgical stainless steel that were divided in four groups. One was the control group and the remaining were immersed in solutions with various pH values according to pH changes during bone fracture healing. The immersed plates were tested mechanically through one year, and those in the control group at the beginning of the study. During one year microstructural changes of the immersed plates were examined five times using a scanning electron microscope (SEM), and only once in the control group. There were significant microstructural pitting corrosion changes after six months and after one year in all plates that were in simulated biological conditions, regardless of the group pH value. Static and dynamic mechanical plate loading tests were performed one year after storage in solutions with various pH values. Following the complete mechanical testing no statistically significant changes were found between groups kept in simulated biological conditions for one year and the control group. The study showed no changes in the mechanical properties of the investigated implants regardless of significant microstructural changes as a consequence of pitting corrosion in simulated biological conditions, which precludes the probability of implant weakening and indication for its removal one year after fracture fixation.

Rutinsko odstranjenje osteosintetskoga metalnog implantata po sanaciji prijeloma polako ali sigurno prestaje biti rutinsko. Više je razloga ovom trendu. Kirurški zahvat kojim se odstrani implantat (ekstrakcija) prate moguće brojne komplikacije (anesteziološke, odgođeno cijeljenje rane, neurovaskularna oštećenja).[1–4]

✉ **Adresa za dopisivanje:**
May Labidi, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-2571-6633
Trauma and Orthopaedics Department, University Hospitals Birmingham, Birmingham, UK, e-pošta: mmlabidi@yahoo.com

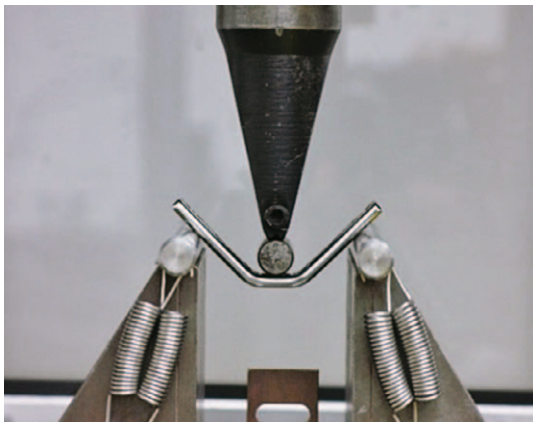
Primljeno 1. ožujka 2023., prihvaćeno 14. ožujka 2023.



Slika 1. Primjer promjena jamičaste korozije i njihovih dimenzija prikazan SEM-om, drugo mjerenje dvadeset i osmoga dana

Figure 1. An example of pitting corrosion changes and their dimensions viewed with SEM, second measurement on twenty-eighth day

Štetnost, infektogenost i kancerogenost metalnih implantata na dulji period nisu dokazane.[5,6] Operacijski postupak je financijski trošak i retraumatizacija bolesnika. No, neki autori i dalje smatraju kako je poželjno odstraniti implantat.[7,8] Literaturna analiza indikacija te zadovoljstvo bolesnika nakon ekstrakcije govori kako je više od 60% indikacija bio slijed navika bez jasnog razloga i povoda u bolesnika.[5,9] Brojni su ortopedski kirurzi koji se ne slažu s rutinskim odstranjivanjem implantata.[8,10] Zagovornici rutinske ekstrakcije svoj stav temelje na uvriježenom mišljenju kako u jednogodišnjem periodu slabe mehanička svojstva metalnog implantata i kako ga nužno treba odstraniti. Najčešće promjene strukture metalnog implantata jesu mikrostrukturalne promjene, jamičaste korozije (JK) 316L nehrđajućeg čelika.[11–13] Analize slabljenja mehaničkih svojstva nehrđajućeg čelika 316L i izvješća o odstranjenju implantata zbog puknuća publiciraju se sporadično.[14,15] Promjene mikrostrukture metalnog implantata i njegovo slabljenje *in vivo* nije moguće istraživati.[16,17] Problem uzroka pucanja implantata obrađuje se rijetko, većinom na razini prikaza slučaja, bez ijedne multicentrične studije koja bi mogla dati neke informacije realitetnim prikazom slijeda događaja.[16,18] Uz to, izvješća o pojedinim slučajevima razlikuju se po svojstvu materijala odstranjenog implantata.[19] U ovoj studiji analizira se „kirurški čelik", a to je nehrđajući čelik 316L, jer se unatoč modernijim materijalima i dalje najčešće koristi u svijetu.[20–21] Autori analiziraju *in vitro* promjene mikrostrukture i mehaničkih svojstava pločica kirurškog čelika nakon uranjanja u SBF (engl. *simulated body fluid*) tekućinu[22] različitih kiselosti.[23,24] Na taj se način simuliraju uvjeti u kojima se nalaze pločice prilikom cijeljenja prijeloma. U radu se bilježe promjene svojstava kirurškog čelika u simuliranim biološkim uvjetima kroz godinu dana, kroz pojavnost jamičastih korozija te odgovorom na mehaničke testove statičke i cikličke prirode.



Slika 2. Prikaz maksimalnog progiba pločice kod statičkoga mehaničkog testiranja

Figure 2. Presentation of maximum plate bending in static mechanical testing

Metode

Za potrebe ove studije korišteno je četrdeset i osam (n = 48) jednakih kompresijskih pločica DCP (engl. *dynamic compression plate*) debljine 3,5 mm, duljine 74 mm, svaka sa šest otvora za vijke iz iste serije istog proizvođača. Pločice su izrađene od nehrđajućeg čelika 316L[25] proizvođača Synthes® iz Švicarske. Ispitivane su istovjetne pločice podijeljene u četiri skupine, svaka po dvanaest komada. Skupine su uronjene u SBF (engl. *simulated body fluid*; tekućina prema Kokubo i sur. 1991.[22]) koja se titrirala s mliječnom kiselinom radi postignuća različitih pH-vrijednosti. Prva je uronjena u otopinu pH-vrijednosti 7,0; druga je uronjena u otopinu pH-vrijednosti 6,0, a treća skupina uronjena je u otopinu pH-vrijednosti 5,0. Različite pH-vrijednosti otopina bile su u skladu s promjenama kiselosti na mjestu prijeloma kako bi se simuliralo zbivanje stvarnog vremena i biološkog stanja.[23,–27] Kontrolna skupina (12 pločica) nije bila uronjena u otopine. Za analizu promjena mikrostrukture korištena je skenirajuća elektronska mikroskopija (SEM-analiza) površine metalne pločice. Bilježena je pojavnost broja JK po površini vidnog polja za svaku pločicu. Elektronski mikroskop na povećanju 2000 x davao je sliku vidnog polja veličine 75 x 75 mikrometara, odnosno površine 5,63 mm^2. Bilježene su JK promjera većeg od dva mikrometra (slika 1). Ukupno je načinjena SEM-analiza svih 48 pločica u pet vremenskih termina. Nulta analiza je rađena prije uranjanja. Prvi termin je deseti, drugi 28., treći 182., a četvrti 365. dan nakon uranjanja.

Tablica 1. Prikaz pojavnosti jamičastih korozija po skupinama (ovisno o pH medija u koji su uronjene) i termina mjerenja SEM analizom, trajanje potapanja u danima

Table 1. Presentation of occurrence of pitting corrosions by groups (depending on the pH of the immersion medium), timing of SEM analysis, and duration of immersion in days

Termini (dani) / Term (days)	Skupina / Group	N	Aritmetička sredina / Arithmetic mean	SD	Min	Max	Centile / Percentile		
							25.	Medijan / Median	75.
0. mjerenje / 0 measurement (0)	I	12	20,00	20,423	0	66	1,25	17,00	36,00
	II	12	23,83	15,349	9	63	12,00	19,50	33,50
	III	12	11,08	14,177	0	41	0,50	4,50	22,25
	Kontrola / Control	12	13,50	16,893	0	57	0,25	9,00	22,25
1. mjerenje / 1st measurement (10)	I	12	6,58	12,398	1	44	1,00	2,00	3,75
	II	12	4,25	2,800	0	10	3,00	3,50	5,00
	III	12	6,08	6,501	0	21	1,00	3,50	9,75
2. mjerenje / 2nd measurement (28)	I	12	23,50	16,161	6	55	12,25	18,00	33,50
	II	12	27,33	15,447	12	62	13,25	26,00	34,00
	III	12	37,33	19,727	17	81	21,50	30,00	54,00
3. mjerenje / 3rd measurement (182)	I	12	21,75	17,211	2	58	6,25	17,50	35,50
	II	12	34,33	22,580	8	80	18,50	29,00	53,75
	III	12	57,75	32,003	13	135	33,25	55,00	69,75
4. mjerenje / 4th measurement (365)	I	12	89,92	45,236	36	195	57,75	75,50	121,75
	II	12	93,50	39,339	39	160	59,00	92,00	125,25
	III	12	164,67	60,446	30	257	138,50	170,00	205,00

Skupina / group = I pH 7.0; II pH 6.0; III pH 5.0, N = broj pločica / number of plates, SD = standardna devijacija / standard deviation, Min = minimalna vrijednost / minimum value, Max = maksimalna vrijednost / maximum value

Pločice su nakon jednogodišnjeg simuliranja uvjeta cijeljenja kosti u različitim uvjetima kiselosti izvađene iz otopina i podvrgnute nakon SEM-analize mehaničkim testovima. Mehanički testovi su bili statičke i cikličke prirode. Statički testovi su provedeni na kidalici Beta 50-5 (*Messphysik Materials Testing GmbH*, Austrija). Postupak je provođen do maksimalnog progiba pločice na način prikazan na slici 2. Dinamički ciklički testovi provedeni su na servohidrauličkoj umaralici LFV-50-HH (*Walter Bai AG*, Švicarska). Za provedbu dinamičkih cikličkih ispitivanja napisan je programski kôd opterećenja uzoraka (sinusoidalni oblik, frekvencija 5 Hz, sila 6,3 kN).

Statističke metode

Priprema podataka izvršena je pomoću računalnoga tabličnog kalkulatora *Microsoft Office Excel*. Podatci su prikazani tablično i grafički. Kontinuirane vrijednosti prikazane su kroz medijane i interkvartilne raspone (IQR), a razlike između njih analizirane su testom Kruskal-Wallis. Načinjeni su Boxovi i Whiskerovi plotovi unutar kojih su prikazane vrijednosti medijana, interkvartilnih raspona, minimalnih i maksimalnih vrijednosti te ekstremnih vrijednosti koje se od medijana razlikuju za više od 1,5 interkvartilna raspona. P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su značajnima. U analizi se koristila programska podrška IBM SPSS Statistics, verzija 25.0 (https://www.ibm.com/analytics/spss-statistics-software).

Rezultati

Jamičaste korozije

Kontrolna skupina od 12 pločica nije bila uronjena u otopine, a srednja vrijednost mjerenja za ove pločice bila je 13,5 JK po vidnom polju. Desetog dana potapanja prva skupina (12 pločica potapanih u otopinu pH 7,0), imala je srednju vrijednost od 20 JK, druga skupina (potapana u otopinu pH 6,0) 23,8, a treća skupina (potapana u otopinu pH 5,0) 11,1 po vidnom polju veličine 5,63 mm^2. Izmjerene i izračunate vrijednosti mjerenja koja su rađena 28. dana i nakon šest mjeseci detaljno su prikazane u tablici 1.

Rezultati mjerenja i srednjih vrijednosti nakon 365 dana potapanja pločica jesu: prva skupina 89,9 JK, druga skupina 93,5 JK, treća skupina 164,7 JK. U tablici 2 prikazana je statistički značajna razlika ukupnog

broja JK po kiselosti između skupina u trećem (šest mjeseci potapanja) i četvrtom mjerenju (dvanaest mjeseci potapanja).

Tablica 2. Statistička značajnost ukupnog broja jamica kod trećeg i četvrtog mjerenja

Table 2. Statistical significance of total pit number at third and fourth measurement

Kruskal-Wallis H-test			
Termini (dani) / Term (days)	Ukupan broj jamica korozije / Total corrosion pit number	df	P
0. mjerenje / 0 measurement (0)	6,005	3	0,111
1. mjerenje / 1st measurement (10)	1,493	2	0,474
2. mjerenje / 2nd measurement (28)	4,581	2	0,101
3. mjerenje / 3rd measurement (182)	10,089	2	0,006
4. mjerenje / 4th measurement (365)	11,339	2	0,003

df = stupanj slobode / degree of freedom, P > 0,005 nije statistički značajno / no statistical significance

Progib i puknuće uzoraka

Statička mehanička opterećenost

Sile maksimalnoga mehaničkog opterećenja mjerene su po skupinama pločica ovisno o kiselosti medija u kojemu su bile potopljene. Bilježena je maksimalna sila savijanja za pločice svake skupine, a srednja vrijednost je računata za tu skupinu pločica. Aritmetička sredina vrijednosti maksimalne sile statičkog opterećenja kontrolne skupine pločica (nisu potapane u otopinu) bila je 1408,4 N. Aritmetička sredina za skupinu pločica koje su bile potopljene u medij kiselosti pH 5,0 iznosila je 1419,1 N. Statistička analiza za sve skupine prikazana je detaljno u tablici 3. U istom postupku mjereni su maksimalni progibi u milimetrima (mm) tijekom statičkog opterećenja. Tako je srednja vrijednost maksimalnog progiba u skupinama od 1 do 4 redom iznosila: 6,13 mm, 6,35 mm, 6,01 mm i 6,04 mm. Prikaz svih vrijednosti aritmetičkih sredina po skupinama kiselosti medija vidi se u tablici 4.

Dinamička mehanička opterećenost

Bilježena je dinamička opterećenost (broja ciklusa opterećenja do loma pločice) po skupinama ovisno o

Tablica 3. Razlike u maksimalnoj sili u njutnima (N) koja dovodi do progiba tijekom statičkoga mehaničkog opterećenja između pojedinih skupina ovisno o kiselosti medija: test Kruskal-Wallis

Table 3. Difference in maximum force in newtons (N) that causes plate bending between individual groups depending on media acidity during static mechanical loading: Kruskal-Wallis test

Skupina prema pH / Group by pH		Aritmetička sredina / Arithmetic mean	SD	Min	Max	Centile / Percentile		
						25.	Medijan / Median	75.
	pH 7,0	1444,80	43,64	1409	1503	1410,00	1421,00	1491,50
	pH 6,0	1422,00	26,55	1397	1451	1397,50	1415,00	1450,00
	pH 5,0	1419,60	45,71	1366	1480	1381,50	1403,00	1466,00
	Kontrola / Control	1408,40	9,76	1394	1418	1400,00	1407,00	1417,50

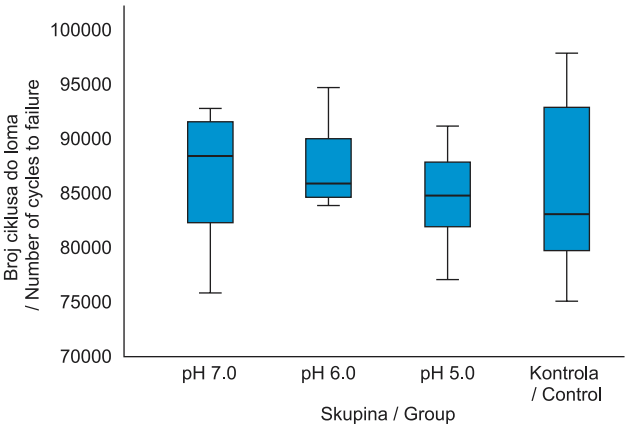
SD = standardna devijacija / standard deviation, Min = minimum / minimum, Max = maksimum / maximum

Tablica 4. Razlike u maksimalnom progibu (mm) tijekom statičkoga mehaničkog opterećenja između pojedinih skupina ovisno o kiselosti medija

Table 4. Difference in maximum bending (mm) during static mechanical loading between individual groups depending on media acidity

Skupina prema pH / Group by pH		Aritmetička sredina / Arithmetic mean	SD	Min	Max	Centile / Percentile		
						25.	Medijan / Median	75.
Maksimalni progib / Maximum bending (mm)	pH 7,0	6,13	0,39	5,718	6,612	5,72	6,26	6,47
	pH 6,0	6,35	0,56	5,524	6,991	5,83	6,42	6,85
	pH 5,0	6,01	0,80	5,177	7,130	5,39	5,63	6,83
	Kontrola / Control	6,04	0,58	5,264	6,771	5,50	6,05	6,57

SD = standardna devijacija / standard deviation, Min = minimum / minimum, Max = maksimum / maximum, mm = milimetar / millimeter



Slika 3. Grafikon prikazuje razliku u broju ciklusa do loma tijekom cikličkog opterećenja između pojedinih skupina ovisno o kiselosti medija

Figure 3. The graph illustrates the difference in the number of cycles to breakage point during mechanical cyclic loading between the groups depending on the acidity of the medium



Slika 4. Uzorak pločice prikazan odozgo nakon cikličkog testiranja koje je dovelo do loma

Figure 4. A sample plate viewed from above after dynamic cyclic testing that led to breakage

kiselosti medija u kojemu su bile potopljene pločice. Srednja vrijednost broja ciklusa do loma u trećoj i najkiselijoj četvrtoj skupini (pH 5,0) bila je 84.687, a kod kontrolne neuronjene skupine pločica ta je vrijednost iznosila 85.913 ciklusa opterećenja. Za ista mjerenja u prvoj i drugoj skupini (pH 7,0 i 6,0 redom) vrijednosti su iznosile 91.102 i 84.432 ciklusa opterećenja. Izmjerene vrijednosti za sve skupine i medije prikazane su na grafikonu (slika 3). Lom pločica u svim je ispitivanjima nastao na sličnoj lokaciji bez obzira na skupinu i potreban broj ciklusa koji prethodi i to na mjestu otvora za vijke u jednom od šest otvora koji je najbliže sredini pločice, odnosno na mjestu same sile (slika 4).

Rasprava

Ovo istraživanje analizira rezultate postavljenih uvjeta u ograničenom vremenskom razdoblju od godinu dana, simulirajući vremenski period do odstranjenja implantata.[5,28,29] Kakva je dinamika zbivanja nakon ovog vremena ne može se predvidjeti temeljem naših rezultata. Hipotetski, može postojati daljnja značajna progresija promjena po tipu stvaranja novih i širenja postojećih JK koja bi ipak značajno utjecala na mehaničko svojstvo pločica, ili se dosegne tzv. plato zbog repasivacije površine implantata i istovremene stabilizacije pregradnje kosti na mjestu ranijeg prijeloma.[5, 24] U našem istraživanju bilježimo kako nema značajnog porasta broja JK do trećeg mjerenja (šest mjeseci potapanja), ali treće i četvrto mjerenje pokazuju značajan porast broja JK. Prikazane vrijednosti u tablici 2 ukazuju na statistički značajnu razliku za mjerenje koje je načinjeno u uvjetima potapanja na godinu dana za sve simulirane uvjete. Dakle, kada govorimo o promjenama mikrostrukture pločica koje nastaju utjecajem simuliranoga biološkog medija (oponašanje uvjeta *in vivo*), zabilježen je porast broja otvora korozijskih jamica u mjerenjima svih pločica bez obzira u kojoj su otopini bili potopljeni, ali tek u mjerenjima nakon šest mjeseci i godinu dana potapanja. Može se reći kako su naši rezultati pokazali statističku značajnost tih promjena ovisno o kiselosti, i u vremenu do godinu dana. Kada se analiziraju povećanje pojavnosti korozijskih jamica, a prema kiselosti medija, najveće vrijednosti su zabilježene kada su bile u pH 5,0, a najniže koje su pokazale statističku značajnost jesu one u mediju pH 7,0.

Povezanost statičkoga mehaničkog opterećenja koje dovodi do progiba pločica ovisno o kiselosti medija nije ukazalo na statistički značajnu razliku (tablica 3). Najniži medijan vrijednosti maksimalne sile bio je kod kontrolne skupine: 1407 N (IQR: 1400 – 1417,5 N), a najviši kod pH 7,0: 1421,0 N (IQR: 1410,0 – 1491,5 N) iako između skupina nije bilo značajnih razlika (P = 0,398). Primjenom statičke sile mehaničko svojstvo metalne pločice tim je bolje što trpi veće progibe. Ovo je svojstvo mjereno nakon jednogodišnjeg djelovanja medija različite kiselosti. Iz izmjerenih pojedinačnih vrijednosti preračunate su srednje vrijednosti maksimalnog progiba po skupinama. Ona je iznosila od prve do treće skupine redom: 6,127 mm, 6,354 mm, 6,014 mm, a za kontrolne pločice srednja vrijednost je bila 6,038 mm. Između ovih vrijednosti nema statističke značajnosti, P = 0,804, što ukazuje da nije bilo značajnih razlika u vrijednostima maksimalnog progiba između ispitivanih skupina (tablica 4). Dakle, bez obzira na značajnu promjenu mikrostrukture (broja JK) koja je bila najznačajnija kod skupine najkiselijeg medija (pH 5,0), ista nije izazvala značajno slabljenje osteosintetskog materijala izrađenog od 316L nehrđajućeg čelika mjereno opterećenjima na progib. Slične rezultate publicirali su i drugi istraživači.[25,30] Dinamičko opterećenje metalnih pločica mjereno je brojem ciklusa koji dovodi do pucanja pločice nakon jednogodišnjeg djelovanja medija različite kiselosti. Tako je bilježen broj ciklusa za svaku ispitanu pločicu, pa onda

prosječan broj za svaku skupinu (ovisno o kiselosti medija). Srednja vrijednost broja ciklusa do loma u najkiselijoj skupini (pH 5,0) bila je 84.687, a ta vrijednost je iznosila 85.913 kod kontrolne neuronjene skupine. Za ista mjerenja u prvoj i drugoj skupini (pH 7,0 i 6,0 redom) vrijednosti su iznosile 91.102 i 84.432. Dakle, srednja vrijednost broja ciklusa do loma bila je slična u svim skupinama (slika 3), ta razlika nije bila od statističke značajnosti (P = 0,853). Može se zaključiti da značajne promjene mikrostrukture uzoraka pločica ne utječu na njihovo slabljenje, bez obzira na opsežnost tih promjena, a koje su ovisne o kiselosti medija u koji se implantat uranja. Lom pločica je nastao nakon određenog broja ciklusa ovisno o pojedinačnoj pločici, bez obzira na skupinu kojoj pripada. U ovom istraživanju mehaničkih svojstava pločice od standardnoga kirurškog čelika s obzirom na dinamička ciklička i statička opterećenja razlika nije zabilježena. Tako nema značajne razlike vrijednosti maksimalnog progiba i maksimalne sile opterećenja tijekom statičkog testiranja između ispitivanih skupina (P = 0,804, P = 0,398 redom), niti u vrijednostima broja ciklusa koji su doveli do loma pločica tijekom cikličkog opterećenja ovisno o kiselosti medija (P = 0,853). Promjene u vremenu od godinu dana po tipu porasta broja novih jamičastih korozija uz promjene pH-vrijednosti otopina, a koje su simulirale lokalne promjene medija pri cijeljenju, pokazale su se beznačajnima kada je u pitanju njihov utjecaj na slabljenje osteosintetskog materijala. Lom pločica u svim je pločicama nastao na sličnoj lokaciji (slika 4). Nema statistički značajne razlike u skupinama, između skupina, a niti prema broju ciklusa koji prethodi pucanju pločice. Lom je na mjestu otvora za vijke koji je najbliže sredini pločice, odnosno mjestu na koje je djelovala sila. Ovaj rezultat ne iznenađuje. U realnom kliničko-biološkom stanju ta je raspodjela sile drugačija. Kada se pločica postavi po pravilu struke, raspodjela sile je ujednačena kroz pločicu te valja pretpostaviti kako bi izdržala veći broj cikličkih opterećenja prije loma. Nedostatak je ove studije to što je isključivo promatrala promjene mikrostrukture po tipu jamičaste korozije te se nisu promatrali ostali oblici korozije[15,23] i habanje koje dodatno mijenja mikrostrukturu implantata.[31]

Zaključci

Nema značajnog slabljenja mehaničkih svojstva osteosintetskog materijala izrađenog od nehrđajućeg čelika 316L niti nakon značajne pojavnosti jamičaste korozije na pločicama nakon godinu dana po uranjanju u otopine različitih pH vrijednosti. Preporučujemo ograničiti indikacije odstranjivanja pločica od ovog materijala uzimajući u obzir rezultate ovog istraživanja.

ZAHVALA

Djelatnicima Fakulteta strojarstva i brodogradnje Sveučilišta u Zagrebu, osobito prof. dr. sc. Janošu Kodvanju, doc. dr. sc. Mateji Šnajder Musa te prof. dr. sc. Vesni Alar, djelatnicima Zavoda za kemiju i biokemiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, osobito prof. dr. sc. Ivančici Delaš, Goranu Kapustiću i kolegi prof. dr. sc. Milanu Miloševiću. Suradnjom s njima ovo istraživanje je dovršeno.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

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

LITERATURA

1. *Vos DI, Verhofstad MH, Hanson B, van der Graaf Y, van der Werken C.* Clinical outcome of implant removal after fracture healing. Design of a prospective multicentre clinical cohort study. BMC Musculoskelet Disord. 2012;13:147.
2. *Langkamer VG, Ackroyd CE.* Removal of forearm plates. A review of the complications. J Bone Joint Surg Br. 1990;72 (4):601–4.
3. *Busam ML, Esther RJ, Obremskey WT.* Hardware removal: indications and expectations. J Am Acad Orthop Surg. 2006; 14(2):113–20.
4. *Vos DI, Verhofstad MH.* Indications for implant removal after fracture healing: a review of the literature. Eur J Trauma Emerg Surg. 2013;39(4):327–37.
5. *Mujanović E, Zajec B, Legat A, Kosec T, Kovač J, Mori G i sur.* Depassivation and repassivation of stainless steels by stepwise pH change. Materials Corrosion. 2021;72:421–33.
6. *Richards RH, Palmer JD, Clarke NM.* Observations on removal of metal implants. Injury. 1992;23:25–28.
7. *Boerger TO, Patel G, Murphy JP.* Is routine removal of intramedullary nails justified. Injury. 1999;30:79–81.
8. *Hanson B, van der Werken C, Stengel D.* Surgeons' beliefs and perceptions about removal of orthopaedic implants. BMC Musculoskelet Disord. 2008;9:73.
9. *Reith G, Schmitz-Greven V, Hensel KO, Schneider MM, Tinschmann T, Bouillon B i sur.* Metal implant removal: benefits and drawbacks – a patient survey. BMC Surg. 2015;15:96.
10. *Jamil W, Allami M, Choudhury MZ, Mann C, Bagga T, Roberts A.* Do orthopaedic surgeons need a policy on the removal of metalwork? A descriptive national survey of practicing surgeons in the United Kingdom. Injury. 2008;39(3):362–7.

11. *Chew K, Zein S, Ahmad A.* The corrosion scenario in human body: Stainless steel 316L orthopaedic implants. Nat Science. 2012;4:184–8.
12. *Grubb JF, DeBold T, Fritz JD.* Corrosion of Wrought Stainless Steels. U: Cramer SD, Covino BS Jr, ur. Corrosion: materials. United States: ASM international; 2005, str. 54–75.
13. *Dugal A, Thakur G.* Surface analysis of indigenous stainless steel miniplates used in facial fractures. J Maxillofac Oral Surg. 2010;9:403–6.
14. *Proverbio E, Bonaccorsi LM.* Microstructural analysis of failure of a stainless steel bone plate implant. Pract Fail Anal. 2001;1(4):33–8.
15. *Augat P, Margevicius K, Simon J, Wolf S, Suger G, Claes L.* Local tissue properties in bone healing: influence of size and stability of the osteotomy gap. J Orthop Res. 1998;16(4): 475–81.
16. *Sudhakar KV.* Metallurgical investigation of a failure in 316L stainless steel orthopaedic implant. Eng Fail Anal. 2005;12(2): 249–56.
17. *Xu W, Yu F, Yang L, Zhang B, Hou B, Li Y.* Accelerated corrosion of 316L stainless steel in simulated body fluids in the presence of H2O2 and albumin. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2018;92:11–19.
18. *Thune A, Hagelberg M, Nåsell H, Sköldenberg O.* The benefits of hardware removal in patients with pain or discomfort after fracture healing of the ankle: a systematic review protocol. Brit Med J Open. 2017;7(8):e014560.
19. *Barcak EA, Beebe MJ, Weinlein JC.* The Role of Implant Removal in Orthopedic Trauma. Orthop Clin North Am. 2018; 49(1):45–53.
20. *Galante J, Rostoker W.* Corrosion-related Failures in Metallic Implants. Clin Orthop Rel Res. 1972;86:237–44.
21. *Uhtoff HK, Poitras P, Backman DS.* Internal plate fixation of fractures: short history and recent developments. J Orthop Sci. 2006;11:118–26.
22. *Kokubo T, Takadama H.* Simulated Body Fluid as a Standard Tool to Test the Bioactivity of Implants. U: Bäuerlein E, ur. Handbook of Biomineralization: Biological Aspects and Structure Formation. Weinheim: WILEY-VCH Verlag; 2008, str. 97–109.
23. *Brooks EK, Brooks RP, Ehrensberger MT.* Effects of simulated inflammation on the corrosion of 316L stainless steel. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2017;71:200–5.
24. *Claes L, Recknagel S, Ignatius A.* Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. Nat Rev Rheumatol. 2012;8(3):133–43.
25. *Davis JR, ur.* Stainless steel. SAD: ASM International; 1994, str. 3–88.
26. *Ketenjian AY, Jafri AM, Arsenis C.* Studies on the mechanism of callus cartilage differentiation and calcification during fracture healing. Orthop Clin N Am. 1978;9(1):43–65.
27. *Majid K, Crowder T, Baker E, Baker K, Koueiter D, Shields E i sur.* Analysis of in vivo corrosion of 316L stainless steel posterior thoracolumbar plate systems: a retrieval study. J Spin Disord Tech. 2011;24(8):500–5.
28. *Garner MR, Thacher RR, Ni A, Berkes MB, Lorich DG.* Elective removal of implants after open reduction and internal fixation of Tibial Plateau fractures improves clinical outcomes. Arch Orthop Trauma Surg. 2015;135(11):1491–6.
29. *Prediger B, Mathes T, Probst C, Pieper D.* Elective removal vs. retaining of hardware after osteosynthesis in asymptomatic patients-a scoping review. Syst Rev. 2020;9(1):225.
30. *Qidwai SM, DeGiorgi VG, Leung, AC.* A Review of Microstructural Effects on Pitting Corrosion in Stainless Steels. Am Soc Mech Eng. 2011;2:161–9.
31. *Ahmad Z.* Types of Corrosion: Materials and Environments. U: Ahmad Z, ur. Principles of Corrosion Engineering and Corrosion Control. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2006, str. 120–270.

Vijest | News

25. godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva

s međunarodnim sudjelovanjem

Hibridni kongres

u Opatiji u kongresnom centru Amadria park, 18.–21. 10. 2023.

Glavna tema kongresa: Trudnoća i reproduktivno zdravlje u reumatskim bolestima

Uz glavnu temu predviđeno je održavanje pozvanih predavanja međunarodnih predavača, sekcije mladih reumatologa, radionica te poster sekcije.

Organizator: Hrvatsko reumatološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora

Predsjednik kongresa: prof. dr. sc. Branimir Anić

Tehnički organizator: Globtour Event d. o. o., Business Park Radnička cesta 1a, 10000 Zagreb

Kontakt: hrd@globtour.hr; mice@globtour.hr; T. +385 1 4820122; M. +385 91 481 00 21

Liječ Vjesn 2023;145:191–203
https://doi.org/10.26800/LV-145-5-6-3

Izvorni rad | Original article

Regionalne razlike u standardiziranim stopama mortaliteta od akutnog i ponovljenog infarkta miokarda u Republici Hrvatskoj od 2015. do 2019. godine

Regional differences in standardised mortality rates from acute and recurrent myocardial infarction in Croatia from 2015 to 2019

Zrinka Biloglav[1,6], Matea Turudić[2]✉, Dominic Vidović[2], Petar Medaković[3], Blanka Glavaš[4], Ivan Padjen[5,6], Antun Tonko Jakobović[7], Nikolina Jupek[6], Stipe Radoš[8], Iva Karla Crnogorac[9], Ivana Škrlec[10], Joško Bulum[4,6]

[1] Katedra za medicinsku statistiku, epidemiologiju i medicinsku informatiku, Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar", Zagreb
[2] Istarski domovi zdravlja, Ispostava Pula
[3] Odjel za radiologiju, Specijalna bolnica Agram, Poliklinika Zagreb, Zagreb
[4] Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Zagreb
[5] Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Referentni centar Ministarstva zdravstva RH za sistemski eritemski lupus i srodne bolesti, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta, Klinički bolnički centar Zagreb
[6] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[7] Odjel za hitnu medicinu, Opća županijska bolnica Požega
[8] Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb
[9] Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb
[10] Katedra za biofiziku, biologiju i kemiju, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Osijek

Deskriptori
INFARKT MIOKARDA – epidemiologija, mortalitet; ISHEMIJA MIOKARDA – epidemiologija, mortalitet; MORTALITET – trend; DOBNA DISTRIBUCIJA; SPOLNA DISTRIBUCIJA; SOCIOEKONOMSKI ČIMBENICI; EUROPSKA UNIJA; HRVATSKA – epidemiologija

SAŽETAK. *Cilj rada:* Cilj istraživanja jest utvrditi opću i dobno-specifičnu stopu smrtnosti za akutni i ponavljajući infarkt miokarda (IM) po hrvatskim županijama za razdoblje od 2015. do 2019. godine, koristeći revidiranu europsku populaciju iz 2013. godine (RESP). Dodatni je cilj usporediti utvrđene stope s prosječnim stopama za Hrvatsku i EU, kao i istražiti povezanost između stopa i makroekonomskih pokazatelja. *Materijal i metode:* Izračunate su opće i dobno standardizirane stope mortaliteta za akutni i ponovljeni IM koristeći RESP kao i njegovu stariju verziju, europsku standardnu populaciju iz 1976. godine (ESP). Dobno standardizirane stope uspoređene su s prosječnom stopom u Hrvatskoj (2017. godine) i EU (2019. godine). Prosječna stopa smrtnosti u EU temeljena je na RESP-u i dobivena je iz baze Eurostat. Broj umrlih dobiven je od Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, a popis stanovnika iz Državnog zavoda za statistiku. Analizirana je povezanost stopa mortaliteta i dvaju indikatora: bruto domaćeg proizvoda (BDP) i indeksa gospodarske snage Hrvatske gospodarske komore. *Rezultati:* Opće stope mortaliteta za akutni i ponovljeni IM iznosi od 72 do 91 (na 100.000 stanovnika), s velikim rasponom između županija od 35 do 120. Dobno standardizirane stope temeljene na RESP-u za većinu županija brojčano su više spram stopa temeljenih na ESP-u. U svim županijama dobno standardizirane stope nadilaze prosjek EU-a (do tri puta), a smrtnost u kontinentalnim županijama viša je od smrtnosti u obalnim županijama. Dok indeks HGK-a ne korelira značajno sa smrtnošću, BDP negativno korelira u muškaraca ($r = -0.492$, $p = 0,023$). *Zaključci:* Primjena RESP-a umjesto ESP-a preduvjet je za usporedbu dobno standardiziranih stopa smrtnosti s članicama EU-a. Usprkos međužupanijskim razlikama, stope smrtnosti u Hrvatskoj i dalje uvelike nadilaze prosjek EU-a.

Descriptors
MYOCARDIAL INFARCTION – epidemiology, mortality; MYOCARDIAL ISCHEMIA – epidemiology, mortality; MORTALITY – trends; AGE DISTRIBUTION; SEX DISTRIBUTION; SOCIOECONOMIC FACTORS; EUROPEAN UNION; CROATIA – epidemiology

SUMMARY. *Study aim:* The aim was to estimate crude and age-standardised mortality rates for acute and recurrent myocardial infarction (MI) by Croatian counties, employing the 2013 Revised European Standard Population (RESP), for the period between 2015 and 2019. A further aim was to compare the estimated rates with average rates for Croatia and the EU, as well as to assess the association between rates and macroenomical indicators. *Materials and methods:* Crude and age-standardised mortality rates for acute and recurrent MI were calculated using the RESP as well as its older counterpart, the 1976 European Standard Population (ESP). Age-standardised rates were compared with average mortality rates in Croatia (for 2019) and the EU (for 2017). The EU average age-standardised mortality rate is based on RESP, and it was obtained from the Eurostat database. The number of deaths was obtained from the Croatian Institute of Public Health, whereas census data were obtained from the Croatian Central Bureau of Statistics. Moreover, we analysed the association between mortality rates and two indicators: gross domestic product (GDP) and the Index of economical strength of the Croatian Chamber of Economy (CCE). *Results:* Crude mortality rates for acute and recurrent MI are between 72 and 91 (per 100,000 inhabitants), with a wide inter-county range 35 to 120. Age-standardised rates based on RESP were numerically higher for most of the counties compared to rates based on ESP. In all counties the age-standardised rate exceeded the EU average rate (up to 3-fold), while rates in the inland counties were higher compared to coastal counties. While the CCE index was not significantly correlated with mortality, the GDP was negatively correlated in males

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Matea Turudić, dr. med.,
https://orcid.org/0000-0001-6304-5829,
Istarski domovi zdravlja, Ispostava Pula,
Flanatička ul. 27, 52100 Pula;
e-pošta: matea.turudic@gmail.com

Primljeno 30. ožujka 2022.,
prihvaćeno 24. siječnja 2023.

(r=-0.492, p=0.023). *Conclusions:* Using RESP rather than ESP is a prerequisite for comparing age-standardised mortality rates with EU member states. Despite inter-county differences, age-standardised rates still largely exceed the EU average.

Među državama članicama Europske unije (EU), Republika Hrvatska (RH) se ubraja među države s visokim kardiovaskularnim rizikom.[1] U skupini kardiovaskularnih bolesti (KVB), cerebrovaskularne bolesti i ishemijska bolest srca (IBS) najčešće su dijagnostičke podskupine. U ishemijsku bolest srca (I20-I25) ubrajaju se angina pektoris, akutni infarkt miokarda, ponovljeni infarkt miokarda, komplikacije nakon akutnog infarkta miokarda, ostale akutne ishemične bolesti srca i kronična ishemična bolest srca. Ishemijska bolest srca vodeći je uzrok smrti u svijetu i u Hrvatskoj, gdje čini 13,3% svih uzroka smrti kod oba spola.[2,3] Tako je primjerice od dijagnoze akutnog infarkta miokarda koji se ubraja u akutne kliničke manifestacije IBS-a, 2019. godine umrlo 2.911 osoba. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ) redovito objavljuje podatke o smrtnosti i pobolu od KVB-a poradi uvida u zdravstveno stanje populacije i određivanja planiranja u sustavu zdravstva na svim razinama zdravstvene zaštite. Podatci o pobolu i mortalitetu prikazani su kao apsolutni brojevi te opće, dobno i spolno specifične i dobno-standardizirane stope, pri čemu se za direktnu standardizaciju primjenjuje populacija Republike Hrvatske iz 2011. godine kao standardna. Za razliku od hrvatskih nacionalnih izvješća, statistički ured EU (Eurostat) zamijenio je europsku standardnu populaciju iz 1976. godine revidiranom europskom standardnom populacijom 2013. (RESP 2013).[4,5,6] Od tada se za izračun dobno standardiziranih stopa država članica EU-a kod direktne standardizacije primjenjuje RESP 2013. Naglašena je nužnost i žurna upotreba recentne standardne populacije kako bi stope među državama članicama bile usporedive, što je detaljno objašnjeno na primjeru Europskih registara za rak.[4,7]

Cilj rada je za razdoblje od 2015. do 2019. izračunati opće i dobno standardizirane stope temeljem revidirane standardne europske populacije za akutni i ponovljeni infarkt miokarda po županijama, usporediti ih s prosječnim vrijednostima stopa na razini Republike Hrvatske i EU-a te utvrditi njihovu povezanost s makroekonomskim indikatorima.

Materijali i metode

Izvori podataka

Iz Baze umrlih HZJZ-a za razdoblje od 2015. do 2019. godine dobiveni su podatci po petogodišnjim dobnim skupinama od 0 do 85+, po spolu i županijama za skupinu ishemijske bolesti srca (I20-I25) prema MKB X. koja uključuje: I20 Anginu pektoris, I21 Akutni infarkt miokarda, I22 Ponovljeni infarkt miokarda, I23 Komplikacije nakon akutnog infarkta miokarda, I24 Ostale akutne ishemične bolesti srca i I25 Kroničnu ishemičnu bolest srca.

Popis stanovnika po županijama za 2015. i 2019. godinu preuzet je s mrežnih stranica Državnog zavoda za statistiku na temelju procjena načinjenih sredinom svake od navedenih godina.[8]

Bruto domaći proizvod (BDP) po stanovniku jest makroekonomski indikator koji pokazuje vrijednost finalnih dobara i usluga proizvedenih u državi u danoj godini i iskazan je u novčanim jedinicama hrvatskim kunama (HRK). Podatci za 2019. godinu dobiveni su iz izvještaja Državnog zavoda za statistiku.[9]

Indeks gospodarske snage Hrvatske gospodarske komore (indeks HGK) jest kompozitni pokazatelj koji se računa kao zbroj ponderiranih osnovnih gospodarskih pokazatelja u trogodišnjim prosjecima te demografske projekcije radi mjerenja stupnja gospodarske snage i gospodarskog potencijala županija u odstupanju od prosjeka RH. Tako indeks gospodarske snage iznad 100 pokazuje da je pojedina županija iznad prosjeka RH, dok vrijednost niža od 100 znači da je pojedina županija ispod prosjeka RH. Podatci za 2018. godinu preuzeti su iz publikacije HGK Županije – razvojna raznolikost i gospodarski potencijali za 2018./2019. godinu.[10]

Iz baze Eurostat uzeti su podatci za dobno standardizirane stope za akutni i ponovljeni infarkt miokarda za Mađarsku, Sloveniju, Austriju, Njemačku, Italiju i prosjek EU-a.[11]

Izračun općih, dobno specifičnih i dobno standardiziranih stopa

Za svaku od navedenih dijagnoza za IBS (I20-I25) izračunat je proporcionalni mortalitet za navedeno razdoblje kao udio umrlih od pojedinih dijagnoza u ukupnom broju umrlih od IBS od 2015. do 2019. godine. Izračunata je i postotna promjena kao razlika između općih ili dobno standardiziranih stopa između dvije godine izražena kao postotak stope iz prethodne godine.

Opće stope za ukupnu populaciju prikazane su kao ukupan broj umrlih od akutnog i ponovljenog infarkta miokarda (I21, I22) na 100.000 stanovnika. Dobno specifične stope primijenjene su za izračun dobno standardiziranih stopa na temelju obje standardne populacije ESP 1976 i RESP 2013 tako da su dobno specifične stope (0 do 85+) pomnožene s ponderima standardnih populacija ESP 1976 i RESP 2013.[5] RESP je utemeljena na projekcijama populacija država članica

EU-27 i članica Europskog udruženja slobodne trgovine za razdoblje od 2011. do 2030. godine i podijeljena u petogodišnje dobne skupine, uz izuzetak prve dobne skupine s dobnom kategorijom 0, dok je najstarija dobna skupina 95+.[6]

Dobno standardizirane stope mortaliteta po županijama uspoređene su s prosjekom Hrvatske za 2019. godinu i prosjekom za 28 država članica EU-a za 2017. godinu, pri čemu su u izračun uzete države članice EU-a od 2013. do 2020. godine.[12]

Statistička obrada

Za analizu podataka i prikaza mape upotrijebljen je računalni program za tabličnu pohranu i obradu podataka *Microsoft Excel 365* (*Microsoft Corporation*, Redmond, Washington, SAD). U statističkoj analizi korištene su metode deskriptivne i analitičke statistike. Kontinuirane varijable uspoređene su t-testom i Pearsonovim testom korelacije, a kao razina statističke značajnosti uzeta je vrijednost $p < 0,05$. Statističke analize napravljene su primjenom statističkog programa *SPSS Statistics 26* (IBM, Amonk, New York, SAD) i JASP 0.16.1.[13]

Rezultati

U razdoblju od 2015. do 2019. godine vodeći uzrok smrti u skupini ishemijske bolesti srca bila je kronična ishemična bolest srca (I25) s proprocionalnim mortalitetom 62,99%, dok je na drugom mjestu bio akutni infarkt miokarda (I21) s 36,55%. Udjeli ostalih dijagnoza bili su sljedeći: 0,21% za I20, 0,18% za I22 i 0,08% za I24.

Opće stope mortaliteta na 100.000 stanovnika za akutni i ponovljeni infarkt miokarda iznosile su 91 za 2015. godinu, 86 za 2016. godinu, 90 za 2017. godinu, 91 za 2018. godinu te 72 za 2019. godinu. Od 2015. do 2019. godine smanjenje općih stopa mortaliteta nije kontinuirano i postotne promjene po godinama su slijedeće: -5,5% od 2015. do 2016., +4,7% od 2016. do 2017., +1,1% od 2017. do 2018. te -20,9% od 2018. do 2019. godine.

U tablici 1, tablici 2 i tablici 3 prikazane su opće stope mortaliteta po spolu i ukupno za sve županije za 2019. godinu.

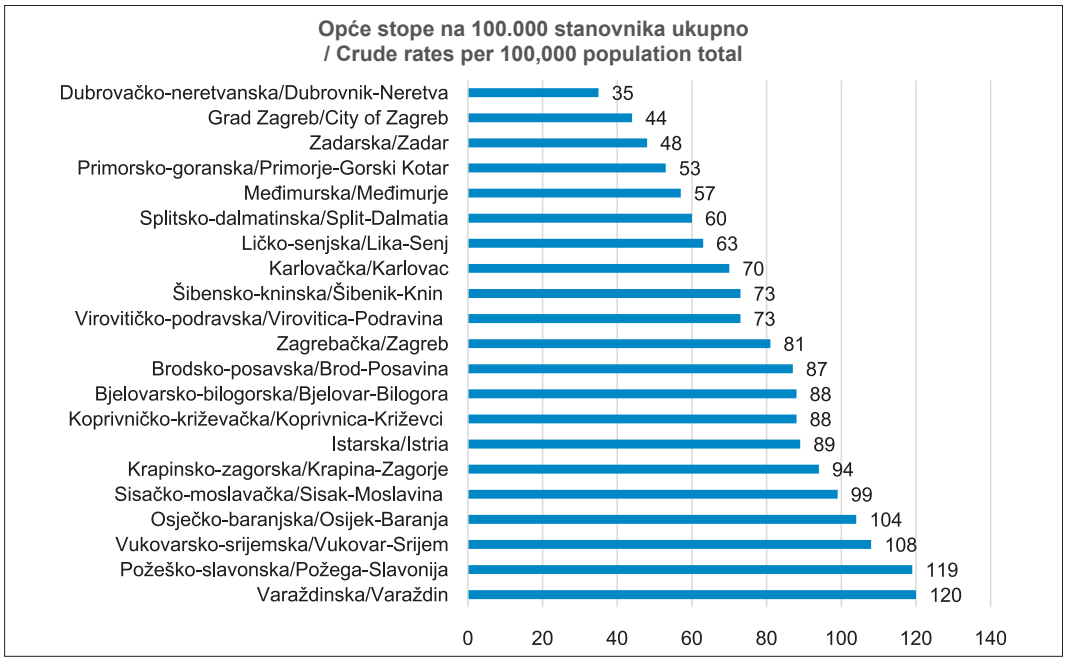
Raspon općih stopa mortaliteta za ukupnu populaciju kretao se od 35 na 100.000 u Dubrovačko-neretvanskoj županiji do 120 u Varaždinskoj županiji, što daje omjer 3,4.

Raspon općih stopa mortaliteta za muškarce kretao se od 40 na 100.000 u Dubrovačko-neretvanskoj županiji do 148 u Požeško-slavonskoj županiji, što daje omjer od 3,7.

Raspon općih stopa mortaliteta za žene kretao se od 29 na 100.000 u Zadarskoj županiji do 99 u Varaždinskoj županiji, što daje omjer od 3,4.

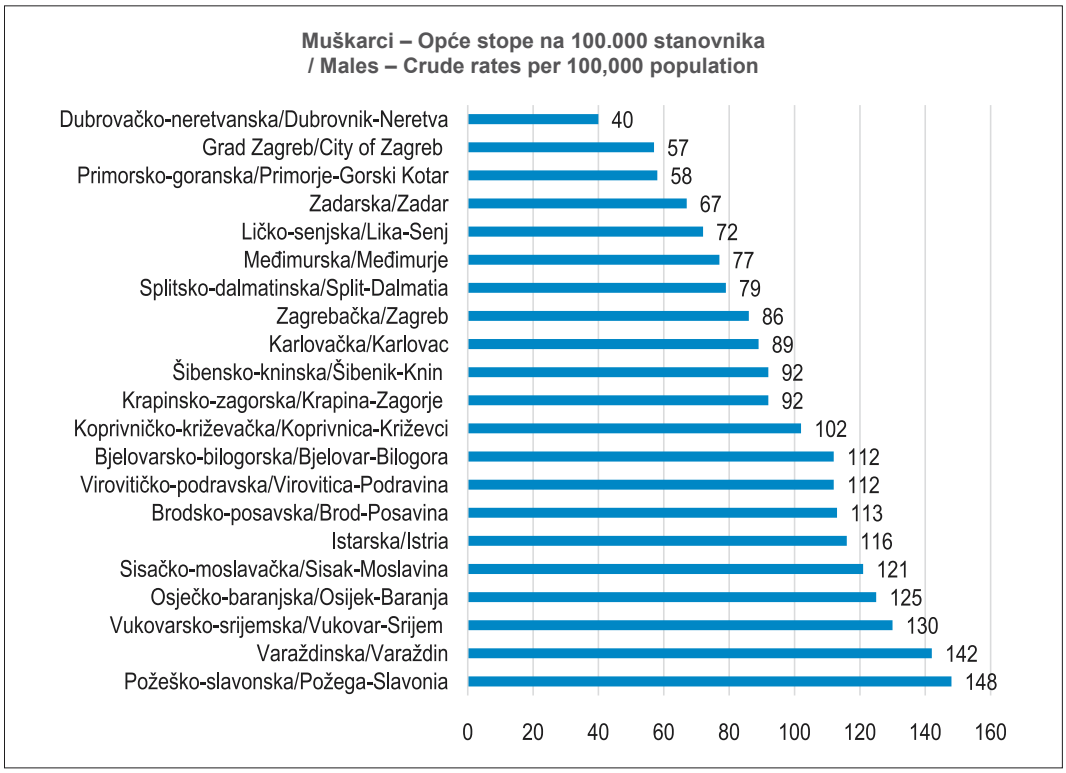
Omjeri najvećih i najnižih dobno standardiziranih stopa po županijama prema RESP 2013 za ukupnu populaciju iznose 3,6; za muškarce 4,2 te za žene 3,5.

Na slici 4 prikazana je karta Hrvatske s percentilnom distribucijom dobno standardiziranih stopa



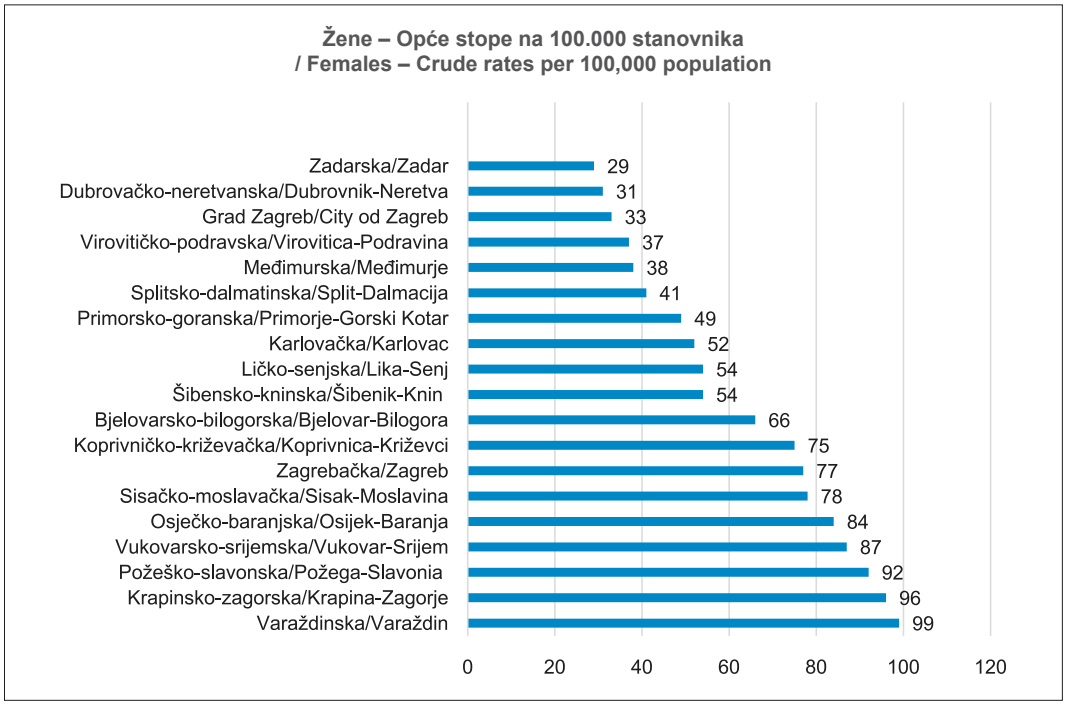
Slika 1. Opće stope mortaliteta na 100.000 stanovnika od akutnog i ponovljenog infarkta miokarda po županijama za 2019. – ukupno

Figure 1. Crude mortality rates per 100 000 population from acute and recurrent myocardial infarction by counties for 2019. – total



Slika 2. Opće stope mortaliteta na 100.000 stanovnika od akutnog i ponovljenog infarkta miokarda po županijama za 2019. – muškarci

Figure 2. Crude mortality rates per 100 000 population from acute and recurrent myocardial infarction by counties for 2019. – males



Slika 3. Opće stope mortaliteta na 100.000 stanovnika od akutnog i ponovljenog infarkta miokarda po županijama za 2019. – žene

Figure 3. Crude mortality rates per 100 000 population from acute and recurrent myocardial infarction by counties for 2019. – females

Tablica 1. Dobno standardizirane stope smrtnosti od akutnog i ponovljenog infarkta miokarda po županijama za 2019. godinu za ESP 1976 i RESP 2013 (ukupno, muškarci, žene)

Table 1. Age-standardised mortality rates from acute and recurrent myocardial infarction by counties in 2019 for ESP 1976 and RESP 2013 (total, males, females)

Županija/County	ESP	RESP	ESP	RESP	ESP	RESP
	Ukupno/Total		Muškarci/Males		Žene/Females	
Požeško-slavonska/Požega-Slavonia	70	114	104	166	40	74
Varaždinska/Varaždin	69	119	104	179	44	80
Vukovarsko-srijemska/Vukovar-Srijem	62	103	93	148	36	68
Osječko-baranjska/Osijek-Baranja	60	100	90	144	36	68
Krapinsko-zagorska/Krapina-Zagorje	52	92	62	100	38	76
Brodsko-posavska/Brod-Posavina	51	85	84	137	26	50
Sisačko-moslavačka/Sisak-Moslavina	56	85	81	114	33	57
Koprivničko-križevačka/Koprivnica-Križevci	53	88	79	124	30	60
Bjelovarsko-bilogorska/Bjelovar-Bilogora	48	81	73	120	27	52
Istarska/Istria	47	78	74	118	24	46
Zagrebačka/Zagreb	47	83	62	104	34	66
Virovitičko-podravska/Virovitica-Podravina	45	71	85	140	18	30
Splitsko-dalmatinska/Split-Dalmatia	36	58	57	87	18	35
Karlovačka/Karlovac	36	58	53	87	23	38
Međimurska/Međimurje	35	58	61	109	19	30
Šibensko-kninska/Šibenik-Knin	34	57	49	83	21	37
Zadarska/Zadar	28	44	44	67	12	23
Grad Zagreb/City of Zagreb	27	45	43	68	15	28
Ličko-senjska/Lika-Senj	26	47	39	67	13	29
Primorsko-goranska/Primorje – Gorski Kotar	27	45	35	56	19	35
Dubrovačko-neretvanska/Dubrovnik-Neretva	21	33	30	43	12	23

ESP = European Standard Population 1976, RESP = Revised European Standard Population 2013

mortaliteta za akutni i ponovljeni infarkt miokarda za 2019. godinu za ukupnu populaciju.

Određene su slijedeće kategorije: <50 (izrazito ispod prosjeka), 50 – 69 (ispod prosjeka), 70 – 89 (prosjek), 90 – 109 (iznad prosjeka) i >110 (izrazito iznad prosjeka).

Varaždinska i Požeško-slavonska županija imaju stope smrtnosti izrazito iznad prosjeka, a Vukovarsko-srijemska, Osječko-baranjska i Krapinsko-zagorska iznad prosjeka.

Prosječne vrijednosti imaju Koprivničko-križevačka, Brodsko-posavska, Sisačko-moslavačka, Zagrebačka, Bjelovarsko-bilogorska, Istarska i Virovitičko-podravska županija.

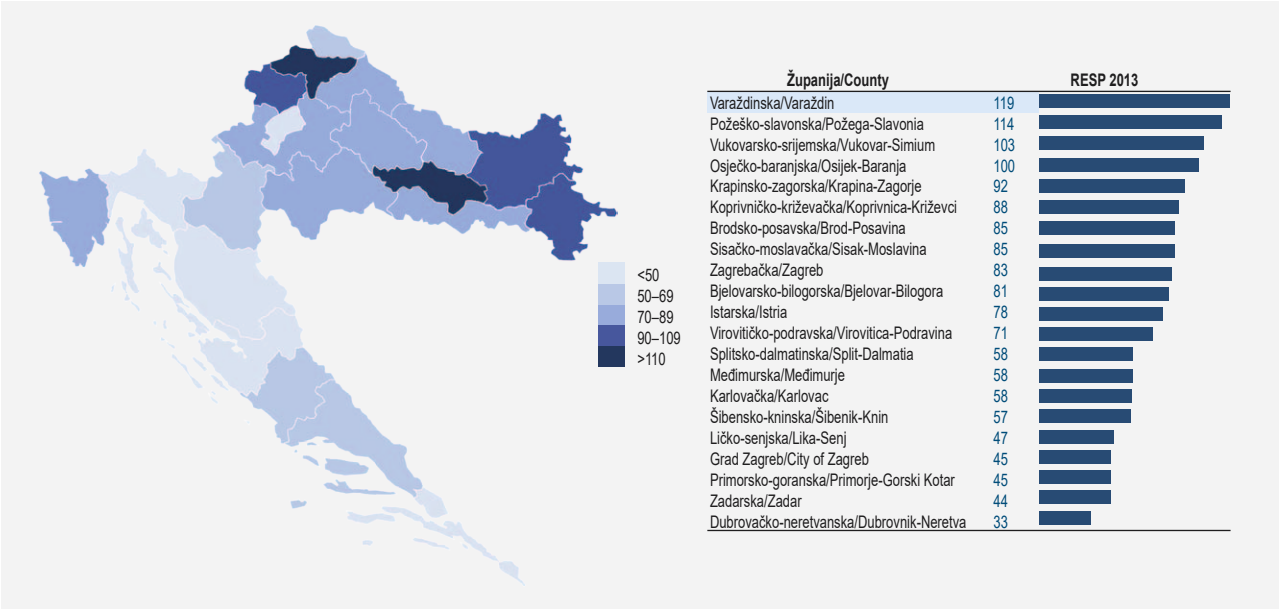
Ispodprosječne vrijednosti bilježe Splitsko-dalmatinska, Međimurska, Karlovačka i Šibensko-kninska županija, dok Ličko-senjska, Grad Zagreb, Primorsko-goranska županija, Zadarska i Dubrovačko-neretvanska županija imaju stope mortaliteta izrazito ispod prosjeka.

Iz omjera dobno standardiziranih stopa po županijama s prosjekom RH po spolu iz tablice 2 vidljivo je da Karlovačka, Splitsko-dalmatinska, Šibensko-kninska, Primorsko-goranska, Dubrovačko-neretvanska županija i Grad Zagreb imaju stope niže od prosjeka kod oba spola. Virovitičko-podravska i Međimurska županija imaju niže stope od prosjeka samo kod muškaraca.

U usporedbi s prosjekom EU-a jedino Dubrovačko-neretvanska županija za oba spola i Primorsko-goranska županija kod žena imaju niže prosječne stope.

Vrijednosti dobno standardiziranih stopa po županijama statistički su testirane u odnosu na prosjek za Republiku Hrvatsku za žene (47,85) i muškarce (107,66).

Kod žena značajno veće stope od prosjeka zamijećene su u Varaždinskoj (p = 0,00), Krapinsko-zagor-



Županija/County	RESP 2013
Varaždinska/Varaždin	119
Požeško-slavonska/Požega-Slavonia	114
Vukovarsko-srijemska/Vukovar-Simium	103
Osječko-baranjska/Osijek-Baranja	100
Krapinsko-zagorska/Krapina-Zagorje	92
Koprivničko-križevačka/Koprivnica-Križevci	88
Brodsko-posavska/Brod-Posavina	85
Sisačko-moslavačka/Sisak-Moslavina	85
Zagrebačka/Zagreb	83
Bjelovarsko-bilogorska/Bjelovar-Bilogora	81
Istarska/Istria	78
Virovitičko-podravska/Virovitica-Podravina	71
Splitsko-dalmatinska/Split-Dalmatia	58
Međimurska/Međimurje	58
Karlovačka/Karlovac	58
Šibensko-kninska/Šibenik-Knin	57
Ličko-senjska/Lika-Senj	47
Grad Zagreb/City of Zagreb	45
Primorsko-goranska/Primorje-Gorski Kotar	45
Zadarska/Zadar	44
Dubrovačko-neretvanska/Dubrovnik-Neretva	33

Slika 4. Dobno standardizirane stope smrtnosti (RESP 2013) od akutnog i ponovljenog infarkta miokarda po županijama, 2019. godine (oba spola)

Figure 4. Age-standardised mortality rates (RESP 2013) from acute and recurrent myocardial infarction by counties in 2019 (both genders)

skoj (p = 0,000), Požeško-slavonskoj (p = 0,000), Vukovarsko-srijemskoj (p = 0,000), Osječko-baranjskoj (p = 0,000), Zagrebačkoj (p = 0,000), Koprivničko-križevačkoj (p = 0,001) i Sisačko-moslavačkoj (p = 0,005).

Stope slične prosjeku imale Bjelovarsko-bilogorska (p = 0,080), Brodsko-posavska (p = 0,200), Istarska (p = 0,778), Karlovačka (p = 0,088) i Šibensko-kninska županija (p = 0,053).

Stope značajno niže od prosjeka imale su Primorsko-goranska (p = 0,018), Splitsko-dalmatinska (p = 0,018), Ličko-senjska (p = 0,001), Grad Zagreb (p = 0,000), Zadarska (p = 0,000), Dubrovačko-neretvanska županija (p = 0,000), Međimurska (p = 0,001) i Virovitičko-podravska (p = 0,001).

Kod muškaraca značajno veće stope imale su slijedeće županije: Varaždinska (p = 0,000), Požeško-slavonska (p = 0,000), Osječko-baranjska (p = 0,000), Vukovarsko-srijemska (p = 0,000), Koprivničko-križevačka (p = 0,002), Sisačko-moslavačka (p = 0,034), Bjelovarsko-bilogorska (p = 0,006), Brodsko-posavska (p = 0,000), Istarska (p = 0,010), Virovitičko-podravska (p = 0,000), dok su stope slične prosjeku imale Krapinsko-zagorska (p = 0,725), Zagrebačka (p = 0,375), Karlovačka (p = 0,168), Splitsko-dalmatinska (p = 0,168), Šibensko-kninska (p = 0,062) i Međimurska (p = 0,127).

Značajno niže stope od prosjeka imale su Primorsko-goranska (p = 0,000), Ličko-senjska (p = 0,000), Zadarska (p = 0,000), Grad Zagreb (p = 0,001) i Dubrovačko-neretvanska županija (p = 0,000).

Iz tablice 3. vidi se da su Grad Zagreb, Istarska, Primorsko-goranska i Varaždinska županija iznad prosjeka indeksa HGK za RH, dok ostale županije imaju ispodprosječne vrijednosti HGK indeksa. Izrazito veliki broj županija ispod prosjeka najvećim je dijelom posljedica utjecaja Grada Zagreba koji podiže vrijednost prosjeka. Indeksi Bjelovarsko-bilogorske, Požeško-slavonske i Virovitičko-podravske županije na razini su oko 2/3 prosjeka Republike Hrvatske.

Grad Zagreb, Istarska, Primorsko-goranska i Varaždinska županija ujedno su i županije čiji BDP po stanovniku prelazi 100.000 HRK, a jedini izuzetak u navedenoj skupini čini Dubrovačko-neretvanska županija s ispodprosječnim indeksom HGK od 92,2.

Indeks HGK i dobno standardizirane stope mortaliteta I21, I22 negativno su povezani kod muškaraca i žena, r = -0.293, (p = 0,197) i r = -0,162, (p = 0,482).

BDP je negativno i značajno povezan s dobno standardiziranim stopama mortaliteta I21, I22 kod muškaraca, r = -0.492 (p = 0,023), dok kod žena ne doseže razinu statističke značajnosti, r = -0,407 (p = 0,067).

U 2019. godini velika većina županija bilježi smanjenje dobno standardiziranih stopa za oba spola izuzev Požeško-slavonske županije za oba spola, Vukovarsko-srijemske i Varaždinske za žene i Karlovačke za muškarce (slika 5).

Prosječne dobno standardizirane stope od akutnog i ponovljenog infarkta miokarda u Hrvatskoj za muškarce i žene značajno su više u odnosu na EU prosjek (p = 0,001). Također, dobno standardizirane stope u

Tablica 2. Omjeri dobno standardiziranih stopa mortaliteta za 2019. godinu s prosjekom Hrvatske (2019.) i EU-a (2017.) po spolu

Table 2. Ratios of age-standardised mortality rates in 2019 with Croatian average (2019) and EU average (2017) by gender

	Muškarci/Males Županije vs. HR prosjek / Counties vs. CRO average	Žene/Females Županije vs. HR prosjek / Counties vs. CRO average	Muškarci/Males Županije vs. EU prosjek / Counties vs. EU average	Žene/Females Županije vs. EU prosjek / Counties vs. EU average
Varaždinska/Varaždin	1,84	1,78	3,04	2,87
Požeško-slavonska/Požega-Slavonia	1,70	1,65	2,82	2,65
Vukovarsko-srijemska/Vukovar-Srijem	1,52	1,51	2,51	2,44
Osječko-baranjska/Osijek-Baranja	1,48	1,51	2,44	2,44
Virovitičko-podravska/Virovitica-Podravina	1,44	0,67	2,38	1,08
Brodsko-posavska/Brod-posavina	1,41	1,11	2,33	1,79
Koprivničko-križevačka/Koprivnica-Križevci	1,27	1,34	2,10	2,15
Bjelovarsko-bilogorska/Bjelovar-Bilogora	1,23	1,16	2,04	1,86
Istarska/Istria	1,21	1,02	2,00	1,65
Sisačko-moslavačka/Sisak-Moslavina	1,17	1,27	1,94	2,04
Međimurska/Međimurje	1,12	0,67	1,85	1,08
Zagrebačka/Zagreb	1,07	1,47	1,77	2,37
Krapinsko-zagorska/Krapina-Zagorje	1,03	1,69	1,70	2,72
Karlovačka/Karlovac	0,89	0,85	1,48	1,36
Splitsko-dalmatinska/Split-Dalmatia	0,89	0,78	1,48	1,25
Šibensko-kninska/Šibenik-Knin	0,85	0,82	1,41	1,33
Grad Zagreb/City of Zagreb	0,70	0,62	1,15	1,00
Zadarska/Zadar	0,69	0,51	1,14	0,82
Ličko-senjska/Lika-Senj	0,69	0,65	1,14	1,04
Primorsko-goranska/Primorje-Gorski Kotar	0,57	0,78	0,95	1,25
Dubrovačko-neretvanska/Dubrovnik-Neretva	0,44	0,51	0,73	0,82

HR = Hrvatska, CRO = Croatia, EU = European Union, Europska unija

Hrvatskoj kod žena, muškarca i ukupno više su od Mađarske, Slovenije, Austrije, Njemačke i Italije.

Diskusija

Hrvatska se unutar EU-a ubraja u države s visokim mortalitetom od kardiovaskularnih bolesti, među kojima dominira ishemijska bolest srca kao najčešća dijagnostička podskupina i vodeći uzrok smrti kod oba spola. Dosadašnja epidemiološka istraživanja prikazala su dinamiku morbiditeta i mortaliteta u populaciji, ali zbog metodoloških ograničenja nisu mogla objasniti uzročno-posljedične odnose koji dovode do visokog opterećenja ovom skupinom bolesti.[14] Ovim su istraživanjem po prvi put sukladno metodologiji Eurostata za razdoblje od 2015. do 2019. godine izračunate dobno standardizirane stope mortaliteta od akutnog i ponovljenog infarkta miokarda (I21, I22) po županijama i uspoređene s nacionalnim prosjekom te prosjekom EU-a i odabranih država članica.

Akutni infarkt miokarda (I21) u istraživanom je razdoblju s 36,55% drugi uzrok smrti u skupini ishemijske bolesti srca, dok je proporcionalni mortalitet za ponovljeni infarkt miokarda iznosio svega 0,18%. Premda je proporcionalni mortalitet ponovljenog infarkta miokarda izrazito mali, u bazi Eurostat podatci za akutni i ponovljeni infarkt miokarda prikazuju se agregirano i takav je zbirni prikaz nužan za usporedbu s drugim državama EU-a.

Premda je od 2015. do 2019. godine zabilježen pad broja umrlih od I21, I22 na 100.000 stanovnika, negativan trend nije kontinuiran. Postotne promjene od 2015. do 2016. iznose -5,5%, od 2016. do 2017. +4,7%, od 2017. do 2018. +1,1%, te od 2018. do 2019. -20,9%. Trend mortaliteta upućuje na dinamiku kretanja u populaciji, a omjeri najviših i najnižih općih stopa na razlike rizika među županijama. Navedeni omjeri iznose 3,4 za ukupnu populaciju, 3,7 za muškarce i 3,4 za žene, što upućuje na razlike rizika većeg od 200% (slika 1, 2 i 3). Za 2019. godinu prikazane su dobno standardizirane stope (DSS) koje uzimaju u obzir i razlike u dobnoj strukturi među županijama za ukupnu populaciju, muškarce i žene izračunate temeljem stare

Tablica 3. Prikaz županijskih vrijednosti HGK indeksa za 2018. godinu i bruto domaćeg proizvoda po stanovniku za 2019. godinu za oba spola

Table 3. CCE index for 2018 and gross domestic product per capita per county for 2019 for both genders

	HGK indeks/CCE index 2018	BDP/GDP 2019	Muškarci/Males RESP	Žene/Females RESP
Grad Zagreb/City of Zagreb	147,8	176 012	68	28
Istarska/Istria	129,3	118 321	118	46
Primorsko-goranska/Primorje-Gorski Kotar	106,1	112 923	56	35
Varaždinska/Varaždin	102,9	89 796	179	80
Zagrebačka/Zagreb	97,2	79 836	104	66
Međimurska/Međimurje	92,7	85 078	109	30
Zadarska/Zadar	92,2	85 581	67	23
Dubrovačko-neretvanska/Dubrovnik-Neretva	92,2	108 779	43	23
Koprivničko-križevačka/Koprivnica-Križevci	90,6	74 948	124	60
Krapinsko-zagorska/Krapina-Zagorje	88,1	66 384	100	76
Vukovarsko-srijemska/Vukovar-Srijem	85,4	63 802	148	68
Karlovačka/Karlovac	85,2	70 504	87	38
Splitsko-dalmatinska/Split-Dalmatia	80,4	79 760	87	35
Osječko-baranjska/Osijek-Baranja	80,3	75 857	144	68
Šibensko-kninska/Šibenik-Knin	77,0	83 961	83	37
Sisačko-moslavačka/Sisak-Moslavina	76,9	71 958	114	57
Ličko-senjska/Lika-Senj	76,2	79 509	67	29
Brodsko-posavska/Brod-Posavina	73,0	60 871	137	50
Bjelovarsko-bilogorska/Bjelovar-Bilogora	68,5	67 700	120	52
Požeško-slavonska/Požega-Slavonia	67,5	60 920	166	74
Virovitičko-podravska/Virovitica-Podravina	66,5	58 336	140	30

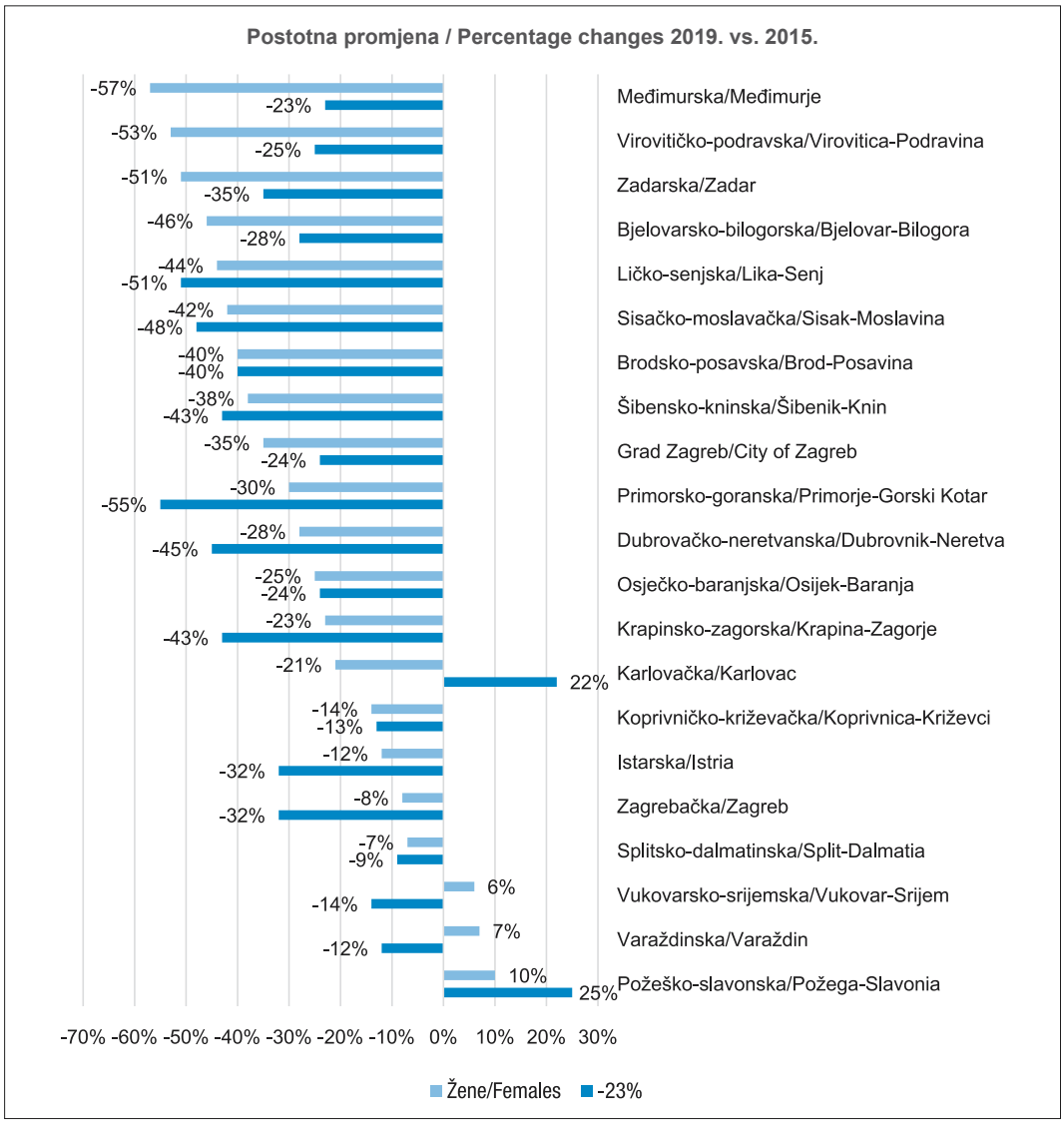
CCE = Croatian Chamber of Economy; GDP = gross domestic product, HGK = Hrvatska gospodarska komora; BDP = bruto domaći proizvod

(ESP 1976) i nove (RESP 2013) standardne populacije. Zamjetne su razlike u visini stopa ovisno o primjeni ESP ili RESP kao standardne populacije. Tako je primjerice primjena RESP 2013 za ishod imala više stope mortaliteta jer ESP ima veći udio starog stanovništva (tablica 1). Naime, odabir standardne populacije određuje vrijednost DSS-a jer standardne populacije s većim udjelom starije populacije daju veću važnost bolestima koje se pojavljuju u poodmakloj dobi kao što su, primjerice, karcinomi i kardiovaskularne bolesti.[15] U usporedbi s omjerima općih stopa, omjeri DSS-a su veći i vrijednosti od 3,6 za ukupnu populaciju, 4,2 za muškarce i 3,5 za žene upućuju na velike međužupanijske razlike u smrtnosti od akutnog i ponovljenog infarkta miokarda.

Percentilna distribucija DSS mortaliteta nudi sveobuhvatniji uvid u stratifikaciju mortaliteta na području RH uvrštavanjem županija u pripadajuće kategorije (slika 4). Regionalne razlike u smrtnosti od akutnog i ponovljenog infarkta miokarda jasno su izrađene uz gradijente kontinentalna vs. primorska Hrvatska. Isto tako, istočne županije kao što su primjerice Požeško-slavonska, Vukovarsko-srijemska i Osječko-baranjska, uz sjeverne, Varaždinsku i Krapinsko-zagorsku, imaju najveće stope mortaliteta. Karta jasno upućuje da kontinentalne županije pripadaju dvjema kategorijama iznad prosjeka, dok su priobalne županije smještene u niže kategorije.

Pri usporedbi DSS stopa mortaliteta s hrvatskim prosjekom iskazanim u obliku omjera vidi se da veliki broj županija ima stope koje su značajno više ili niže od prosjeka za muškarce i žene. Valja istaknuti izrazito niske stope mortaliteta za oba spola u Gradu Zagrebu i većini priobalnih županija. Također, muškarci u Gradu Zagrebu i svim priobalnim županijama izuzev Istarske imaju stope mortaliteta ispod prosjeka, a kod žena je distribucija slična, s tim da Virovitičko-podravska i Međimurska županija imaju stope niže od prosjeka (tablica 2).

Kada se vrijednosti DSS-a statistički testiraju s prosjekom za RH prema spolu, kod žena su stope značajno niže od prosjeka imale Primorsko-goranska ($p = 0,018$), Splitsko-dalmatinska ($p = 0,018$), Ličko-senjska ($p = 0,001$), Grad Zagreb ($p = 0,000$), Zadarska ($p = 0,000$), Dubrovačko-neretvanska županija ($p = 0,000$), Međimurska ($p = 0,001$) i Virovitičko-podravska ($p = 0,001$), a kod muškaraca Primorsko-goranska ($p = 0,000$), Ličko-senjska ($p = 0,000$), Zadarska ($p =$



Slika 5. Postotna promjena 2019. u odnosu na 2015. godinu dobno standardiziranih stopa mortaliteta po spolu

Slika 5. Percentage change 2019 vs. 2015 of age-standardised mortality rates by gender

0,000), Grad Zagreb (p = 0,001) i Dubrovačko-neretvanska županija (p = 0,000).

Isto tako, u usporedbi s prosjekom EU-a ističe se Dubrovačko-neretvanska županija sa stopom nižom od prosjeka EU-a za oba spola, te Primorsko-goranska županija za muškarce i Zadarska za žene. Navedeni su omjeri u velikom broju županija veći od 2, a u odnosu na prosjek EU-a kreću za muškarce od 0,73 do 3,04, a za žene 0,82 do 2,87. Kako standardizirane stope mortaliteta za oba spola u većini županija nadmašuju prosjek EU-a čak dva puta, opravdano je uvrštavanje Hrvatske u države visokog kardiovaskularnog rizika (tablica 2).

Smanjenje mortaliteta dobno standardiziranih stopa u 2019. u odnosu na 2015. godinu izraženo u obliku postotnih promjena daje uvid u trendove kretanja mortaliteta po županijama. Na nacionalnoj razini zamijećen je negativan trend u velikom broju županija. Kod muškaraca je iznosio do -55%, a kod žena do -57%. Ovi su rezultati u skladu s ranijim istraživanjima koja navode pad mortaliteta od akutnog infarkta i ponovljenog infarkta miokarda i kardiovaskularnih bolesti.[16,17] Međutim, treba naglasiti da pad ne bilježe sve županije. Tako primjerice Karlovačka i Požeško-slavonska županija imaju porast kod muškaraca +22% i + 25%, a kod žena Vukovarsko-srijemska (+6%), Varaždinska (+7%) te Požeško-slavonska (+10%) (slika 5).

Uz osobne čimbenike rizika koje dijelimo u promjenjive i nepromjenjive, zdravlje određuje niz drugih determinanti u koje ubrajamo socijalne, ekonomske i okolišne čimbenike. Premda u Hrvatskoj ne postoji

Tablica 4. Dobno standardizirane stope za infarkt miokarda i ponovljeni infarkt miokarda po odabranim državama EU-a

Table 4. Age-standardised rates from acute and recurrent myocardial infarction by selected EU countries

	Ukupno /Total	Žene /Females	Muškarci /Males
Hrvatska/Croatia	69,26	45,70	100,21
Mađarska/Hungary	60,23	40,64	88,33
Slovenija/Slovenia	57,78	32,36	90,26
Austrija/Austria	48,71	32,18	70,29
Njemačka/Germany	46,84	31,41	66,46
Italija/Italy	26,24	17,41	37,68
EU prosjek/EU average 2017	41,47	27,9	58,91

sustavno praćenje utjecaja socijalnih determinanti na zdravstveno stanje, neupitan je utjecaj socioekonomskih uvjeta života na dostupnost i kvalitetu zdravstvene zaštite. Niži socioekonomski status nepovoljno utječe na zdravlje i zbog toga je korelacija dobno standardiziranih stopa mortaliteta s odabranim makroekonomskim indikatorima, indeksom HGK i BDP-om očekivano negativna. Socioekonomski slabije razvijene županije imaju veću smrtnost (tablica 3). Valja istaknuti da je navedena povezanost razine ekonomskog razvoja kod muškaraca dosegla razinu statističke značajnosti. Ipak, dobivene rezultate treba interpretirati uzimajući u obzir sva ograničenja asocijacija dobivenih ekološkim dizajnom istraživanja. Ipak, valja očekivati da bi i zahtjevniji epidemiološki dizajn utemeljen na individualnim podatcima također potvrdio veći rizik mortaliteta kod osoba s nižim socioekonomskim statusom.

Hrvatska ima više dobno standardizirane stope od akutnog i ponovljenog infarkta miokarda od navedenih stopa u Mađarskoj, Sloveniji, Austriji, Njemačkoj i Italiji. Razlika u odnosu na prosjek EU-a za oba spola doseže razinu statističke značajnosti (tablica 4). Dobiveni rezultati upućuju na velika odstupanja od jednoga od najvažnijih ciljeva institucija EU-a, a to je prepoznavanje i smanjivanje razlika među zdravstvenim sustavima i ujednačavanje indikatora zdravlja unutar i između država članica. Tome zasigurno doprinose velike međužupanijske razlike koja upućuju na zdravstvenu i makroekonomsku neravnotežu koje se međusobno nalaze u složenoj međuzavisnosti.

Dobiveni rezultati upućuju na negativan trend, ali statistički značajno veći mortalitet od akutnog i ponovljenog infarkta miokarda u Hrvatskoj u odnosu na prosjek EU-a, što je objašnjivo visokim udjelima mortaliteta koji se može spriječiti. Naime, pri analizi mortaliteta od neke bolesti koji se može izbjeći (engl. *avoidable*), treba razlikovati preventabilni dio (engl. *preventable*) povezan s primjenom učinkovitih javnozdravstvenih intervencija i primarnom prevencijom i dio koji se može pripisati pravodobnim i učinkovitim zdravstvenim intervencijama (engl. *amenable* [*treatable*]), što uključuje liječenje i sekundarnu prevenciju.[18] Obje vrste mortaliteta u Hrvatskoj su iznimno visoke, što se objašnjava izostankom primjerene intersektorske politike.[19] Učinci prevencije su općenito gledano nedostatni jer Nacionalni program prevencije kardiovaskularnih bolesti iz 2001. godine nije sustavno proveden, a naknadno su utvrđene i neusklađenosti kliničke i javnozdravstvene prakse s preporukama koje se primjenjuju u drugim državama.

Dosadašnje neuspješne reforme hrvatskoga zdravstvenog sustava praćene su donošenjem niza nacionalnih planova. Tako je primjerice kvaliteta medicinske skrbi uvrštena u središte nacionalne strategije u kliničkoj praksi na nacionalnoj i županijskoj razini, a nije praćena prikupljanjem i analizom ishoda liječenja bolesnika s kardiovaskularnim bolestima.[20] Mortalitet od I21, I22 koji je značajno viši od prosjeka EU-a zasigurno se dijelom može pripisati i lošoj kvaliteti bolničke skrbi jer je standardizirana 30-dnevna bolnička stopa smrtnosti od akutnog infarkta miokarda 70% viša od prosjeka EU-a. Prema navedenom pokazatelju Republika Hrvatska je među državama članicama EU-a 2017. godine s 11,6 na 100 hospitalizacija bila na viskom drugom mjestu nakon Latvije (13,4 na 100 hospitalizacija).[21] U literaturi se također navodi velika varijabilnost navedenih stopa među bolnicama s rasponom od 0% do 34,2%, što potvrđuje nužnost institucijskog praćenja ishoda liječenja.[22]

Potrebne su analize na županijskoj i regionalnoj razini prema regijama NUTS-2 kako bi se rizici od umiranja od akutnog i ponovljenog infarkta miokarda kvantificirali, ujednačili i smanjili. Premda priobalne županije imaju očekivano niži mortalitet zbog mediteranske prehrane i načina života, i ova regija ima velike razlike u stopama mortaliteta. Tako primjerice visoko razvijena Istarska županija ima 2,3 puta veću stopu smrtnosti od Dubrovačko-neretvanske županije koja pripada istoj ekonomskoj kategoriji. Opažene razlike među županijama zasigurno se djelomično mogu pripisati i regionalnim razlikama u dostupnosti i kvaliteti zdravstvene skrbi, ali nema istraživanja koja bi navedenu neravnotežu precizno kvantificirala. Izrazito negativan trend smanjenja mortaliteta od akutnog i ponovljenog infarkta miokarda dijelom se može pripisati razvoju intervencijske kardiologije, jer je PCI mrežom obuhvaćen velik broj bolesnika. Interventnu kardiologiju obilježava velika stopa intervencija u odnosu na opću populaciju, manjak sustavnog praćenja ishoda liječenja, centralizacija centara velikog volumena u Zagrebu i relativno velik udio privatnog sektora u odnosu na druge specijalističke djelatnosti.[23] Neujednačena dostupnost PCI intervencija možda djelomično objašnjava opažene razlike i više stope mortaliteta u Istarskoj županiji, ali potrebni su individualni podatci

za primjerenu kvantifikaciju rizika. Uz PCI mrežu, dostupnost kardijalne kirurgije zasigurno je čimbenik koji treba uzeti u obzir pri analizi i interpretaciji mortalitetnih podataka.

Izrazito visoka stopa smrtnosti od I21, I22 na razini EU-a velik je klinički i javnozdravstveni problem koji treba i regionalno kvantificirati temeljem sustavnog prikupljanja i analize ishoda liječenja ujednačenim metodološkim pristupom koji omogućuje usporedivost na regionalnoj, državnoj i međudržavnoj razini. U skupini kardiovaskularnih bolesti analiza pojedinačnih dijagnoza i poddijagnoza na županijskom i regionalnom nivou ima prednosti nad agregiranim oblikom. Naime, uobičajeno je da se epidemiološki indikatori prikazuju za cijelu skupinu KVB-a, dijelom jer su u konačnici i čimbenici rizika svojstveni svim bolestima navedene skupine. Međutim, takav prikaz onemogućava preciznu analizu trendova za dvije vodeće dijagnostičke podskupine, moždani udar i ishemijsku bolest srca. One su 2017. godine u Hrvatskoj u odnosu na prosjek EU-a imale različite dobno standardizirane stope mortaliteta 158 vs. 81 i 302 vs. 120 i pripadajuće omjere od 1,95 i 2,52.[24] Također, unutar skupine ishemijske bolesti srca ne postoji sustavna analiza najčešćih uzroka smrti – akutnog infarkta i kronične ishemijske bolesti srca, koji u ovoj skupini uzrokuju skoro 2/3 smrti. Analiza dijagnostičkih podskupina nema isključivo epidemiološko, već i kliničko značenje.[16] Akutni infarkt miokarda u sklopu akutnoga koronarnog sindroma i nasuprot tomu kronični koronarni sindrom dva su zasebna klinička entiteta s različitim dijagnostičkim postupnicima obrade te bi sukladno tomu i epidemiološke indikatore trebalo prikazivati odvojeno.[25,26] Interpretaciju podataka dodatno otežava pogrešno kodiranje, koje može biti slučajno i sustavno, jer se klinički interesi ne moraju nužno preklapati s epidemiološkim ili interesima osiguravatelja zdravstvenih usluga. Istraživanja kojima bi se takve pogreške kvantificirale i analizirale kod nas nisu dostupna, no u drugim državama precizno su opisana sustavna odstupanja u prijavi uzroka smrti za određene dijagnostičke podskupine.[27]

U konačnici treba naglasiti da se u bazi podataka Eurostat zbirno prikazuju dobno standardizirani podatci za dg. I21 i I22 prema RESP 2013. Konzistentno uvođenje i primjena RESP 2013 u nacionalnim zdravstvenostatističkim analizama i izvještajima nužna je i opravdana jer omogućuje usporedivosti naših podataka s istovjetnim podatcima država članica EU-a. Primjena ESP 1976 unutar hrvatske populacije sa svrhom longitudinalne usporedbe recentnijih podataka s podatcima iz ranijih desetljeća jest moguća, ali treba imati na umu razliku dobno standardizirane stope koja proizlazi zbog primjene različitih standarda. Europska Unija implementirala je podjelu na četiri statističke razine, a nova podjela regije NUTS-2 (Panonska Hrvatska, Jadranska Hrvatska, Grad Zagreb i Sjeverna Hrvatska) velikim dijelom odgovara distribuciji mortaliteta od akutnog i ponovljenog infarkta miokarda.[28]

Specifična obilježja hrvatskoga zdravstvenog sustava, kao što su regionalne razlike, neujednačena raspodjela tehničkih i ljudskih resursa i ugroženost starije i siromašne populacije po pitanju zdravstvenih potreba također objašnjavaju navedene razlike.[29] Treba istaknuti da su regionalne razlike u zdravstvenoj skrbi i nezadovoljene potrebe zbog zemljopisne udaljenosti veće nego u bilo kojoj drugoj državi članici EU-a.[30,31] Isto tako, zemljopisna raspodjela zdravstvenih infrastruktura i ljudskih resursa znatno varira, dok brojne bolnice u neposrednoj blizini pružaju iste vrste usluga.[19] Starija populacija pokazala se osobito ugroženom i stopa nezadovoljenih zdravstvenih potreba kod osoba starijih od 65 godina iznosi 4,1%, dok je prosjek EU-a 2,5%. Zamjetne su i razlike između najsiromašnijeg i najbogatijeg stanovništva u nezadovoljenim potrebama za zdravstvenim uslugama, koje su isto tako znatno iznad prosjeka EU-a.[21,32] Kada se uzme u obzir činjenica da je Hrvatska među državama članicama EU-a s najmanjom potrošnjom *per capita* za zdravstvo, jasna je potreba za sustavnom analizom zdravstvenog sustava i visokih stopa mortaliteta od akutnog infarkta miokarda kako bi se učinkovito raspolagalo sredstvima koja su iznimno niska.

Ovo istraživanje ima određene prednosti i nedostatke. Najveća prednost istraživanja jest usporedivost rezultata s podatcima baze Eurostat, što uključuje agregirani prikaz dijagnoza akutnog i ponovljenog infarkta miokarda i odabira RESP 2013 kao standardne populacije. Premda HZJZ redovito objavljuje izvještaje o kardiovaskularnim bolestima, odabir stanovništva Republike Hrvatske prema popisu iz 2011. godine kao standardne populacije i prikaz podataka samo za akutni infarkt miokarda onemogućuju usporedivost s bazom Eurostat. Također, ishemijska bolest srca dijagnostički je heterogena skupina i valja pretpostaviti postojanje grešaka pri kodiranju uzroka smrti. Ipak, temeljem iskustva iz kliničke prakse izgledno je da mogućnost pogreške nije jednako distribuirana unutar skupine i da su dijagnoze za akutni i ponovljeni infarkt miokarda zbog kliničkog tijeka bolesti u pravilu manje podložne pogrešci kodiranja od drugih dijagnostičkih podskupina kroničnog tijeka.[33,34,35] Period istraživanja od 2015. do 2019. godine ciljano je odabran jer ne uključuje promjene u vodećim uzrocima smrti zbog COVID-19 koje su mogle umanjiti prijavljeni broj umrlih od akutnog i ponovljenog infarkta miokarda. Prisutna su i određena ograničenja. Tako su, primjerice, mortalitetni podatci koje je dostavio HZJZ za sve županije bili dostupni do dobne kategorije 85+, dok RESP 2013 ima najstariju dobnu skupinu 95+. Isto tako, moglo je doći do pogrešaka pri evidenciji dobi ispitanika u trenutku smrti, međutim takve pogreške nisu u znatnijoj mjeri mogle utjecati na rezultate istraživanja. Naime, riječ je o relativno većem broju smrt-

nih slučajeva te bi se slučajna pogreška u smislu pozitivne i negativne klasifikacije u konačnici poništile. Ograničenja u smislu kvalitete i cjelovitosti podataka o uzrocima smrti već su prije navedena.[36] Također, postoje manja odstupanja od DSS stopa mortaliteta u našem istraživanju u odnosu na podatke koji su navedeni u bazi Eurostat, međutim na mrežnim stranicama Eurostata navodi se da se radi o provizornim podatcima i nije neuobičajeno u praksi da se podatci na nacionalnoj razini naknadno nadopunjuju.

Ekološki dizajn istraživanja i agregirani podatci umanjuju vrijednost dobivenih asocijacija u smislu uzročno-posljedične povezanosti, ali njihov je smjer u skladu s ranijim istraživanjima. Mortalitetna statistika, za razliku od podataka o incidenciji i prevalenciji, sustavno se i standardizirano prikuplja na nacionalnoj razini. Epidemiološki gledano, podatci o morbiditetu temelj su za primjenu preventivnih mjera, ali zbog njihove nedostupnosti prednost mortalitetne statistike jest neupitna. Zbog toga podatci o uzrocima smrti od pojedinih skupina bolesti i dalje predstavljaju smjernice za javnozdravstvena istraživanja i zdravstvenu politiku.[37]

Zaključak

Usklađivanje izračuna javnozdravstvenih statističkih pokazatelja s bazom Eurostat preduvjet je za usporedbu dobno standardizirane stope mortaliteta od akutnog i ponovljenog infarkta miokarda s državama članicama EU-a. Važnost primjene RESP 2013 za izračun dobno standardiziranih stopa mortaliteta neupitna je, kako na regionalnoj tako i na nacionalnoj razini. Razlike među županijama u smrtnosti od infarkta miokarda jesu velike te se unatoč negativnom trendu od 2015. do 2019. godine dobno standardizirane stope mogu opisati kao izrazito visoke i značajno iznad prosjeka EU-a i odabranih država članica. Potrebna su daljnja znanstvena istraživanja koja će razlike u smrtnosti od akutnog infarkta miokarda metodološki moći jasno kvantificirati i pripisati epidemiološkim i kliničkim čimbenicima rizika. Dobiveni rezultati činili bi temelj za određivanje i primjenu mjera primarne i sekundarne prevencije i liječenja, kako na individualnoj tako i na populacijskoj razini. U protivnom, Hrvatska će i dalje pripadati skupini država visokog i regionalno neujednačenoga kardiovaskularnog rizika s velikim volumenom endovaskularnih intervencija i visokom smrtnosti od akutnog i ponovljenog infarkta miokarda.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: ZB, MT, DV, PM, IP, IKC, JB
Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: ZB, MT, DV, PM, IP, ATJ, NJ, SR, IKC
Pisanje prve verzije rada: ZB, MT, BG, IŠ
Kritička revizija: ZB, MT, DV, PM, BG, IP, ATJ, NJ, SR, IŠ, JB

LITERATURA

1. *Miličić D.* EAPC Country of the month – Croatia [Internet]. Brussels: European Association of Preventive Cardiology (EAPC); 2015. Dostupno na: https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/European-Association-of-Preventive-Cardiology-(EAPC)/Advocacy/Prevention-in-your-country/country-of-the-month-croatia. [Pristupljeno 20. siječnja 2023.]
2. *Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R i sur.* European Cardiovascular Disease Statistics 2017 [Internet]. Brussels: European Heart Network; 2017. Dostupno na: https://ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf. [Pristupljeno 20. siječnja 2023.]
3. *Erceg M, Miler Knežević A.* Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2020. godini [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2021. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/10/Bilten_Umrli-_2020.pdf. [Pristupljeno 20. siječnja 2023.]
4. *Waterhouse JAH, Muir CS, Correa P, Powell J.* Cancer incidence in five continents. Lyon: IARC; 1976, str. 456.
5. *Crocetti E, Dyba T, Martos C, Randi G, Rooney R, Bettio M.* The need for a rapid and comprehensive adoption of the revised European standard population in cancer incidence comparisons. Eur J Cancer Prev. 2017;26:447–52. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000250.
6. *European Commission.* Eurostat. Revision of the European Standard Population: report of Eurostat's task force [Internet]. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2013. Dostupno na: https://data.europa.eu/doi/10.2785/11470. [Pristupljeno 20. siječnja 2023.]
7. *Ioacara S, Popescu AC, Tenenbaum J, Dimulescu DR, Popescu MR, Sirbu A i sur.* Acute Myocardial Infarction Mortality Rates and Trends in Romania between 1994 and 2017. Int J Environ Res Public Health. 2019;17(1):285. doi: 10.3390/ijerph17010285.
8. *Državni zavod za statistiku.* PC-Axis baze podataka [Internet]. 2023. Zagreb: Dostupno na: https://www.dzs.hr/PXWeb/Menu.aspx?px_db=Stanovni%c5%a1tvo&px_language=hr. [Pristupljeno 20. siječnja 2023.]
9. *Državni zavod za statistiku.* Bruto domaći proizvod za Republiku Hrvatsku, HR_NUTS 2021. – HR NUTS 2 i županije u 2019 [Internet]. Zagreb: DZS; 2022. Dostupno na: https://podaci.dzs.hr/media/yqudqbvw/nr-2022-2-1-bruto-doma%C4%87i-proizvod-za-republiku-hrvatsku-hr_nuts-2021-hr-nuts-2-i-%C5%BEupanije-u-2019.pdf. [Pristupljeno 20. siječnja 2023.]
10. *Hrvatska gospodarska komora.* Županije – razvojna raznolikost i gospodarski potencijali [Internet]. Zagreb: HGK; 2018. Dostupno na: https://www.hgk.hr/documents/analiza-zupanija-2018-web5bd31ccf68e7f.pdf. [Pristupljeno 20. siječnja 2023.]
11. *European Comission.* Eurostat. Causes of death – standardised death rate by NUTS 2 region of residence [Internet]. Brussels: European Comission; 2023. Dostupno na: https://ec.europa.

eu/eurostat/databrowser/view/hlth_cd_asdr2/default/table?lang=en). [Pristupljeno 20. siječnja 2023.]

12. *European Comission.* Eurostat. Deaths due to coronary heart diseases in the EU [Internet]. Brussels: European Comission; 2023. Dostupno na: https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/edn-20200928-1. [Pristupljeno 28. veljače 2022.]
13. *JASP Team.* JASP (Version 0.16.1)[Computer software]. Amsterdam: University of Amsterdam; 2022. Dostupno na: https://jasp-stats.org/download/. [Pristupljeno 28. veljače 2022.]
14. *Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M i sur.* European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. Eur Heart J. 2018;39(7):508-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehx628.
15. *Ahmad O, Boschi-Pinto C, Lopez A, Murray C, Lozano R, Inoue M.* Age standardization of rates: a new WHO standard. GPE Discussion Paper Series: No 31 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2000. Dostupno na: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/gpe_discussion_paper_series_paper31_2001_age_standardization_rates.pdf. [Pristupljeno 20. siječnja 2023.]
16. *Ivanuša M, Kralj V, Olivari M.* Mortality from ischemic heart disease and acute myocardial infarction in the City of Zagreb and Republic of Croatia 2001-2016. Cardiol Croat. 2019; 14:184-90. doi: 10.15836/ccar2019.184.
17. *Medakovic P, Biloglav Z, Padjen I, Pristas I, Jukic M, Zuvela F i sur.* Quantification of coronary atherosclerotic burden with coronary computed tomography angiography: adapted Leaman score in Croatian patients. Int J Cardiovasc Imag. 2018; 34(10):1647-55. doi: 10.1007/s10554-018-1376-3.
18. *Rutstein D, Berenberg W, Chalmers TC, Child CG, Fishman AP, Perrin EB.* Measuring the quality of medical Care. A Clin Meth. N Engl J Med. 1976;294:582–8.
19. *OECD/European Observatory on Health Systems and Policies.* State of Health in the EU -Croatia: country health profile 2019 [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2019. Dostupno na: https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/b63e8c9f-en.pdf?expires=1676555497&id=id&accname=guest&checksum=C4C66F86E0878FE51D99753A72BDE57E. [Pristupljeno 20. siječnja 2023.]
20. *Džakula A, Šogorić S, Polašek O, Juriša A, Andrić A, Radaković N i sur.* Cardiovascular diseases, risk factors and barriers in their prevention in Croatia. Coll Antropol. 2009;33(Suppl 1): 87-92.
21. *Džakula A, Vočanec D, Banadinović M, Vajagić M, Lončarek K, Lukačević Lovrenčić I i sur.* Croatia: health system review [Internet]. Kopenhagen: WHO Regional office for Europe; 2021. Dostupno na: https://apps.who.int/iris/handle/10665/348070. [Pristupljeno 20. siječnja 2023.]
22. *World Bank.* RAS Croatia: 2030 National Development Strategy [Internet]. Washington DC: World Bank; 2020. Dostupno na: https://www.worldbank.org/en/country/croatia/brief/ras-croatia-2030-national-development-strategy. [Pristupljeno 20. siječnja 2023.]
23. *Lukenda J, Starčević B, Galić E, Krčmar T, Biloglav Z.* An analysis of the work of Croatian invasive cardiologic laboratories between 2010 and 2014. Cardiol Croat. 2017;12:6-15. doi: http://dx.doi.org/10.15836/ccar2017.
24. *OECD/European Union.* Health at a Glance: Europe 2020 – State of Health in the EU Cycle [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2020. Dostupno na: https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-12/2020_healthatglance_rep_en_0.pdf. [Pristupljeno 20. siječnja 2023.]
25. *Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL i sur.* 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021;42(14): 1289-367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
26. *Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C i sur.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
27. *Natarajan VD, Bunker N, Purcell M, Cadman J, Kumar G.* Acute coronary syndrome: coding challenges and potential financial loss to secondary care, a retrospective audit. Heart. 2013;99:A18-A19. doi:10.1136/heartjnl-2013-304019.23
28. *European Comission.* Eurostat. NUTS – Nomenclature of territorial units for statistics: background [Internet]. Brussels: European Comission; 2021. Dostupno na: https://ec.europa.eu/eurostat/web/nuts/background. [Pristupljeno 20. siječnja 2023.]
29. *Biloglav Z, Medaković P, Vrkić D, Brkljačić B, Padjen I, Ćurić J i sur.* Geographical and Temporal Distribution of Radiologists, Computed Tomography and Magnetic Resonance Scanners in Croatia. Inquiry. 2021;58:469580211060295. doi: 10.1177/00469580211060295.
30. *Šućur Z, Zrinščak S.* Differences that hurt: self-perceived health inequalities in Croatia and the European Union. Croat Med J. 2007;48:653-66.
31. *Pristaš I, Bilić M, Pristaš I, Vončina L, Krčmar N, Polašek O i sur.* Health care needs, utilization and barriers in croatia – regional and urban-rural differences. Coll Antropol. 2009;33 (Suppl 1):121-30.
32. *European Comission.* Commission staff working document. Country Report Croatia 2020 Accompanying the document Communication from the commission to the European parliament, the European Council, the Council, the European Central Bank and the Eurogroup 2020 European Semester: assessment of progress on structural reforms, prevention and correction of macroeconomic imbalances, and results of in-depth reviews under Regulation (EU) No 1176/2011 SWD/2020/510 final [Internet]. Brussels: European Comission; 2020. Dostupno na: https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/2868b45e-5944-11ea-8b81-01aa75ed71a1. [Pristupljeno 20. siječnja 2023.]
33. *Lozano R, Murray CJL, Lopez AD, Satoh T; World Health Organization.* Global Programme on Evidence for Health Policy. Miscoding and misclassification of ischaemic heart disease mortality [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2001. Dostupno na: https://apps.who.int/iris/handle/10665/67774. [Pristupljeno 20. siječnja 2023.]
34. *Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ.* Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study. Brit Med J. 2012;344:d8059. doi: 10.1136/bmj.d8059.
35. *Rahimi K, Duncan M, Pitcher A, Emdin CA, Goldacre MJ.* Mortality from heart failure, acute myocardial infarction and other ischaemic heart disease in England and Oxford: a trend study of multiple-cause-coded death certification. J Epidemiol Community Health. 2015;69(10):1000-5. doi:10.1136/jech-2015-205689.
36. *Doričić R, Ćorić T, Tomljenović M, Lakošeljac D, Muzur A, Kolarić B.* Mortality characteristics of two populations in the Northern Mediterranean (Croatia) in the period 1960-2012: an ecological study. Int J Environ Res Public Health. 2018; 15(11):2591. doi: 10.3390/ijerph15112591.
37. *Rosemberg H.* Cause of death as a contemporary problem. J Hist Med Allied Sci. 1999;54:133-153. doi: 10.1093/jhmas/54.2.133.

Liječ Vjesn 2023;145:204–211
https://doi.org/10.26800/LV-145-5-6-4

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Akutno bubrežno oštećenje, nekontrolirana arterijska hipertenzija i posljedična kronična bubrežna bolest nakon teške infekcije COVID-19

Acute kidney injury, uncontrolled arterial hypertension and resulting chronic kidney disease after severe COVID-19 infection

Ozrenka Zlopaša[1], Ana Vujaklija Brajković[1,2]✉, Martina Bešter[2], Iva Košuta[1], Nina Gubarev Vrdoljak[1], Radovan Radonić[1,2]

[1] Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Deskriptori
COVID-19 – komplikacije; TEŠKI AKUTNI PLUĆNI SINDROM – dijagnoza, etiologija, liječenje; MEHANIČKA VENTILACIJA; AKUTNO BUBREŽNO OŠTEĆENJE – dijagnoza, etiologija, liječenje; BUBREG – patologija; HEMODIJALIZA; KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST – etiologija; HIPERTENZIJA – etiologija, farmakoterapija; GASTROINTESTINALNO KRVARENJE; KRITIČNA BOLEST

SAŽETAK. Osobe s teškim oblikom COVID-19 najčešće se prezentiraju respiracijskom insuficijencijom i razvojem akutnoga plućnog distres sindroma (ARDS), ali su moguće i razne izvanplućne komplikacije. Prikazali smo četrdesetdevetogodišnjeg bolesnika s ranije poznatom arterijskom hipertenzijom koji je razvio teški oblik infekcije COVID-19 komplicirane akutnim bubrežnim oštećenjem i kasnije nekontroliranom arterijskom hipertenzijom. Pacijent je hospitaliziran desetog dana bolesti zbog pogoršanja plućne funkcije koja je progredirala do globalne respiracijske insuficijencije i potrebe za orotrahealnom intubacijom. Bolesnik je ispunjavao kriterije ARDS-a. U ranom tijeku liječenja razvio je treći stupanj akutnoga bubrežnog oštećenja prema smjernicama KDIGO. Bilo je potrebno dugotrajno nadomještanje bubrežne funkcije. Uz oporavak diureze zabilježena je značajna proteinurija uz arterijsku hipertenziju, zbog čega je učinjena imunološka obrada i biopsija bubrega. Biopsija bubrega pokazala je akutno tubularno oštećenje bez značajnih promjena glomerula. Rezultati imunoloških testova bili su neupadljivi. Unatoč redovitoj procjeni volumnog statusa i nadomještanja bubrežne funkcije u bolesnika je perzistirala nekontrolirana arterijska hipertenzija koja je zahtijevala uvođenje niza antihipertenziva. Bolest je dodatno komplicirana krvarenjima iz probavnog i dišnog trakta te sekundarnim bolničkim infekcijama. Četiri mjeseca nakon izlječenja akutne bolesti bolesnik ima sniženu glomerularnu filtraciju (e-GFR 55 ml/min/1,73m^2) bez albuminurije koja se može svrstati u 3A stadij kronične bubrežne bolesti. Cilj ovog rada bio je prikazati razvoj teškog oblika COVID-19 komplicirane akutnim bubrežnim oštećenjem i razvojem nekontrolirane arterijske hipertenzije u kasnijem tijeku liječenja. Navedeni poremećaji prezentirali su se u relativno mlađeg, prethodno zdravog pacijenta te također ostavili kronične posljedice na bubrežnu funkciju. Navedeno bi trebalo potaknuti kliničare na razmatranje i uvrštenje redovite evaluacije bubrežne funkcije i arterijske hipertenzije kao sastavnog dijela praćenja bolesnika nakon COVID-19.

Descriptors
COVID-19 – complications; SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME – diagnosis, etiology, therapy; RESPIRATION, ARTIFICIAL; ACUTE KIDNEY INJURY – diagnosis, etiology, therapy; KIDNEY – pathology; RENAL DIALYSIS; RENAL INSUFFICIENCY, CHRONIC – etiology; HYPERTENSION – drug therapy, etiology; GASTROINTESTINAL HEMORRHAGE; CRITICAL ILLNESS

SUMMARY. The primary clinical feature in patients suffering from severe COVID-19 is respiratory insufficiency and acute respiratory distress syndrome (ARDS). However, extrapulmonary complications are also possible. We present a case of a forty-nine-year-old male patient with arterial hypertension who developed a severe form of COVID-19 complicated with acute kidney injury and later with uncontrolled arterial hypertension. The patient was hospitalized on the 10th day of the disease due to deterioration of pulmonary function, which progressed to global respiratory insufficiency and necessitated orotracheal intubation and mechanical ventilation. The patient met the criteria of severe ARDS. In the early course of the disease the patient developed grade 3 acute kidney injury according to KDIGO guidelines. Long-term renal replacement therapy was necessary. Along with the recovery of diuresis, significant proteinuria was noted accompanied by high blood pressure values, for which immunological assessment and kidney biopsy were performed. Kidney biopsy showed acute tubular necrosis without significant glomerular changes. The results of immunological tests were unremarkable. The disease was also complicated by gastrointestinal and respiratory haemorrhage and secondary hospital infections. Four months after the acute illness, the patient had decreased glomerular filtration (e-GFR 55 ml/min/1.73m^2) without albuminuria, which could be classified as stage 3A of chronic kidney disease. This case report aims to present a case of a severe form of COVID-19, complicated by acute kidney injury followed by uncontrolled arterial hypertension in the later course of the treatment. The mentioned disorders occurred in a relatively younger, previously healthy patient and caused chronic consequences on kidney function. The above should encourage clinicians to consider and introduce regular evaluation of renal function and arterial hypertension as part of the follow-up of patients after the COVID-19.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Ana Vujaklija Brajković, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-9374-429X, Zavod za intenzivnu medicinu, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: avujakli@kbc-zagreb.hr

Primljeno 17. studenoga 2022., prihvaćeno 31. ožujka 2023.

Novi soj koronavirusa, SARS-CoV-2, pojavio se u Kini krajem 2019. godine, a bolest je nazvana COVID-19.[1] Prvi slučaj bolesti u Republici Hrvatskoj zabilježen je u veljači 2020. godine.[2] Od tada je pandemija COVID-19 značajan javnozdravstveni problem, čemu u prilog govori 1.177.711 pozitivnih pacijenata, od kojih je 16.251 preminulo do srpnja 2022. godine.[3] Kliničke manifestacije COVID-19 su raznolike. Neke osobe su asimptomatske ili imaju blagi oblik bolesti, a neke osobe imaju teški oblik bolesti koji se očituje multiorganskim zatajenjem koje najčešće uključuje respiracijsku insuficijenciju uz stanje poput ARDS-a i akutno bubrežno oštećenje.[4] Početna prezentacija bolesti najčešće uključuje povišenu tjelesnu temperaturu i kašalj, a moguća je dispneja, glavobolja, bol u mišićima i dijareja. Teško je predvidjeti koja će osoba razviti teški oblik bolesti.

Prikazat ćemo bolesnika s teškim oblikom COVID-19 koji se prezentirao akutnom respiratornom insuficijencijom, akutnim oštećenjem bubrega (AOB) i krvarenjem iz probavnog i dišnog sustava.

Prikaz pacijenta

Četrdesetdevetogodšnji muškarac pregledan je desetog dana bolesti u hitnoj službi zbog progresije dispneje i protrahiranog febriliteta. Bolest je počela febrilitetom do 39°C uz zimicu i tresavicu, drugi dan bolesti proljevom te kasnije neproduktivnim kašljem. U kućnim uvjetima započeto je liječenje azitromicinom i deksametazonom. Nije bio cijepljen protiv COVID-19. Od komorbiditeta poznata je dugogodišnja dobro regulirana arterijska hipertenzija kombinacijom amlodipina i valsartana te neurodermatitis. U laboratorijskim nalazima dvije godine prije akutne bolesti kreatinin je bio 100 μmol/L, eGFR 77 ml/min/1,73m^2, bez proteinurije.

Na inicijalnom pregledu bolesnik je bio pri svijesti, orijentiran u svim pravcima, iscrpljen, tahidispnoičan, frekvencija disanja je bila 22/min, SpO2 96% (uz suplementaciju kisikom 15 L/min putem maske), arterijski tlak 115/76 mmHg, puls 100/min, tjelesna temperatura 37,1°C (nakon antipiretika). U laboratorijskim nalazima bila je prisutna leukocitoza i limfopenija, povišen C-reaktivni protein (CRP), povišeni D-dimeri i blaže povišena ureja (tablica 1). Na rendgenogramu srca i pluća opisane su obostrane difuzne intersticijske promjene bez većih zona konsolidacije, a na MSCT-u pluća konfluirajući infiltrati plućnog parenhima tipa „*ground glass*" u svim režnjevima (slika 1). Inicijalna vrijednost SOFA (engl. *sequential organ failure assessment score*) bila je 2. Bolesnik je hospitaliziran. Trećega dana hospitalizacije dolazi do progresije respiracijske insuficijencije, zbog čega je započeta neinvazivna respiracijska potpora putem kanile visokog protoka kisika (engl. *high-flow nasal cannulae*, HFNC), a ubrzo i invazivna mehanička ventilacija. Plinska analiza govori u prilog globalne respiracijske insuficijencije s iznimno visokim ugljičnim dioksidom (pCO_2 137,1 mmHg) i posljedičnom teškom acidozom (pH 6,81). Bolesnik je zadovoljavao kriterije teškoga akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS) prema Berlinskim kriterijima.[5] Ubrzo nakon respiratornog pogoršanja, petoga dana hospitalizacije, bolesnik je razvio treći stupanj AOB-a prema smjernicama KDIGO i započet je postupak nadomještanja bubrežne funkcije.[6]

Od ostalih komplikacija zabilježena je jetrena lezija, krvarenje iz probavnog i dišnog sustava te niz nozokomijalnih infekcija.

Dvadesetoga dana hospitalizacije bolesnik je imao hematemezu i enteroragiju uz značajan pad hemoglobina usprkos primjeni inhibitora protonske pumpe, adekvatnoj skrbi oko postavljene nazogastrične sonde te urednom koagulogramu i broju trombocita. Endoskopski je verificiran veliki koagulum u jednjaku koji se protezao do kardije. Nakon ekstrakcije ugruška prikazale su se dvije ulceracije na 25 i 30 cm od inciziva s ogoljelim krvnim žilama te su postavljene kvačice, čime je zaustavljeno krvarenje. Desetak dana kasnije postavljena je perkutana gastrostoma radi omogućavanja enteralnog hranjenja bolesnika.

Zbog potrebe produžene mehaničke ventilacije bolesnik je traheotomiran. Tijekom liječenja razvio je difuzno krvarenje iz sluznice pluća koje je zaustavljeno uz bronhoskopsku primjenu traneksamične kiseline.

Zbog nozokomijalnih infekcija bolesnik je primao niz rezervnih antibiotika uključujući kolistin, ceftazidim s avibaktamom, piperacilin s tazobaktamom, linezolid i antifungik mikafungin u dozi prilagođenoj bubrežnoj funkciji.

Uz intenzivno liječenje stanje bolesnika se postupno poboljšava. Reducira se respiratorna potpora te se bolesnika postupno odvoji od mehaničke ventilacije. Uz ciljanu antimikrobnu i antifungalnu terapiju bolesnik je afebrilan, a u laboratorijskim nalazima prati se normalizacija upalnih parametara. Perzistira oštećenje funkcije jetre i bubrega. Modalitet i doza nadomjesnoga bubrežnog liječenja određivana je na temelju hemodinamske stabilnosti bolesnika, laboratorijskih parametara bubrežne funkcije, diureze i volumnog statusa procjenjivanog ultrazvukom. Bubrežna funkcija je nadomještana kontinuiranim postupcima (kontinuirana venovenska hemodijafiltracija, kontinuirana venovenska hemodijaliza) tijekom hemodinamske nestabilnosti bolesnika, a potom metodom intermitentne hemodijalize. Ultrafiltracija je određivana na temelju predviđenoga dnevnog unosa tekućina. Usprkos normalnom volumnom statusu bolesnik je imao povišene vrijednosti arterijskog tlaka, zbog čega je dobivao antihipertenzive (slika 2). Inicijalni antihipertenziv je bio urapidil, primijenjen intravenski, a potom su u terapiju dodani peroralni urapidil, amlodipin, moksonidin i

Tablica 1. Laboratorijske vrijednosti tijekom hospitalizacije
Table 1. Laboratory findings during hospitalization

Varijabla / Variable	Referentni interval / Reference range	1. dan hospitalizacije / 1st day of hospitalization	20. dan hospitalizacije / 20th day of hospitalization	22. dan hospitalizacije / 22nd day of hospitalization	35. dan hospitalizacije / 35th day of hospitalization	48. dan hospitalizacije / 48th day of hospitalization	63. dan (otpust) / 63rd day (discharge)	Kontrola / Control
Eritrociti / Erythrocytes ($x10^{12}$/L)	4,34 – 5,72	5,18.	3,04	2,94	3,01	2,74	3,47	4,75
Hemoglobin / Haemoglobin (g/L)	138 – 175	141	83	84	85	78	96	132
Hematokrit / Haematocrit (%)	0,415 – 0,530	0,418	0,253	0,240	0,252	0,231	0,300	0,396
MCV (fL)	83,0 – 97,2	80,7	83,2	81,6	83,7	84,3	86,7	83,4
Leukociti / Leukocytes ($x10^9$/L)	3,4 – 9,7	14,6	21,4	22,9	9,0	10,8	10,4	6,1
Limfociti / Lymphocytes ($x10^9$/L)	1,19 – 3,35	0,79	1,07	1,42	1,19	2,54	2,29	2,48
Diferencijalni broj / Differential count (%)								
Eozinofilni granulociti / Eosinophilic granulocytes	0 – 7	0,4	/	4,6	6,7	0,9	0,9	4,1
Bazofilni granulociti / Basophilic granulocytes	0 – 1	0,2	/	0,3	1,2	0,2	0,2	0,3
Neutrofilni granulociti / Neutrophilic granulocytes	44 – 72	89,2	/	81,2	71,2	68,0	71,9	42,9
Limfociti / Lymphocytes	20 – 46	5,4	5,0	6,2	13,2	23,6	22,0	40,7
Monociti / Monocytes	2 – 12	4,8	10,0	7,7	7,7	7,3	5,0	12,0
Trombociti / Thrombocytes ($x10^9$/L)	158 – 424	370	222	187	161	238	324	247
PV / PT	> 0,7	/	0,77	/	0,61	/	/	1,14
APTV / aPPT (s)	20,0 – 30,0	/	25,1	/	23,8	/	/	24,5
Fibrinogen (g/L)	1,8 – 4,1	/	6,6	/	/	/	/	3,3
D-dimer / D-dimers (mg/L)	0 – 0,50	2,98	/	/	/	/	/	/
Antitrombin – aktivnost / Antithrombin activity (%)	79,0 – 119,8	/	124,6	/	/	/	/	/
Glukoza / Glucose (mmol/L)	4,4 – 6,4	5,6	6,2	/	4,4	/	/	5,4
Ureja / Urea (mmol/L)	2,8 – 8,3	8,7	22,7	27,7	12,6	19,7	7,2	10,4
Kreatinin / Creatinine (µmol/L)	60 – 104	95	366	485	338	429	132	129
eGFR (mL/min/1,73m^2)	60 – 142	81	16	< 15	17	< 15	57	55
Bilirubin (µmol/L)	3 – 20	11	14	11	/	/	7	8
ALP (U/L)	60 – 142	119	179	97	/	/	434	64
AST (U/L)	11 – 38	/	136	123	/	/	58	27
ALT (U/L)	12 – 48	143	103	71	/	/	360	32
GGT (U/L)	11 – 55	199	173	113	/	/	548	23
CK (U/L)	0 – 177	/	548	653	/	/	/	99
LDH (U/L)	< 241	/	668	686	/	/	/	185
Kalij / Potassium (mmol/L)	3,5 – 4,7	4,5	4,9	3,6	3,2	/	4,5	4,8

Tablica 1. Nastavak
Table 1. Continued

Varijabla / Variable	Referentni interval / Reference range	1. dan hospitalizacije / 1st day of hospitalization	20. dan hospitalizacije / 20th day of hospitalization	22. dan hospitalizacije / 22nd day of hospitalization	35. dan hospitalizacije / 35th day of hospitalization	48. dan hospitalizacije / 48th day of hospitalization	63. dan (otpust) / 63rd day (discharge)	Kontrola / Control
Natrij / Sodium (mmol/L)	137 – 146	142	137	137	134	/	138	137
CRP (mg/L)	< 5	89,0	129,0	76,1	49,0	13,4	47,6	3,8
Prokalcitonin / Procalcitonin (μg/L)	<0,25	/	8,05	4,93	1,63	/	/	/
Proteini u urinu / Urine protein	negativni	neg	/	/	3+	1+	1+	neg
E u sedimentu urina / Erythrocytes in urine sediment	0 – 2	1	/	/	5 – 7	3 – 5	1–2	0
L u sedimentu urina / Leukocytes in urine sediment	0 – 2	2	/	/	10 – 13	11 – 25	1–2	0
Omjer protein/kreatinin / Protein/creatinine ratio (mg/mmol)	< 15,0	/	/	/	421,1	/	/	/
Proteinurija / Proteinuria (mg/dU)	< 150	/	/	/	/	766	/	126

MCV – prosječni volumen eritrocita / mean corpuscular volume; MHC – prosječni hemoglobin u eritrocitu / mean corpuscular haemoglobin; MCHC – prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitu / mean corpuscular haemoglobin concentration; RDW – raspodjela eritrocita po obujmu / red cell distribution width; MPV – prosječni volumen trombocita / mean platelet volume; PV/PT – protrombinsko vrijeme / prothrombin time; APTV/aPTT – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme / activated partial thromboplastin time; eGFR – procjena glomerularne filtracije / estimated glomerular filtration rate; ALP – alkalna fosfataza / alkaline phosphatase; AST – aspartat aminotransferaza / aspartate aminotransferase; ALT – alanin aminotransferaza / alanine transaminase; GGT – gama-glutamil transferaza / gamma-glutamyl transferase; CK – kreatinin kinaza / creatine kinase; LDH – laktat dehidrogenaza / lactate dehydrogenase; CRP – C-reaktivni protein / C-reactive protein; / – nije rađeno / not done

ramipril. Uz postupno povećanje volumena mokraće verificirana je značajna proteinurija i eritrociturija. Učinjena je imunološka obrada i biopsija bubrega trideset i sedmoga dana bolesti zbog perzistiranja akutne bolesti bubrega uz hematuriju i proteinuriju (tablica 1). Antinuklearna antitijela (ANA), antineutrofilna citoplazmatska antitijela (ANCA) i antitijela na glomerularnu bazalnu membranu (AGBM) bila su negativna. Aktivnost komplementa je bila normalna (ukupni komplement 116%, C3 1,32 g/L, C4 0,31 g/L).

Na nalazu svjetlosne mikroskopije vidjeli su se glomeruli urednih mezangija bez hipercelulariteta te otvorenih kapilara. Bilo je prisutno umjereno tubularno oštećenje uz simplifikaciju i vakuolizaciju epitela te granulirani materijal u lumenima dilatiranih tubula. Na kortikomedularnoj granici bio je vidljiv žarišni miješani, predominantno mononuklearni upalni infiltrat uz tek pojedinačne eozinofile. Elektronskom mikroskopijom bio je vidljiv edem intersticija i dilatacija tubula uz pojedinačne mononukleare. Podociti su bili degenerativno promijenjeni, vakuolizirani uz gubitak nožica na 30% pregledane površine. Nalaz je odgovarao akutnom tubularnom oštećenju bez značajnijih promjena glomerula i bez vidljivih kroničnih promjena tubulointersticija i krvnih žila.

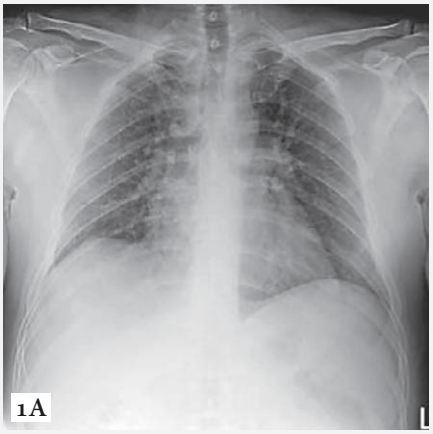
Tek 42. dana hospitalizacije bolesnik počinje obilnije mokriti, oko 800 ml/dan, i nadalje uz povišene vrijednosti ureje i kreatinina, ali bez prisutnosti acidoze, hiperkalijemije, suviška volumena. Zadnji postupak nadomještanja bubrežne funkcije hemodijalizom proveden je 41. dana hospitalizacije.

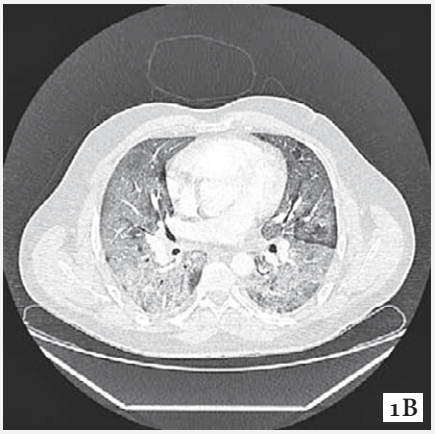
Bolesnik je otpušten kući nakon 63 dana hospitalizacije. Antihipertenzivna terapija pri otpustu uključivala je amlodipin, moksonidin i ramipril.

Četiri mjeseca nakon otpusta učinjena je reevalucija bubrežne funkcije i arterijske hipertenzije. U laboratorijskim nalazima perzistira povišena vrijednost serumskog kreatinina (129 μmol/L), snižena glomerularna filtracija (e-GFR 55 ml/min/1,73m^2) bez elektrolitskog disbalansa, bez acidoze, uz uredan sediment urina i bez proteinurije. Kontinuiranim mjerenjem arterijskog tlaka (KMAT) registrira se adekvatna regulacija arterijskog tlaka (prosječna vrijednost 114/75 mmHg, puls 75/min, bez povećane varijabilnosti), uredan centralni aortni tlak (105 mmHg) uz uredan augmentacijski indeks te urednu brzinu amplifikacije tlaka pulsa. Sekundarni uzroci arterijske hipertenzije su isključeni.

Rasprava

Prikazali smo relativno mladog bolesnika bez značajnijih komorbiditeta, izuzev arterijske hipertenzije, koji je razvio teški oblik COVID-19 praćen multiorganskim zatajenjem. Naglasili smo rani nastanak teškoga akutnog bubrežnog oštećenja, dugotrajnu ovi-





Slika 1. A) RTG torakalnih organa, difuzno se vide nježne intersticijske promjene obostrano, bez većih znakova konsolidacije, bez pleuralnog izljeva B) MSCT plućna angiografija, konfluirajući inflitrati plućnog parenhima tipa „ground glass" u svim režnjevima obostrano
Figure 1. A) Chest X-ray, gentle interstitial changes are seen diffusely on both sides, without the significant appearance of consolidation, without pleural effusion
B) MSCT pulmonary angiogram, confluent "ground glass" opacities in all lobes bilaterally

snost bolesnika o postupcima nadomještanja bubrežne funkcije i nereguliranu arterijsku hipertenziju koja je uz bubrežnu bolest dominirala prolongiranim oporavkom bolesnika.

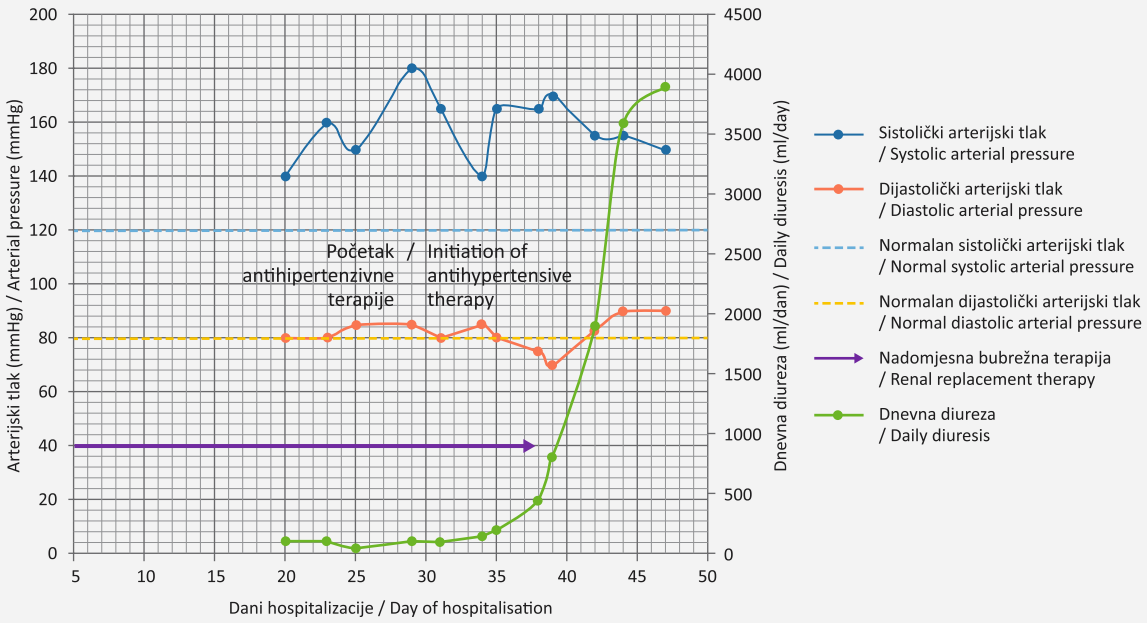
Akutno oštećenje bubrega česta je komplikacija teške akutne tzv. kritične bolesti i najčešće se definira prema smjernicama *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) iz 2012. godine na osnovi porasta vrijednosti serumskog kreatinina i/ili količine izlučenog urina.[6]

Dosadašnja istraživanja ukazuju na štetnu interakciju između pluća i bubrega tijekom disfunkcije bilo kojeg od navedenih organa.[7] Van den Akker i suradnici pokazali su u sustavnom pregledu i metaanalizi da mehanička ventilacija trostruko povećava rizik nastanka AOB-a.[8] ARDS je dodatni rizik nastanka AOB-a.[9] Otprilike dvije trećine bolesnika s ARDS-om razvije AOB, a skoro polovica treći stadij AOB-a.[10] Opisana su tri potencijalna mehanizma nastanka AOB-a uz mehaničku ventilaciju: 1) permisivna hiperkapnija i hipoksemija uz acidozu mogu kompromitirati protok krvi kroz bubreg; 2) povišeni intratorakalni tlak može smanjiti srčani minutni volumen i ujedno povećati vensku kongestiju, što oboje kompromitira protok krvi kroz bubreg; 3) mehanička ventilacija može uzrokovati biotraumu, tj. plućnu upalnu reakciju koja može potaknuti sustavno otpuštanje upalnih medijatora.[11] AOB se uglavnom opaža rano u bolesnika s ARDS-om, tako da se AOB prvog stadija može javiti već drugoga dana bolesti, a treći stadij četvrtog dana bolesti.[10] Težina bolesti i vrijednost arterijskog pH, tj. acidoza uz dob i određene komorbiditete (šećerna bolest, kardiomiopatija) značajno doprinose razvoju AOB-a u bolesnika s ARDS-om.[9,10,12]

Infekcija COVID-19 relativno je često povezana s AOB-om. Prema dostupnim podatcima više od četvrtine bolesnika hospitaliziranih zbog infekcije COVID-19 ima AOB.[13] U kritično bolesnih pacijenta učestalost AOB-a je još i viša te se može utvrditi u 45 – 60% bolesnika,[14,15] a najčešće se povezuje s respiratornom insuficijencijom i mehaničkom ventilacijom. Hirsch i suradnici su ustanovili da je 89,7% mehanički ventiliranih bolesnika razvilo AOB u usporedbi s 21,7% bolesnika koji nisu bili mehanički ventilirani. Također, stadij AOB-a i potreba bubrežnoga nadomjesnog liječenja ovisi o mehaničkoj ventilaciji.[14] Nadalje, uočena je povezanost nastanka AOB-a s vremenom orotrahealne intubacije. U bolesnika koji su zahtijevali mehaničku ventilaciju i razvili AOB, njih 52,2% je razvilo AOB u prvih 24 sata od orotrahealne intubacije,[14] što bi se moglo objasniti težinom bolesti i hipotenzijom u periintubacijskom razdoblju.

Trenutno postoji relativno malo istraživanja o dugoročnim posljedicama infekcije COVID-19 na bubrežnu funkciju. Gu i suradnici su ustanovili da je sniženje glomerularne filtracije godinu dana nakon preboljenja bolesti COVID-19 bilo značajnije u bolesnika koji su tijekom hospitalizacije razvili AOB naspram onih bez razvoja AOB-a u akutnoj fazi.[16]

Rizični čimbenici za AOB tijekom infekcije COVID-19 uključuju: razinu viremije, respiratornu insuficijenciju te zahvaćenost drugih organa, hipovolemiju i dehidraciju, leukocitozu i limfopeniju, visoku razinu CRP-a, feritina, d-dimera.[14–16] Također se određeni komorbiditeti povezuju s povećanim rizikom nastanka AOB-a tijekom infekcije COVID-19 uključujući arterijsku hipertenziju, šećernu bolest te otprije poznatu kroničnu bubrežnu bolest.[13]



Slika 2. Parametri bubrežne funkcije, vrijednosti arterijskog tlaka i primijenjena terapija tijekom hospitalizacije
Figure 2. Renal function parameters, arterial pressure and applied therapy during hospitalization

Patofiziologija AOB-a kod COVID-19 u većini je slučajeva multifaktorijalna, a uključuje izravne i posredne učinke virusa SARS-CoV-2 na funkciju bubrega.

Neki od predloženih izravnih učinaka virusa koji su prisutni još u asimptomatskoj ili početnoj respiratornoj bolesti uključuju disfunkciju endotela (karakteriziranu visokom razinom d-dimera i oštećenjem mikrovaskulature, a ključni je rizični čimbenik koagulopatije povezane s COVID-19), kolapsnu glomerulopatiju (koja je morfološka varijanta fokalne segmentalne glomeruloskleroze, a može biti udružena s nizom čimbenika uključujući i virusnu infekciju), ostala nasljedna ili stečena protrombotična stanja (trombotička trombocitopenična purpura i atipični hemolitičko-uremički sindrom koji mogu doprinijeti endotelnoj disfunkciji i koagulopatiji), izravnu virusnu aktivaciju sustava komplementa te aktivaciju upalnog sustava.[7,17] U kliničkoj praksi najčešći uzroci AOB-a jesu disfunkcija endotela i kolapsna glomerulopatija, osobito u bolesnika afričkog podrijetla u kojih je prisutnost alela APOL1 nasljedni rizični čimbenik kolapsne glomerulopatije neovisno o drugim uzrocima.

Indirektni patogenetski mehanizmi uključuju volumni i hemodinamski status bolesnika, tj. hipovolemiju i hipotenziju koje negativno djeluju na perfuziju bubrega, mehaničku ventilaciju te primjenu potencijalno nefrotoksičnih lijekova nužnih u liječenju sekundarnih infekcija.[18]

Patohistološka analiza tkiva bubrega bolesnika koji imaju AOB najčešće ukazuje na akutnu ozljedu tubula, ali se elektronskom mikroskopijom mogu detektirati i viralne čestice unutar tubularnog epitela i podocita. Naime, virus SARS-CoV-2 veže se na membranski receptor za angiotenzin konvertirajući enzim 2 (ACE2), protein koji se nalazi na tubularnim epitelnim stanicama i podocitima u bubregu.

Akutno oštećenje bubrega u našeg se bolesnika razvilo rano u tijeku bolesti i najvjerojatnije je posljedica djelovanja nekoliko noksi, direktnih i indirektnih. Opisani bolesnik imao je pri prijamu u bolnicu nekoliko rizičnih čimbenika za razvoj AOB-a uključujući leukocitozu i limfopeniju, visoku razinu CRP-a i d-dimera uz respiratornu insuficijenciju i hipovolemiju. Od indirektnih mehanizama nastanka AOB-a najvjerojatniji su početni čimbenici dijareja i hipovolemija koja se razvila prije hospitalizacije, a u prilog joj može govoriti povišena koncentracija ureje na dan prijama. Progresija respiratorne insuficijencije do ARDS-a praćena teškom acidozom sigurno je imala negativan učinak na perfuziju bubrega, kojem je kasnije doprinijela i mehanička ventilacija uz povišen intratorakalni tlak kojim se istovremeno smanjuje srčani minutni volumen i povećava venska staza krvi, što oboje doprinosi poremećaju perfuzije bubrega. Nadalje, primjena antibiotika nužnih u liječenju sekundarnih bakterijskih infekcija poput polimiksina (kolistina) moguće je doprinijela razvoju AOB-a, što se može potkrijepiti nalazom tubularnog oštećenja u bioptatu bubrega. Endotelna disfunkcija najvjerojatniji je izravni virusni učinak u razvoju AOB-a. Usprkos pokušajima prevencije akutnoga bubrežnog oštećenja u smislu održavanja

adekvatnoga srednjeg arterijskog tlaka, izbjegavanja nefrotoksičnih tvari i prilagođavanja doze antibiotika bubrežnoj funkciji prikazani bolesnik je razvio treći stadij aktunoga bubrežnog oštećenja koje je zahtijevalo dugotrajno nadomještanje bubrežne funkcije hemodijalizom. Prikazani je bolesnik uz oporavak diureze imao značajnu proteinuriju i hematuriju. Naime, proteinurija i hematurija često su prisutne u bolesnika koji razviju AOB tijekom COVID-19,[19,20] međutim, proteinurija je uglavnom niska, ranga 1+ na test trakici odražavajući tubularnu ozljedu.[20] Do sada je opisano svega nekoliko slučajeva značajne proteinurije u bolesnika afričkog podrijetla kojima je na biopsiji bubrega dokazana kolapsna glomerulopatija.[21,22] S obzirom na izraženiju proteinuriju i hematuriju uz perzistiranje akutne bolesti bubrega postavljena je sumnja na glomerularnu bolest, zbog čega je učinjena imunološka obrada i biopsija bubrega. Nalazi imunoloških testova bili su neupadljivi, a biopsija bubrega pokazala je akutno tubularno oštećenje bez značajnijih promjena glomerula i bez vidljivih kroničnih promjena tubulointersticija i krvnih žila. Čestice virusa nisu viđene niti u stanicama tubula niti podocita, što bi se možda moglo objasniti i vremenskim odmakom biopsije bubrega od akutne infekcije. Premda je biopsija bubrega pokazala samo akutne promjene, prikazani bolesnik četiri mjeseca nakon izlječenja akutne bolesti i dalje ima sniženu glomerularnu filtraciju bez albuminurije, čime se može svrstati u stadij 3A kronične bubrežne bolesti.

Također je zanimljivo i relativno neobično da je nakon izlječenja ARDS-a, zbrinjavanja krvarenja iz dišnog i probavnog trakta te uspješnog liječenja sekundarnih bolničkih infekcija uz renalnu insuficijenciju perzistirala arterijska hipertenzija. Jedno od mogućih objašnjenja nereguliranog arterijskog tlaka može biti povećan intravaskularni volumen. Međutim, isto je isključeno redovitom procjenom volumnog statusa bolesnika i prilagođavanja doze i modaliteta nadomještanja bubrežne funkcije. Postavlja se pitanje može li COVID-19 uzrokovati arterijsku hipertenziju. Budući da je mjesto vezanja virusa ACE2 moguća je neravnoteža renin angiotenzin aldosteronskog sustava (RAAS), tj. aktivnosti ACE1 i ACE2 deriviranih peptida. Vezanjem SARS-CoV-2 na ACE2 smanjuje se ACE2 posredovana konverzija angiotenzina 2 u angiotenzinske peptide koji inače poništavaju patofiziološki učinak ACE1 generiranog angiotenzina 2. Na taj način dolazi do povišene razine angiotenzina 2 koji doprinosi upali i porastu arterijskog tlaka.[23] Postoje i literaturni navodi da bi ublažavanje neravnoteže ACE1/ACE2 smanjilo morbiditet i mortalitet u nekih bolesnika s infekcijom COVID-19.[24] Trenutno je malo istraživanja koja su dokazala pojavu hipertenzije nakon COVID-19. Istraživanje u Turskoj objektiviziralo je nastanak hipertenzije mjesec dana nakon preboljenja akutne bolesti,[25] ali su rezultati ograničeni brojem uključenih ispitanika (153 bolesnika od kojih je 18 razvilo arterijsku hipertenziju) i trajanjem praćenja.

Dugi COVID ili sindrom post-COVID poznat je entitet i uglavnom se odnosi na dugotrajni umor i poremećaj plućne funkcije.[26] Poremećaj plućne funkcije česta je i dugotrajna sekvela najizraženija nakon teškog oblika bolesti.[27] Trenutno dostupni podatci ukazuju da je oštećenje funkcije srca u smislu reducirane funkcije lijeve klijetke i plućne hipertenzije znatno rjeđe.[28] S obzirom na prikazani slučaj i manjak dostupne znanstvene literature smatramo da bi procjena učestalosti bubrežne bolesti i arterijske hipertenzije trebala biti sastavni dio praćenja bolesnika nakon COVID-19.

Zaključci

Teška infekcija COVID-19 utječe na sve organske sustave. Arterijska hipertenzija jedan je od najčešćih komorbiditeta bolesnika s infekcijom COVID-19. Iako je većina akutnih i kroničnih posljedica infekcije povezana s poremećajima dišnog sustava, u postupnike praćenja bolesnika nakon preboljenja trebalo bi uključiti i procjenu bubrežne funkcije i mjerenje arterijskog tlaka. Tijekom i nakon bolesti regulacija arterijskog tlaka može biti promijenjena.

Etika i etički standardi

Prikaz slučaja je sukladan etičkim standardima institucijskog odbora odgovornog za izvođenje istraživanja na ljudima te u skladu s Helsinškom deklaracijom iz 1975., revidiranom 1983. godine. Prikazani bolesnik je nakon detaljnog objašnjenja svrhe prikaza dao svoju privolu za objavu, što je potvrdio i svojim potpisom.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: OZ, AVB, IK

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: MB, NGV

Pisanje prve verzije rada: AVB, MB

Kritička revizija: OZ, AVB, IK, RR

LITERATURA

1. *HZJZ.* Pitanja i odgovori o bolesti uzrokovanoj novim koronavirusom [Internet]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/

sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/pitanja-i-odgovori-o-bolesti-uzrokovanoj-novim-koronavirusom/. [Pristupljeno 10. 7. 2022.]

2. *HZJZ.* COVID-19 – Priopćenje prvog slučaja [Internet]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/priopcenja-mediji/covid-19-priopcenje-prvog-slucaja/. [Pristupljeno 8. 5. 2022.]
3. *HZJZ.* COVID-19 – izvješće HZJZ-a [Internet]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/aktualnosti/covid-19-izvjesce-hzjz-a/. [Pristupljeno 8. 5. 2022.]
4. *Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y i sur.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507–13.
5. *Fanelli V, Vlachou A, Ghannadian S, Simonetti U, Slutsky AS, Zhang H.* Acute respiratory distress syndrome: new definition, current and future therapeutic options. J Thorac Dis. 2013;5(3):326–34.
6. *KDIGO.* Clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl. 2012;2:1–138.
7. *Li X, Hassoun HT, Santora R, Rabb H.* Organ crosstalk: the role of the kidney. Curr Opin Crit Care. 2009;15(6):481–7.
8. *van den Akker JPC, Egal M, Groeneveld ABJ.* Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2013;17(3):R98.
9. *Darmon M, Clec'h C, Adrie C, Argaud L, Allaouchiche B, Azoulay E i sur.* Acute respiratory distress syndrome and risk of AKI among critically ill patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(8):1347–53.
10. *Panitchote A, Mehkri O, Hastings A, Hanane T, Demirjian S, Torbic H i sur.* Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. Ann Intens Care. 2019;9 (1):74.
11. *Kuiper JW, Groeneveld ABJ, Slutsky AS, Plötz FB.* Mechanical ventilation and acute renal failure. Crit Care Med. 2005;33 (6):1408–15.
12. *Kane-Gill SL, Sileanu FE, Murugan R, Trietley GS, Handler SM, Kellum JA.* Risk factors for acute kidney injury in older adults with critical illness: a retrospective cohort study. Am J Kidney Dis. 2015;65(6):860–9.
13. *Legrand M, Bell S, Forni L, Joannidis M, Koyner JL, Liu K i sur.* Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. Nat Rev Nephrol. 2021;17(11):751–64.
14. *Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL i sur.* Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. Kidney Int. 2020;98(1):209–18.
15. *Mohamed MMB, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, Walker JB, Varghese V, Hernandez-Arroyo CF i sur.* Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans. Kidney 360. 2020;1(7):614–22.
16. *Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ.* Acute kidney injury. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):52.
17. *Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ, Liu KD, Ostermann M i sur.* COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. Nat Rev Nephrol. 2020;16(12):747–64.
18. *Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ, Liu KD, Ostermann M i sur.* COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. Nat Rev Nephrol. 2020;16(12):747–64.
19. *Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L i sur.* Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int. 2020;97(5):829–38.
20. *Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L.* Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. Intens Care Med. 2020;46(7):1339–48.
21. *Kissling S, Rotman S, Gerber C, Halfon M, Lamoth F, Comte D i sur.* Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. Kidney Int. 2020;98(1):228–31.
22. *Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, Saqqa O, Sharshir MA.* Collapsing Glomerulopathy in a Patient With COVID-19. Kidney Int Rep. 2020;5(6):935–9.
23. *Gaddam RR, Chambers S, Bhatia M.* ACE and ACE2 in inflammation: a tale of two enzymes. Inflamm Allergy Drug Targets. 2014;13(4):224–34.
24. *Sriram K, Insel PA.* A hypothesis for pathobiology and treatment of COVID-19: The centrality of ACE1/ACE2 imbalance. Br J Pharmacol. 2020;177(21):4825–44.
25. *Akpek M.* Does COVID-19 Cause Hypertension? Angiology. 2022;73(7):682–7.
26. *Yong SJ.* Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. Infect Dis (Lond). 2021;53(10):737–54.
27. *Guler SA, Ebner L, Aubry-Beigelman C, Bridevaux PO, Brutsche M, Clarenbach C i sur.* Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. Eur Respir J. 2021;57(4):2003690.
28. *Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, Luger A, Schwabl C, Sonnweber B i sur.* Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. Eur Respir J. 2021;57(4):2003481.

Liječ Vjesn 2023;145:212–215
https://doi.org/10.26800/LV-145-5-6-5

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Jesu li bubrežne malformacije jedno od obilježja sindroma MEN2B? – prikaz bolesnika i pregled literature

Are kidney malformations an additional feature of MEN2B syndrome? – Case report and literature review

Anita Špehar Uroić[1]✉, Nataša Rojnić Putarek[2], Lucija Kolega Mrkić[3], Sanja Kusačić-Kuna[4,5], Ana Merkler Šorgić[6], Jadranka Sertić[6,7], Sanja Perić[8,9], Nevena Krnić[1,10]

[1] Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb
[2] Odjel pedijatrije, Sørlandet Hospital HF Arendal, Norveška
[3] Odjel pedijatrije, Opća bolnica Zadar, Zadar
[4] Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb
[5] Katedra za nuklearnu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
[6] Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb
[7] Zavod za kemiju i biokemiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
[8] Klinika za očne bolesti, Odjel za dječju oftalmologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb
[9] Katedra za oftalmologiju i optometriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
[10] Katedra za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori
MULTIPLA ENDOKRINA NEOPLAZIJA TIPA 2B – dijagnoza, genetika;
PROTOONKOGEN RET – genetika;
MUTACIJA; BUBREG – anomalije;
MOKRAĆNI SUSTAV – anomalije;
MEDULARNI KARCINOM – dijagnoza, kirurgija;
TUMORI ŠTITNJAČE – dijagnoza, kirurgija;
ŠEĆERNA BOLEST, TIP 1 – dijagnoza;
SITUS INVERSUS; FENOTIP

SAŽETAK. Sindrom multiple endokrine neoplazije 2B (MEN2B) rijetka je autosomno dominatno nasljedna bolest uzrokovana mutacijama protoonkogena *RET*. Karakteriziran je pojavom medularnog karcinoma štitnjače već od rane, nerijetko dojenačke dobi, feokromocitoma koji je najčešće obostran, sluzničkim neuromima te drugim ekstraendokrinim manifestacijama i specifičnim fenotipskim značajkama koje mogu pomoći u prepoznavanju ovih bolesnika. Prikazujemo pacijenta sa sindromom MEN2B, dijabetesom melitusom tipa 1, inverznim položajem organa te prirođenim malformacijama bubrega i mokraćnog sustava. Pregledom literature uočeno je da se malformacije mokraćnog sustava opisuju i u drugih bolesnika sa sindromom MEN2B. Prepoznata uloga gena *RET* u razvoju anomalija mokraćnog sustava čini moguću etiološku poveznicu sa sindromom MEN2B. Predlažemo da se malformacije bubrega razmotre kao jedno od obilježja sindroma MEN2B. Budući da se osobine bolesnika sa sindromom MEN2B postupno razvijaju s dobi, prepoznavanje prirođene mane, uz prve znakove ostalih fenotipskih značajki, moglo bi pomoći ranom postavljanju dijagnoze i liječenju ovih bolesnika.

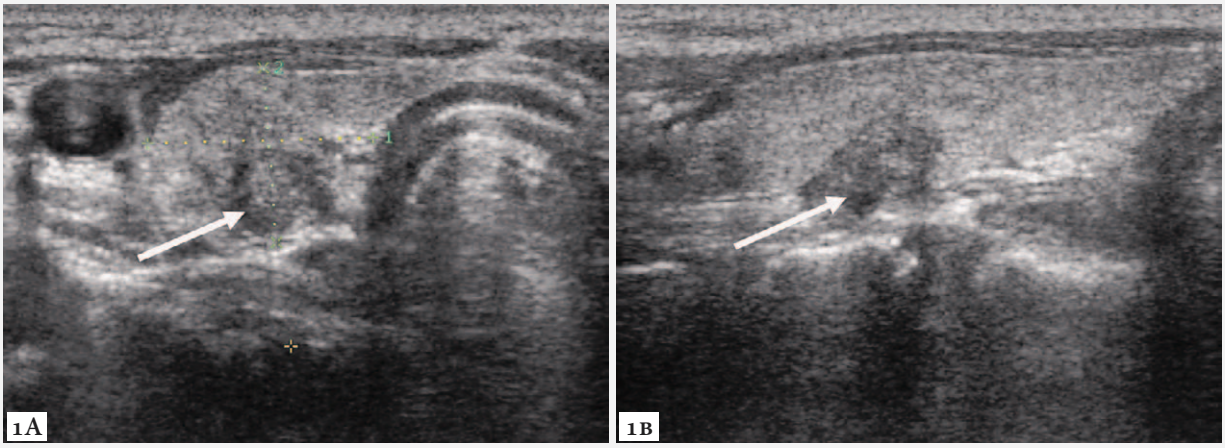
Descriptors
MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 2B – diagnosis, genetics;
PROTO-ONCOGENE PROTEINS C-RET – genetics;
MUTATION; KIDNEY – abnormalities;
URINARY TRACT – abnormalities;
CARCINOMA, MEDULLARY – diagnosis, surgery;
THYROID NEOPLASMS – diagnosis, surgery;
DIABETES MELLITUS, TYPE 1 – diagnosis;
SITUS INVERSUS; PHENOTYPE

SUMMARY. Multiple endocrine neoplasia type 2B (MEN2B) is a rare familial syndrome caused by autosomal dominant mutations in the *RET* proto-oncogene. The disease is characterized by aggressive, early-onset medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, most often bilateral, and mucosal neuromas together with other distinctive extra-endocrine manifestations and phenotypic features that can help in recognizing the patients and diagnosing the disease. We present the patient with MEN2B syndrome, type 1 diabetes mellitus, situs inversus and congenital kidney and urinary tract malformation. Reviewing the literature revealed other reports on urinary tract malformations in patients suffering from MEN2B. The recognized role of *RET* gene in kidney development and urinary tract malformations suggests a possible etiological link with MEN2B syndrome. We suggest that urinary tract malformations might be a feature of MEN2B syndrome. As most of the phenotype characteristics of the syndrome develop with age, recognizing congenital malformation might help in early diagnosing and treating the patients.

Multipla endokrina neoplazija tipa 2B (MEN2B, prema engl. *multiple endocrine neoplasia type 2B*) rijedak je genetski sindrom uzrokovan mutacijama protoonkogena *RET*. Do sada je opisano 39 mutacija toga gena[1], a najčešća varijanta Met918Thr povezana je s agresivnijim tijekom bolesti. Bolest je karakterizirana pojavom medularnog karcinoma štitnjače već od najranije dobi, pojavom feokromocitoma te ekstraendokrinim manifestacijama bolesti koje obilježavaju fenotip ovih bolesnika. Hiperparatireoidizam, koji je jedno od glavnih obilježja drugih oblika sindroma MEN, u ovom je obliku iznimno rijedak. Medularni karcinom štitnjače u bolesnika s MEN2B najčešće se razvija već u prvoj godini života, a obilježen je agresivnim meta-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. Anita Špehar Uroić, dr. med., http://orcid.org/0000-0002-5663-8316,
Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb;
e-pošta: anspehar@gmail.com

Primljeno 8. kolovoza 2022., prihvaćeno 3. ožujka 2023.



Slika 1a i 1b. Ultrazvučni prikaz medularnog karcinoma u desnom režnju štitnjače – hipoehogeni čvor neravnih kontura sa sitnim kalcifikatima (poprečni i uzdužni presjek)
(autorica: doc. dr. sc. Sanja Kusačić Kuna)

Figure 1a and 1b. Ultrasonographic appearance of medullary thyroid cancer – hypoechoic, inhomogeneous, poorly defined node with calcifications (author: assistant prof. Sanja Kusacic Kuna)

statskim tokom.[2] Kada rano prepoznavanje bolesti to dozvoli (dokazane mutacije unutar obitelji), tireoidektomiju je potrebno učiniti prije navršene prve godine života kako bi se spriječilo rano metastatsko širenje medularnog karcinoma.[3]

Nažalost, u većine bolesnika MEN2B nastaje *de novo* i dijagnoza se postavlja kasnije, obično nakon što se medularni karcinom štitnjače već proširi.[4] Feokromocitom se javlja u oko polovice bolesnika u nešto kasnijoj životnoj dobi i uglavnom se radi o multiplim i bilateralnim tumorima.[5] S obzirom na kasno prepoznavanje medularnog karcinoma te na relativno kasnu pojavu feokromocitoma, prepoznavanje upravo ekstraendokrinih obilježja bolesti može pružiti bolesnicima šansu za rano otkrivanje i liječenje.[6]

Od ekstraendokrinih značajki opisani su marfanoidni habitus, hipotonija, skolioza, kifoza, lordoza, miopatija, labavost zglobova, udubljeno stopalo (*pes cavus*), smanjeno suzenje ili potpuni nedostatak suza, pune, zadebljane usnice, submukozni čvorići (neuromi) na unutarnjem rubu usana, višestruki neuromi sluznice, nepca ili ždrijela, neuromi kapaka i spojnice, zadebljani i antevertirani kapci, zadebljana živčana vlakna rožnice, glaukom otvorenog kuta, velike, zadebljane obrve, visoko svedeno nepce, ljevkasta prsa (*pectus excavatum*), gangliomatoza probavnog trakta, megakolon, divertikuloza debelog crijeva, zatvor i proljev.[7]

Prikazujemo bolesnika sa sindromom MEN2B, inverznim položajem organa, prirođenom hidronefrozom obaju bubrega, koji boluje i od dijabetesa melitusa tipa 1. Pregledom literature nastojali smo utvrditi povezanost tih entiteta. Prepoznavanje ekstraendokrinih manifestacija koje se mogu javiti u okviru sindroma MEN2B ima važnu ulogu u ranom otkrivanju ovih bolesnika i pravovremenom liječenju.

Podatci o bolesniku su prikupljeni i rad je pripremljen u skladu s Helsinškom deklaracijom.

Prikaz bolesnika

Naš je bolesnik rođen iz trudnoće kontrolirane zbog majčinoga gestacijskog dijabetesa. Na redovitom ultrazvučnom pregledu fetusa otkriveno je obostrano proširenje mokraćovoda (megaureter), hidronefroza, dvostruki mokraćovodi i *situs inversus*. Porođaj je nastupio u terminu, porodna težina bila je 3530 g, porodna duljina 52 cm. Drugog dana života umetnute su bilateralne perkutane nefrostome. U dobi od dvije godine učinjena je gornja heminefrektomija desno zbog afunkcije i reimplantacija donjeg mokraćovoda. Redovito je praćen kod dječjeg kirurga i nefrologa. Funkcija bubrega bila je normalna, nije imao simptoma bubrežne bolesti i nije bilo potrebe za dodatnim liječenjem.

U dobi od sedam godina dijagnosticiran mu je dijabetes melitus tipa 1 koji se očitovao dijabetičkom ketoacidozom (GUK 33,7 mmol/L; pH 7,14; HCO3 – 3,7 mmol/L, HbA1c 11,0%, ICA [antitijela na citoplazmatske antigene stanica otočića gušterače] 2,0 IIF [pozitivno], GAD [antitijela na dekarboksilazu glutaminske kiseline] negativno; IA-2 [antitijelo na tirozin-fosfatazu] 44,6 IU/ml [pozitivno]). Uvedena je terapija inzulinom. Tijekom redovnoga kontrolnog pregleda, u dobi od 11,5 godina, ultrazvučnim pregledom štitnjače uočen je čvor u štitnjači, neoštro ograničen, hipoehogene heterogene strukture s vidljivim kalcifikatima, sumnjiv na malignom (slike 1a i 1b). Takav nalaz



Slika 2. Izgled pacijenta sa sindromom MEN2B u dobi od 18 godina – ekstraendokrine značajke: debele, pune usne sa submukoznim čvorićima, marfanoidan habitus, hipotonija muskulature i hipotrofija (iz osobne arhive bolesnika, uz pristanak)

Figure 2. Patient with MEN2B syndrome, 18 years old – extra-endocrine features: thick, prominent lips with submucosal nodules, marfanoid habitus, muscle weakness, and hypotrophy (from patient's personal collection, with permission)

skrenuo je pažnju na specifičan fenotip pacijenta: debele, istaknute usne sa submukoznim čvorovima, marfanoidni habitus, mišićna slabost i hipotrofija, visoko, lučno svedeno nepce (slika 2). Izgled bolesnika uz suspektan čvor u štitnjači sugerirao je postojanje medularnog karcinoma štitnjače u sklopu sindroma MEN2B.

Laboratorijska obrada (povišene koncentracije kalcitonina 117,9 pmol/l; ref. do 6 pmol/L i CEA 4,4 ng/l; ref. do 3,8 ng/L) te patohistološka analiza štitnjače i limfnih čvorova vrata nakon tiroidektomije i disekcije vrata potvrdili su metastatski medularni karcinom štitnjače. Molekularno-genetičkom analizom pronađena je patogena varijanta *RET*-protoonkogena: c.2753T> C (Met918Thr) kojom je u bolesnika potvrđen sindrom MEN2B. Nije bilo kliničkih, laboratorijskih ni radioloških znakova feokromocitoma. Dodatnom dijagnostičkom obradom u dječaka je utvrđena hiposekrecija suza (Schirrmerov test 6/6 mm; norm. više od 10/10 mm), a oftalmološki pregled pokazao je promjene koje fenotipski odgovaraju ranije opisanim očnim promjenama u sklopu sindroma MEN2B (neuromi kapaka i spojnice, zadebljao antevertirani kapak, zadebljana živčana vlakna rožnice, povišen očni tlak).

Rasprava

MEN2B rijedak je sindrom multiplih neoplazmi karakteriziran ranim razvojem agresivnog karcinoma štitnjače sa sklonošću ranom razvoju metastaza koje su u većine bolesnika prisutne već prilikom prepoznavanja bolesti.[2]

Praćenjem serija bolesnika prepoznata je važnost rane tireoidektomije u bolesnika sa sindromom MEN2B, i to prije navršene prve godine života. Na taj način moguće je izliječiti 83% bolesnika s medularnim karcinomom štitnjače[8], no to je moguće samo kada se bolest na temelju obiteljske anamneze i molekularno-genetske dijagnostike rano prepozna. U oko polovice bolesnika razviju se feokromocitomi obostrano, no obično u ranoj mladenačkoj dobi, do 28. godine života, te je dijagnoza sindroma MEN2B na temelju prepoznavanja feokromocitoma izrazito kasna i povezana s lošom prognozom. Opisivani bolesnici imali su najmanje jedno ekstraendokrino obilježje, a više od polovice njih imalo je marfanoidan tjelesni habitus, gastrointestinalne znakove i neurome sluznice.[8]

Smatramo da bi upravo ekstraendokrini klinički znakovi trebali upozoriti kliničare na potencijalnu dijagnozu ove bolesti te ih je stoga važno prepoznati i definirati. Dosadašnje spoznaje jasno pokazuju da klinička prezentacija sindroma započinje već pri rođenju i da bi poboljšana edukacija svih zdravstvenih radnika o ekstraendokrinim znakovima bolesti trebala dovesti do ranije dijagnoze i poboljšati ishode liječenja.[4]

Koliko nam je poznato, nema izvještaja o povezanosti sindroma MEN2B i dijabetesa tipa 1 ili obrnutog položaja visceralnih organa. Međutim, postoje izvješća o povezanosti gena *RET* s malformacijama bubrega, kao i opisi bubrežnih anomalija u bolesnika sa sindromom MEN2B.[8–12] U životinjskim modelima opisano je da signalni kompleks RET-tirozin-kinaze ima važnu ulogu u razvoju bubrega, mokraćovoda, perifernog i gastrointestinalnog (splanhničnog) živčanog sustava. Miševi s mutacijom RET-signalnog sustava nisu razvijali bubrege te bi ugibali pri rođenju.[9]

U miševa poremećaji RET-signalnog kompleksa rezultiraju malformacijama mokraćnog sustava koje uključuju bubrežnu agenezu, hipoplaziju, displaziju, ektopične bubrege, ektopične uretere, megaureter, dvostruki kanalni sustav i vezikoureteralni refluks.[10] Patološka ekspresija ili odsutnost RET-signalnog puta također rezultira neuspjehom spajanja distalnog uretera s mokraćnim mjehurom tijekom embrionalnog razvoja i uzrokuje oštećenja donjega mokraćnog sustava.[11] Kod mrtvorođenih fetusa ili novorođenčadi s agenezom bubrega opisana je mutacija RET-signalnog puta[9,12,13], što sugerira ulogu RET-signalnog puta u razvoju bubrega i u ljudi.

Chatterjee i suradnici su uočili da 5% od 120 nasumično odabranih nesrodnih bolesnika s anomalijama

mokraćnog sustava nose inačice mutacija GDNF (prema engl. *glial cell line-derived neurotrophic factor*)/RET-signalnog kompleksa. Prisutnost sličnih mutacija u njihovim prethodnim izvješćima o rezultatima istraživanja GDNF/RET-signalnog kompleksa u miševa, uz ranije navedeno, daje snažan dokaz važnosti spomenutoga signalnog puta u razvoju anomalija mokraćnog sustava i kriptorhizma u ljudi.[10]

Povezanost mutacija *RET*-protoonkogena i malformacija mokraćnog sustava opisana je i u bolesnika sa sindromom MEN2A. Wood i suradnici opisali su novorođenče majke koja boluje od sindroma MEN2A s multicističnim displastičnim desnim bubregom i dvostrukim ureterom s lijeve strane. U spomenutog novorođenčeta je također utvrđena mutacija *RET* gena.[13]

Castinetti i suradnici[8] opisali su kliničke značajke u 345 bolesnika sa sindromom MEN2B, od kojih je čak 13% imalo bubrežne anomalije (atrofija bubrega, cistična bolest bubrega, hidronefroza i inkontinencija).

Naš bolesnik ima anomaliju spojivu s ranije prepoznatom ulogom gena *RET* u razvoju bubrega. Stoga smatramo da bi mutacija protoonokogena *RET* koja je utvrđena u našeg bolesnika mogla imati ulogu i u razvoju njegove bubrežne bolesti.

Uvažavajući prepoznatu ulogu protoonkogena *RET* u razvoju bubrega te pojavu malformacija bubrega u bolesnika s dokazanim sindromom MEN2B, predlažemo da se malformacije bubrega uvaže kao jedna od manifestacija sindroma MEN2B. Kako se radi o prirođenoj bolesti, smatramo da bi prepoznavanje bubrežnih anomalija u djeteta s drugim ekstraendokrinim znakom moglo pomoći ranijoj dijagnozi sindroma MEN2B i pravodobnom liječenju.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: AŠU, LKM

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: AŠU, NRP, SKK, AMŠ, SP, NK

Pisanje prve verzije rada: AŠU, LKM

Kritička revizija: AŠU, NRP, SKK, AMŠ, JS, SP, NK

LITERATURA

1. *Figlioli G, Landi S, Romei C, Elisei R, Gemignani F.* Medullary thyroid carcinoma (MTC) and RET proto-oncogene: mutation spectrum in the familial cases and a meta-analysis of studies on the sporadic form. Mutat Res. 2013;752:36–44.
2. *Waguespack SG, Rich TA, Perrier ND, Jimenez C, Cote GJ.* Management of medullary thyroid carcinoma and MEN2 syndromes in childhood. Nat Rev Endocrinol. 2011;7:596–607.
3. *Brauckhoff M, Machens A, Hess S, Lorenz K, Gimm O, Brauckhoff K i sur.* Premonitory symptoms preceding metastatic medullary thyroid cancer in MEN 2B: An exploratory analysis. Surgery. 2008;144:1044–50.
4. *Brauckhoff M, Machens A, Lorenz K, Bjøro T, Varhaug JE, Dralle H.* Surgical curability of medullary thyroid cancer in multiple endocrine neoplasia 2B: a changing perspective. Ann Surg. 2014;259:800–6.
5. *Thosani S, Ayala-Ramirez M, Palmer L, Hu MI, Rich T, Gagel RF i sur.* The characterization of pheochromocytoma and its impact on overall survival in multiple endocrine neoplasia type 2. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:E1813–9.
6. *Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF i sur.* The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. JAMA. 1996;276:1575–9.
7. *O'Riordain DS, O'Brien T, Crotty TB, Gharib H, Grant CS, van Heerden JA.* Multiple endocrine neoplasia type 2B: more than an endocrine disorder. Surgery. 1995;118:936–42.
8. *Castinetti F, Waguespack SG, Machens A, Uchino S, Hasse-Lazar K, Sanso G i sur.* Natural history, treatment, and long-term follow up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicentre, retrospective study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7:213–220.
9. *Davis TK, Hoshi M, Jain S.* To bud or not to bud: the RET perspective in CAKUT. Pediatr Nephrol. 2014;29:597–608.
10. *Chatterjee R, Ramos E, Hoffman M, VanWinkle J, Martin DR, Davis TK i sur.* Traditional and targeted exome sequencing reveals common, rare and novel functional deleterious variants in RET-signaling complex in a cohort of living US patients with urinary tract malformations. Hum Genet. 2012;131:1725–38.
11. *Batourina E, Choi C, Paragas N, Bello N, Hensle T, Costantini FD i sur.* Distal ureter morphogenesis depends on epithelial cell remodeling mediated by vitamin A and Ret. Nat Genet. 2002;32:109–15.
12. *Jeanpierre C, Macé G, Parisot M, Morinière V, Pawtowsky A, Benabou M i sur.* RET and GDNF mutations are rare in fetuses with renal agenesis or other severe kidney development defects. J Med Genet. 2011;48:497–504.
13. *Wood OR, Else T, Sampson MG.* Unique association of multiple endocrine neoplasia 2A and congenital anomalies of the kidney and urinary tract in a child with a *RET* mutation. Brit Med J Case Rep. 2019;12:e229904.

Liječ Vjesn 2023;145:216–220
https://doi.org/10.26800/LV-145-5-6-6

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Reparacija i regeneracija koštanog tkiva primjenom bioaktivnog materijala u endodontskoj kirurgiji – prikaz bolesnika

Bone tissue reparation and regeneration using bioactive material in endodontic surgery – a case report

Valentina Brzović Rajić[1], Tin Mikuš[2], Dragana Gabrić[3], Marko Vuletić[3]✉, Željko Verzak[4]

[1] Zavod za endodonciju i restaurativnu stomatologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za bolesti zubi, Klinika za stomatologiju, KBC Zagreb, Hrvatska
[2] Dom zdravlja Karlovac, Ambulanta Banija, Karlovac, Hrvatska
[3] Zavod za oralnu kirurgiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za stomatologiju, KBC Zagreb, Hrvatska
[4] Zavod za dječju stomatologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za pedodonciju, Klinika za stomatologiju, KBC Zagreb, Hrvatska

Deskriptori
BIOAKTIVNI MATERIJALI – terapijska uporaba; MATERIJALI ZA PUNJENJE KORIJENSKOG KANALA – terapijska uporaba; BRTVLJENJE KORIJENSKOG KANALA; PERIAPIKALNI PERIODONTITIS – kirurgija; APIKOTOMIJA – metode; RETROGRADNO PUNJENJE; KALCIJEVI SPOJEVI; SILIKATI; KOŠTANA REGENERACIJA; ORALNI KIRURŠKI ZAHVATI

SAŽETAK. Posljednjih godina u kliničkoj primjeni dentalnih materijala dogodila se značajna evolucija. Bioaktivni materijali potiču cijeljenje pulpnog i periapikalnog tkiva te ostvaruju interaktivni učinak sa stanicama i tkivima. Iz toga proizlazi široko indikacijsko područje i raznolikost primjene kroz restaurativni i regenerativni rezultat terapije u različitim specijalističkim granama dentalne medicine. U ovom prikazu kliničkog slučaja provedena je apikotomija zuba 21 uz enukleaciju tvorbe, uzimanje uzorka za patohistološku analizu, izradu retrogradnog kaviteta i primjenu bioaktivnog materijala. Retrogradni kavitet je izrađen piezoelektričnim ultrazvučnim nastavkom i zatvoren *Biodentinom* (*Septodont*, Saint-Maur-des Fosses, Francuska). Mukoperiostalni režanj je reponiran i zašiven. Radiološki kontrolni pregled proveden je nakon šest mjeseci te nakon godinu dana u svrhu praćenja dinamike cijeljenja koštanog defekta. Cijeljenje lezije uočljivo je već nakon šest mjeseci. Zbog svoje biološke sigurnosti i induktivnoga biološkog učinka te širokoga indikacijskog područja primjene, bioaktivni dentalni materijali fiziološki nadomještaju oštećenu zubnu strukturu, induciraju regeneraciju periapikalnih upalnih lezija te revaskularizaciju i revitalizaciju tkiva.

Descriptors
BIOCOMPATIBLE MATERIALS – therapeutic use; ROOT CANAL FILLING MATERIALS – therapeutic use; ROOT CANAL OBTURATION; PERIAPICAL PERIODONTITIS – kirurgija; APICOECTOMY – methods; RETROGRADE OBTURATION; CALCIUM COMPOUNDS; SILICATES; DENTAL BONDING; BONE REGENERATION; ORAL SURGICAL PROCEDURES

SUMMARY. In recent years, a significant evolution has taken place in the clinical application of dental materials. Bioactive materials promote pulpal and periapical tissue healing and induce an interactive effect with cells and tissues. This results in a wide range of indications and a variety of applications through the restorative and regenerative results of therapy in various specialist branches of dental medicine. In this presentation of the clinical case, an apicotomy of tooth 21 was performed with enucleation of the formation, taking a sample for pathohistological analysis, making a retrograde cavity and applying bioactive material. The retrograde cavity was created with a piezoelectric ultrasound attachment and closed with *Biodentin* (*Septodont*, Saint-Maur-des Fosses, France). The mucoperiosteal flap was repositioned and sutured. A radiological control examination was carried out after six months and after one year in order to monitor the dynamics of bone defect healing. The healing of the lesion was already noticeable after six months. Due to their biological safety, inductive biological effect, and wide indication area of application, bioactive dental materials physiologically replace the damaged tooth structure, induce regeneration of periapical inflammatory lesions and tissue revascularization and revitalization.

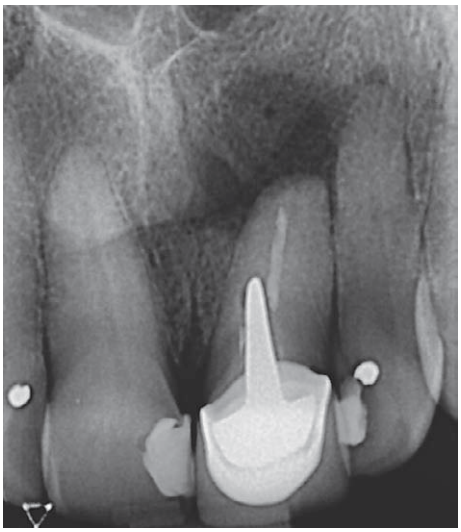
Perzistiranje periapikalne upale unatoč provedenom endodontskom liječenju i ortogradnom punjenju korijenskog kanala nerijetko je posljedica propusta tijekom endodontskog liječenja korijenskog kanala, nedostatnog brtvljenja kanala, neadekvatne poslijeendodontske opskrbe zuba te posljedično mikropropuštanja mikroorganizama u periapikalno tkivo.[1]

Materijal za ortogradno i/ili retrogradno punjenje nužno treba dobro brtviti apikalnu regiju. Današnja dentalna medicina teži odabiru materijala koji će biti biokompatibilan, izraženoga antimikrobnog učinka, sa sposobnošću dobrog rubnog brtvljenja i prianjanja na korijenski dentin, otporan na kompresiju, dimenzionalno stabilan, kratkog vremena vezivanja, s biomimetičkim svojstvima. Veličinu retrogradnog kaviteta i punjenja uvjetuje veličina koštane lezije koja je proporcionalna infiltraciji mikroorganizmima odnosno kontaminaciji periapikalnih tkiva. Stoga biomaterijali moraju imati nisku poroznost u svrhu smanjenja propusnosti bakterija i visoku vlažnost u svrhu boljeg prožimanja materijala s dentinom.

Pri kliničkom pregledu zub uzročnik je negativan na test senzibiliteta te nerijetko i palpatorno osjetljiv. Ra-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Marko Vuletić, dr. med. dent., https://orcid.org/0000-0002-0020-5247
Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Gundulićeva 5, 10000 Zagreb,
e-pošta: mvuletic@sfzg.hr

Primljeno 19. travnja 2022., prihvaćeno 9. siječnja 2023.

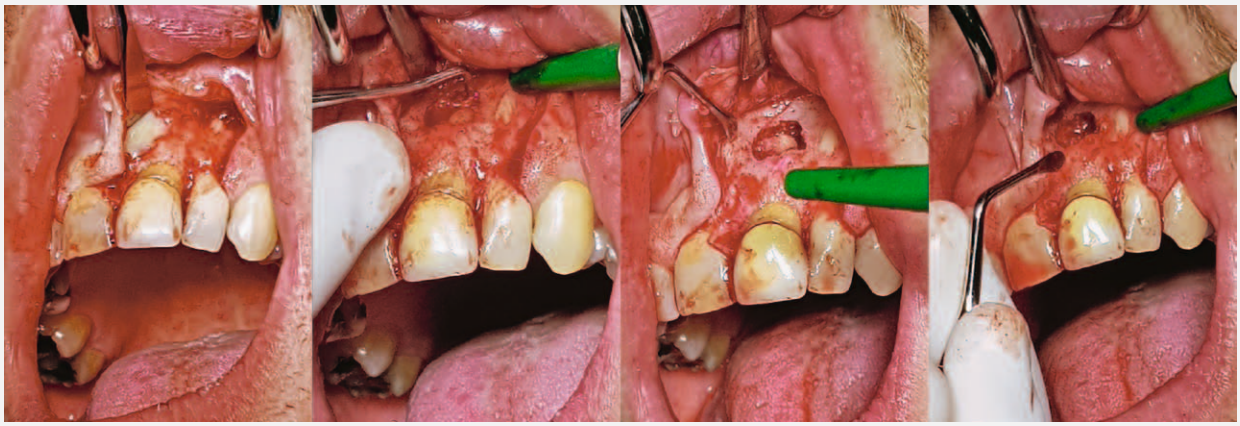


Slika 1. Periapikalna RTG snimka zuba 21
Figure 1. Periapical X-ray of tooth 21

diološki nalaz ukazuje na prekid kontinuiteta lamine dure te manju ili veću periradikularnu radiolucenciju. Unutar takvoga koštanog defekta histološki nalaz može upućivati na granulomatozno tkivo (periapikalni granulom) ili radikularnu cistu. Sijedom ranije navedenog nalaza indicirano je endodontsko liječenje, a po potrebi i oralno-kirurški zahvat.[1]

Bioaktivni materijali induciraju stvaranje novoga tvrdog zubnog tkiva, imaju dobar antibakterijski učinak, a tijekom stvrdnjavanja apsorbiraju vlagu.[2] Kod zatvaranja retrogradnih kaviteta bioaktivni materijali mehanički brtve prošireni apeks, ali i potiču odlaganje novog cementa koji ga dodatno sužava.[3] Od iznimne je važnosti postizanje adekvatnoga apikalnog brtvljenja kako bi se smanjio rizik spontane ekstruzije materijala u periapikalno tkivo i spriječilo usporavanje cijeljenja periapikalnoga koštanog defekta.[4]

Histološki, nakon provedenoga endodontskog liječenja, cijeljenje periapikalne lezije najčešće je repa-



Slika 2. Nowak-Peterov rez s prikazivanjem operativnog polja i enukleacijom upalno promijenjenog tkiva
Figure 2. Nowak-Peter incision with surgical field imaging and enucleation of inflammatory tissue



Slika 3. Preparacija retrogradnog kaviteta s ultrazvučnim piezoelektričnim nastavkom
Figure 3. Preparation of retrograde cavity with ultrasonic piezoelectric extension

ratorno cijeljenje ožiljkom, dok regeneracija tkiva podrazumijeva cijeljenje tkivom.[1] Materijali za retrogradno punjenje potiču cijeljenje koštanog defekta ostvarujući neposredni kontakt s vitalnim periapikalnim tkivom. Ako bioaktivni materijal dođe u kontakt s matičnim stanicama periapikalnog tkiva, to je važan impuls za cijeljenje tkiva.[1,3] Dostupni podatci o biokompatibilnosti bioaktivnih materijala govore u prilog materijalu u smislu njegove citotoksičnosti ili prihvatljivosti tkiva. Laurent i suradnici[5] prvi su ukazali svojim istraživanjima na obećavajuća biološka svojstva bioaktivnog materijala na kulturama ljudskih fibroblasta.

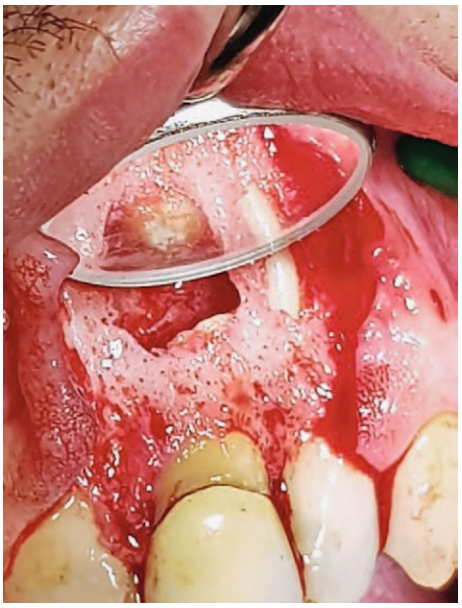
Svrha prikaza ovoga kliničkog slučaja bila je prikazati uspješnost primjene bioaktivnog materijala temeljenog na kalcijevim silikatima nakon resekcije apikalne trećine korijena. Bioaktivni materijal je korišten za punjenje retrogradnog kaviteta u svrhu indukcije regeneracije periapikalnoga koštanog tkiva.

Prikaz slučaja

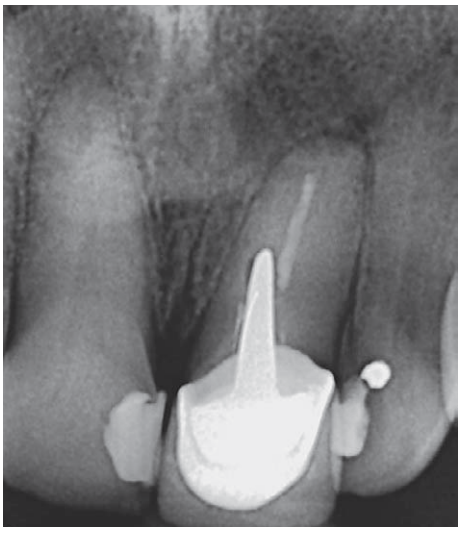
Pacijent je upućen u Kliniku za stomatologiju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. Proveden je klinički pregled, a potom i RTG dijagnostika. Uočena je periapikalna translucencija zuba 21 (slika 1) koja je perzistirala dugi niz godina po provedenom endodontskom liječenju. Poslijeendodontska opskrba zuba nije bila adekvatna, niti estetski, niti funkcionalno. Budući da nije bilo moguće odstraniti cementiranu metalnu nadogradnju s krunicom i provesti reviziju endodontskog liječenja, postavila se indikacija za apikotomiju i retrogradno punjenje korijenskog kanala zuba 21. S obzirom na ranije navedeno i izostanak kliničkih simptoma te želju pacijenta da se izbjegne vađenje zuba, postavljena je indikacija za apikotomiju. Za provedbu apikotomije nužno je osigurati sterilne uvjete rada te primijeniti kirurški kolječnik s cjevčicom povezan na fiziodispenzer. S obzirom na važnost hemostaze i bezbolnost zahvata, terapijski postupak je izveden pod lokalnom anestezijom.[6]

Po aplikaciji infiltracijske lokalne anestezije, učini se jednostrani trokutasti rez po Nowak-Peteru. Podizanjem mukoperiostalnog režnja prikaže se vestibularna koštana stijenka. U razini apeksa korijena zuba, kirurškim kolječnikom uz vodeno hlađenje, okruglim se svrdlom napravi otvor na koštanoj stijenci čime se omogući drenaža purulentnog sadržaja sekundarno inficirane tvorbe (slika 2). Važno je istaknuti održavanje suhoga operativnog polja kako bi se omogućila preglednost tijekom provođenja zahvata i jasno se prikazao vršak korijena koji je potom reseciran (slika 2). Fisurnim se svrdlom (Lindemann) uz vodeno hlađenje napravila apikotomija, a zatim tupim ručnim instrumentom provela enukleacija tvorbe (slika 2) odnosno uzorka ovojnice za patohistološku analizu.

Nakon apikotomije na preostalom dijelu korijena, izradio se retrogradni kavitet piezoelektričnim ultrazvučnim nastavkom (slika 3) te je uspostavljeno pregledno operativno polje (slika 3) nužno za aplikaciju materijala za retrogradno punjenje.



Slika 4. Apliciran i kondenziran materijal za retrogradno punjenje
Figure 4. Applied and condensed material for retrograde filling



Slika 5. Periapikalna RTG snimka šest mjeseci postoperativno
Figure 5. Periapical X-ray six months postoperatively

Prikladnim aplikatorom apliciran je *Biodentine* (*Septodont*, Saint-Maur-des Fosses, Francuska) i kondenziran ručnim instrumentom (slika 4). Prednost ovog materijala kod retrogradnog punjenja jest kratko vrijeme stvrdnjavanja (10 – 12 minuta)[7] te otpornost na kontaminaciju krvlju. Izlaganje materijala krvavom mediju ne narušava snagu njegove veze s korijenskim

dentinom kao ni stvaranje novih apatitnih kristala.[8] Nakon inicijalnog stvrdnjavanja materijala mukoperiostalni režanj se reponirao i primarno zašio pojedinačnim šavovima. Zbog prisutnosti inficirane periapikalne tvorbe s upalnim sadržajem ostavljen je drenažni otvor u projekciji odstranjenog apeksa korijena.

Kontrolni klinički i radiološki pregledi provedeni su nakon šest mjeseci (slika 5). Radiološko praćenje dalo je uvid u dinamiku cijeljenja. Restitucija koštanog tkiva uočava se već nakon šest mjeseci. Klinički nalaz je bio uredan već nakon deset dana, na prvom kontrolnom pregledu po završetku zahvata.

Rasprava

Nekirurško endodontsko liječenje zuba nužno je u zbrinjavanju patologije endodontskog podrijetla. Akutna bolna stanja ili kronične patološke tvorbe uzrokovane nekrozom zubne pulpe indikacija su za provedbu endodontskog liječenja ili revizije ranije provedenoga endodontskog liječenja.[1] Kod kroničnih upalnih stanja, u periradikularnom području, čest je nalaz upalna lezija koja se radiološki manifestira kao radiolucencija. Otklanjanjem uzroka (nekrotične i/ili inficirane pulpe) omogućuje se cijeljenje upalne lezije. Znatno rjeđe se pristupa endodontskom kirurškom zahvatu (apikotomiji). Nakon takvog zahvata resekcijom apikalne trećine korijena statika zuba je narušena, osobito ako je parodontološki kompromitiran. To je od iznimne važnosti kod planiranja poslijeendodontske protetske opskrbe toga zuba.

Primarnim endodontskim liječenjem postiže se visoka uspješnost. Ipak, starija životna dob, opće zdravstveno stanje pacijenta, skupina zuba koji se liječi, veličina i vrsta upalne lezije te različite proceduralne pogreške značajno utječu na uspješnost endodontskog liječenja.[9]

Revizija endodontskog liječenja i kroničnih periapikalnih upalnih lezija ima nižu uspješnost od primarnoga endodontskog liječenja.[10]

Biodentine (*Septodont*, Saint-Maur-des Fosses, Francuska) je bioaktivni materijal koji ima široko indikacijsko područje primjene u dentalnoj medicini. Praškasta komponenta materijala sastoji se od trikalcijevog silikata, dikalcijevog silikata, kalcijevog karbonata i oksidnog punila, boje željeznog oksida i cirkonijevog oksida, a tekućina sadrži kalcijev klorid i hidrosolubilni polimer. Brzo vrijeme vezivanja jedinstveno je obilježje proizvoda (9 – 12 minuta). Ovo kraće vrijeme vezivanja jest poboljšanje u usporedbi s drugim kalcijevim silikatnim materijalima. *Biodentine* je karakteriziran oslobađanjem kalcija u otopini i definiran kao izvor hidroksiapatita kada je u kontaktu sa sintetskom tkivnom tekućinom. Specifičnost *Biodentina* je i njegova sposobnost da se s vremenom nastavlja poboljšavati u smislu tlačne čvrstoće dok ne postigne sličan raspon s prirodnim dentinom.

Biodentine je indiciran u liječenju perforacija koje nastaju tijekom restaurativnog i endodontskog liječenja. Karakteristična je čvrstoća veze s dentinskim stijenkama. Aggarwal i suradnici[11] ukazali su na kvalitetniju čvrstoću prianjanja *Biodentina* u usporedbi s *ProRoot MTA* i *MTA Plus* materijalima rabljenim za liječenje perforacija u furkacijama. Dodatna povoljna značajka *Biodentina* na koju su autori ukazali jest da kontaminacija krvlju nije imala utjecaja na čvrstoću veze.

Materijali na bazi trikalcijevog silikata posebno su indicirani u endodontskoj i kirurškoj terapiji zuba. Perforacije, liječenje vitalne pulpe i retrogradna punjenja moraju imati hermetičko brtvljenje; stoga stupanj poroznosti ima važan utjecaj na konačni ishod liječenja. Pokazalo se da poroznost ima utjecaj i na brojne druge čimbenike uključujući adsorpciju, propusnost, čvrstoću i gustoću.[12] Biokompatibilnost materijala koji se primjenjuju u dentalnoj medicini glavni je čimbenik koji treba uzeti u obzir u terapijskim postupcima dentalne medicine s obzirom na to da je materijal u izravnom kontaktu s vezivnim tkivom i može utjecati na održivost periradikularnih i pulpnih stanica. Stanična smrt u tim okolnostima nastaje zbog apoptoze ili nekroze, stoga prioritet imaju materijali koji potiču reparaciju tkiva ili koji su biološki neutralni tijekom postupaka u kojima je materijal u izravnom kontaktu s okolnim tkivom.

U ovom kliničkom slučaju *Biodentine* je korišten za retrogradno punjenje korijenskog kanala nakon apikotomije. Materijal se veže u intrakanalnom prostoru i za dentinske stijenke korijenskog kanala mikromehaničkom retencijom i kemijskim odlaganjem kristala apatita. Hidrofilan je, a krvavi medij ne ometa proces stvrdnjavanja. Određeni broj istraživanja ipak ukazuje na mogućnost utjecaja krvne kontaminacije na slabljenje veze materijala s dentinom korijenskog kanala. Te činjenice ukazuju na važnost postizanja hemostaze prilikom aplikacije materijala u operacijskom radnom polju.[13]

U ovom radu prikazana je primjena materijala s poboljšanim svojstvima u usporedbi s dosadašnjim materijalima indiciranim u provedbi retrogradnog punjenja.

Primjena bioaktivnih materijala indicirana je u provedbi ortogradnog i retrogradnog punjenja. El-Ma'aita i suradnici[14] istraživali su čvrstoću vezanja bioaktivnih materijala s obzirom na zaostatni sloj na dentinskim stijenkama korijenskih kanala. Čvrstoća vezanja kalcijevih silikatnih cemenata (*Biodentine*, *ProRoot Mineral Trioksid Agregat* i *Harvard Mineral Trioksid Agregat*) pokazala se značajno manjom nakon uklanjanja zaostatnog sloja. Iz navedenog proizlazi nemogućnost čestica kalcij-silikatnog cementa da prodru u dentinalne

tubule zbog svoje veličine. Nagađalo se da je zaostatni sloj važan u formiranju međufaznog sloja i da može biti uključen u interakciju minerala između kalcij-silikatnih cemenata i radikularnog dentina. Prikladno je spomenuti da nije uobičajeno koristiti materijale na bazi kalcijevog silikata za obturaciju kompletnoga korijenskog kanala, osobito kod uskih i zakrivljenih korijenskih kanala.

Rezultati dosadašnje primjene kalcij-silikatnih bioaktivnih materijala idu u prilog primjene *Biodentina* u smislu fizičkih i kliničkih aspekata unatoč nekolicini kontradiktornih izvješća.

Ovaj prikaz slučaja pokazao je da je primjena bioaktivnog materijala rezultirala uspješnim cijeljenjem, što je potvrđeno urednim kliničkim nalazom. Radiološki vidljivo cijeljenje koštane lezije potvrđuje smanjivanje opsega defekta, no nemoguće je potvrditi radi li se o potpunoj regeneraciji ili djelomičnoj reparaciji tkiva.

Zaključak

Bioaktivni dentalni materijali potiču proizvodnju faktora rasta i prirodnu mineralizaciju. U usporedbi s inertnim konvencionalnim materijalima pružaju bolju alternativu te u fokus stavljaju bioaktivnost, biomimetičnost i biokompatibilnost.

Zbog svoje formulacije, antimikrobnog učinka i poboljšanih fizičko-kemijskih svojstava, bioaktivni materijali postaju materijal izbora kod širokog spektra indikacija u više specijalističkih grana dentalne medicine.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: VBR, TM, DG, ŽV
Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: VBR, TM, MV
Pisanje prve verzije rada: VBR, TM, MV
Kritička revizija: VBR, DG, MV, ŽV

LITERATURA

1. *Torabinejad M, Walton RE.* Endodoncija. Načela i praksa. 4. izd. Zagreb: Naklada Slap; 2009.
2. *Donnermeyer D, Bürklein S, Dammaschke T, Schäfer E.* Endodontic sealers based on calcium silicates: a systematic review. Odontology. 2019;107(4):421–36.
3. *Saxena P, Gupta SK, Newaskar V.* Biocompatibility of root-end filling materials: recent update. Restor Dent Endod. 2013; 38(3):119–27.
4. *Demiriz L, Hazar Bodrumlu E.* Retrospective evaluation of healing of periapical lesions after unintentional extrusion of mineral trioxide aggregate. J Appl Biomater Funct Mater. 2017;15(4):e382–e386.
5. *Laurent P, Camps J, De Méo M, Déjou J, About I.* Induction of specific cell responses to a Ca_3SiO_5-based posterior restorative material. Dent Mat. 2008;24(11):1486–94.
6. *Ingle JI, Bakland LK.* Endodontics. London: BC Decker; 2002.
7. *Septodont products.* Instructions for use [online] 2020 Aug. Dostupno na: https://www.septodontusa.com/products/biodentine. Pristupljeno 12. 2. 2021.
8. *Shalabi M, Saber S, Elsewify T.* Influence of blood contamination on the bond strength and biointeractivity of Biodentine used as root-end filling. Saudi Dent J. 2020;32(8):373–81.
9. *Ng YL, Mann V, Gulabivala K.* Outcome of secondary root canal treatment: a systematic review of the literature. Int Endod J. 2008;41(12):1026–46.
10. *Kim S, Kratchman S.* Modern endodontic surgery concepts and practice: a review. J Endod. 2006;32(7):601–23.
11. *Aggarwal V, Singla M, Miglani S, Kohli S.* Comparative evaluation of push-out bond strength of ProRoot MTA, Biodentine, and MTA Plus in furcation perforation repair. J Conserv Dent. 2013;16(5):462–65.
12. *De Bruyne MAA, De Bruyne RJE, De Moor RJG.* Capillary flow porometry to assess the seal provided by root-end filling materials in a standardized and reproducible way. J Endod. 2006;32(3):206–09.
13. *Shalabi M, Saber S, Elsewify T.* Influence of blood contamination on the bond strength and biointeractivity of Biodentine used as root-end filling. Saudi Dent J. 2020;32(8):37.
14. *EL-Ma'aita AM, Qualtrough AJE, Watts DC.* The effect of smear layer on the push-out bond strength of root canal calcium silicate cements. Dent Mat. 2013;29(7):797–803.

Liječ Vjesn 2023;145:221–227
https://doi.org/10.26800/LV-145-5-6-7

Pregled | Review

Magnetnorezonantna urografija (MRU) i funkcionalna magnetnorezonantna urografija (fMRU) u dječjoj dobi

Magnetic resonance urography (MRU) and functional magnetic resonance urography (fMRU) in children

Goran Roić[1], Filip Murn[1]✉, Iva Palčić[2], Tonći Grmoja[1], Dubravko Bobinec[1], Ana Tripalo Batoš[1], Andrea Cvitković Roić[2]

[1] Zavod za dječju radiologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb
[2] Poliklinika za dječje bolesti Helena, Zagreb

Deskriptori
MAGNETSKA REZONANCIJA – metode;
UROGRAFIJA – metode;
UROGENITALNE ANOMALIJE – slikovna djagnostika;
HIDRONEFROZA – slikovna djagnostika;
URETERNA OPSTRUKCIJA – slikovna djagnostika;
BUBREŽNI FUNKCIJSKI TESTOVI; GADOLINIJ-DTPA;
SLIKOVNA INTERPRETACIJA UZ POMOĆ RAČUNALA;
DJECA

SAŽETAK. Magnetnorezonantna urografija (MRU) i funkcionalna magnetnorezonantna urografija (fMRU) slikovne su dijagnostičke metode koje nam omogućuju cjelovitu morfološku i funkcijsku dijagnostiku mokraćnog sustava u dječjoj dobi. MRU koristimo u evaluaciji morfologije bubrega i mokraćnih puteva, dok nam fMRU kroz niz funkcionalnih parametara omogućuje kvantitativnu analizu parametara bubrežne funkcije i ekskrecije. Ove su metode od posebnog značaja za pacijente dječje dobi pri dijagnostici relativno čestih urođenih anamalija urogenitalnog sustava, dijagnostici uzroka i razine opstrukcije urinarnog sustava. Prednost magnetske rezonancije pred drugim slikovnim metodama, kao što su ultrazvuk, scintigrafija bubrega i mikcijska cistoureterografija (MCUG), jest u mogućnosti cjelovite i objedinjene morfološke i funkcijske evaluacije mokraćnog sustava, kao i neinvazivnosti u smislu poštede od ionizirajućeg zračenja. S obzirom na navedene karakteristike, MRU i fMRU značajno pomažu u donošenju ispravnih kliničkih odluka za nekirurško i kirurško liječenje, pri procjeni stanja uslijed komplikacija kirurških zahvata te u slučajevima kada ostale slikovne metode ne daju dostatne dijagnostičke informacije. Najčešće su kliničke indikacije za primjenu MRU-a i fMRU-a sumnja na opstrukciju urinarnog trakta, planiranje operativnog zahvata, postoperativne komplikacije, detaljna procjena anatomije urogenitalnog sustava i bubrega te kvantitativna procjena bubrežne funkcije i ekskrecije. Stoga su MRU i fMRU u dječjoj dobi izuzetno korisne i informativne dijagnostičke metode koje nam omogućuju cjelovitu procjenu bubrega i mokraćnog sustava, pružajući jedinstvene informacije, te zamjenjuju niz drugih slikovnih pretraga. Relativni nedostatci su potreba anestezije ili sedacije pri izvođenju pretrage u djece mlađe od pet godina te složenost programa kojim se funkcijski podatci analiziraju, što iziskuje visokospecijalizirani kadar, ali i vrijeme koje je potrebno za obradu i interpretaciju podataka. S obzirom na svoje kvalitete, ove zahtjevne radiološke dijagnostičke slikovne metode imaju sve veći i značajniji prostor u rutinskoj dijagnostici, obradi i liječenju nefroloških i uroloških pacijenata dječje dobi.

Descriptors
MAGNETIC RESONANCE IMAGING – methods;
UROGRAPHY – methods;
UROGENITAL ABNORMALITIES – diagnostic imaging;
HYDRONEPHROSIS – diagnostic imaging;
URETERAL OBSTRUCTION – diagnostic imaging;
KIDNEY FUNCTION TESTS; GADOLINIUM DTPA;
IMAGE INTERPRETATION, COMPUTER-ASSISTED;
CHILD

SUMMARY. Magnetic resonance urography (MRU) and functional magnetic resonance urography (fMRU) are imaging diagnostic methods that allow us to perform complete morphological and functional diagnostics of the urinary system in children. We use MRU in the evaluation of kidney and urinary tract morphology, while fMRU enables quantitative analysis of kidney function and excretion parameters through a series of functional parameters. These methods are of special importance for children patients in the diagnosis of relatively common congenital anomalies of the urogenital system, diagnosis of the cause and the level of obstruction of the urinary system. The advantage of magnetic resonance over other imaging methods, such as ultrasound, renal scintigraphy and micturition cystoureterography (MCUG), is the possibility of complete and unified morphological and functional evaluation of the urinary system, as well as non-invasiveness in the sense of avoiding ionizing radiation. Considering the mentioned characteristics, MRU and fMRU significantly help in making correct clinical decisions for non-surgical and surgical treatment, when assessing the condition due to complications of surgical procedures, and in cases where other imaging methods do not provide sufficient diagnostic information. The most common clinical indications for the use of MRU and fMRU are suspicion of urinary tract obstruction, surgical planning, postoperative complications, detailed assessment of urogenital kidney anatomy, and quantitative assessment of renal function and excretion. MRU and fMRU are therefore extremely useful and informative diagnostic methods in children's age that allow us to fully evaluate the kidneys and urinary system, providing unique information, and replace a number of other imaging tests. A relative disadvantage is the need for anesthesia or sedation when performing the test in children under five years of age, and the complexity of the program used to analyze functional data, which requires highly specialized personnel as well as the time required for data processing and interpretation. Due to their qualities, these demanding radiological diagnostic imaging methods have an increasingly important role in the routine diagnosis and treatment of pediatric nephrology and urology patients.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Filip Murn, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-6151-6527, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb, e-pošta: filip.murn@kdb.hr

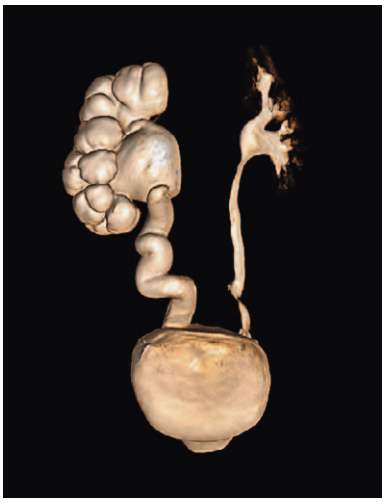
Primljeno 1. lipnja 2022., prihvaćeno 14. listopada 2022.

Razvijene su različite tehnike za snimanje urogenitalnog sustava, a to su ultrazvuk (UZV), scintigrafija bubrega, mikcijska cistouretrografija (MCUG), kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska urografija (MR). Od ovih tehnika, samo dvije – CT urografija (CTU) i MR urografija (MRU) – imaju potencijal pružiti sveobuhvatnu morfološku analizu bubrega i mokraćnog sustava, uz bitno ograničenje CT-a u dječjoj dobi s obzirom na korištenje ionizirajućeg zračenja.

Prirođene malformacije mokraćnog sustava i bubrega relativno su česte te čine između 20% i 50% ukupnog broja svih prirođenih razvojnih malformacija. Smatra se da oko 10% ljudi ima neki od razvojnih poremećaja urotrakta, a razlog je vrlo složena embriogeneza. Prirođene malformacije mokraćnog sustava i bubrega predstavljaju vrlo širok spektar patologije, od asimptomatskih ektopičnih bubrega pa sve do obostrane ageneze bubrega, što je životno ugrožavajuće stanje.[1–3] Najčešći uzrok novorođenačke hidronefroze jest opstrukcija ureteropelvičnog spoja (engl. *ureteropelvic junction*, UPJ) koja s incidencijom od 1:1500 danas čini jedan od glavnih problema s kojim se susreću pedijatri i koji zahtijeva multidisciplinarni pristup, a ponajviše detaljni slikovni prikaz anatomskih struktura urotrakta.[4,5]

Zlatni standard u dijagnosticiranju prirođenih malformacija urogenitalnog sustava i bubrega kod djece je ultrazvuk, koji prvenstveno služi pri procjeni anatomskih odnosno morfoloških karakteristika bubrega i moraćnog sustava, dok se za preciznu kvantifikaciju bubrežne funkcije i ekskrecije koristi i scintigrafija.[6–9] Scintigrafija bubrega pomoću radionuklida 99mTc-merkaptoacetil-triglicin (MAG3) jest standard za određivanje separatne bubrežne funkcije te za procjenu razine i stupnja opstrukcije u mokraćnom sustavu kod donošenja odluke o terapiji. Ove konvencionalne metode snimanja imaju i neke relativne nedostatke; ultrasonografija ovisi o specijalistu koji je izvodi i ima ograničenja u otkrivanju malih anatomskih struktura (npr. nedilatirani ureteri), a bubrežna scintigrafija koristi ionizirajuće zračenje (što može rezultirati procijenjenom efektivnom dozom >1 mSv) i daje neprecizne anatomske informacije zbog niske prostorne i kontrastne razlučivosti.[10]

Funkcionalna magnetska urografija (fMRU) smatra se alternativom kao jedan pregled za snimanje bubrega i cijeloga mokraćnog sustava kod djece, jer se dobivaju i morfološki i funkcijski podatci. U pedijatriji se MRU koristi za procjenu opstrukcije urinarnog sustava, složenih kongenitalnih abnormalnosti genitourinarnog trakta i tumora bubrega, mjehura ili mokraćnog sustava. Dječja bolnica u Philadelphiji (CHOP) kreirala je poluautomatizirani računalni program za postprocesiranje za funkcionalni MRU koji određuje vrijednosti glomerularne filtracije.[1,7,11] Počevši od devedesetih godina prošlog stoljeća sa studijama na životinjama, funkcionalni MRU postigao je značajan napredak posljednjih godina, uz značajno poboljšanje i unaprjeđenje protokola.[1,12–15]



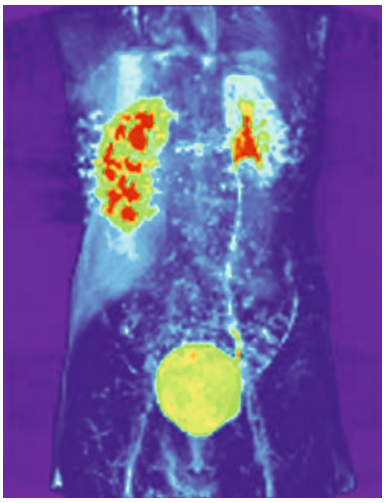
Slika 1. VRT: hidroureteronefroza (iz vlastite arhive)
Figure 1. VRT: hydroureteronephrosis (author's archive)

Razvojem tehnike i posebnih računalnih programa, magnetska urografija (engl. MRU) počela se rutinski primjenjivati gotovo u svim vodećim institucijama,[16–18] a ponajviše iz razloga što se pokazalo da konvencionalne pretrage poput UZV-a i mikcijske cistouretrografije (MCUG) ne pružaju dovoljno informacija za medicinsko i kirurško liječenje. Jedan od najčešćih primjera jest otežani prikaz gornjega mokraćnog sustava ultrazvukom kod masivne hidroureteronefroze (slika 1) ili u slučaju nedostatne dilatacije uretera.[19–23] Također, ne treba zaboraviti ni činjenicu da scintigrafija koristi ionizirajuće zračenje, dok funkcionalna magnetska urografija (fMRU) omogućuje da se u jednom pregledu dobiju morfološki i funkcionalni podatci bez ionizirajućeg zračenja. Najveći potencijal za primjenu fMRU pokazao se u novorođenčadi i djece, a sve zahvaljujući značajnom poboljšanju protokola za tu skupinu pacijenata.[1,7,10,11,14,15]

Magnetska urografija i funkcionalna magnetska urografija

Magnetska urografija (MRU) tehnika je koja koristi magnetsku rezonanciju s potencijalom neinvazivne najsveobuhvatnije i najspecifičnije slikovne dijagnostičke metode u dijagnostici abnormalnosti mokraćnog sustava u dječjoj dobi, bez uporabe ionizirajućeg zračenja.[24]

Funkcionalna magnetska urografija (engl. fMRU – *functional magnetic resonance urography*) napredna je tehnika snimanja koja kombinira izvrstan kontrast mekih tkiva konvencionalnog MRI-a s kvantitativnom



Slika 2. CHOP-fMRU – automatizirana funkcionalna analiza
Figure 2. CHOP-fMRU – automated functional analysis

procjenom na temelju unosa i kinetike izlučivanja kontrastnog sredstva, kako bi pružila informacije o bubrežnoj funkciji i drenaži. fMRU se može podijeliti u dva dijela. Prvi dio, takozvana MR hidrografija, koncentrirana je na morfologiju mokraćnog sustava i sastoji se od anatomskog MRI-a trbuha i zdjelice. Pri MR hidrografiji koriste se sekvencije koje prikazuju kanalni sustav bubrega, uretere i mokraćni mjehur i bubrežni parenhim. Dvodimenzionalne i volumetrijske trodimenzionalne T2 slike visoke rezolucije mogu razgraničiti morfologiju nakapnice i anatomske odnose mokraćnog sustava, a trodimenzionalne slike mogu se koristiti za stvaranje različitih rekonstrukcija. Drugi dio se sastoji od određivanja bubrežne funkcije uz pomoć T1-postkontrastnih slika dobivenih tijekom razdoblja od 15 minuta. Bubrezi se iznova slikaju prije i nakon primjene kontrasta. Postkontrastne slike oduzimaju se od predkontrastnih slika kako bi se dobio izgled i protok kontrasta kroz krvožilni sustav, bubrege i mokraćni sabirni sustav. Intenzitet i mjesto kontrasta mogu se izmjeriti iz ovih oduzetih slika. Iz ovih mjerenja mogu se izračunati različiti bubrežni funkcionalni parametri. Programski sustav analizira protok kontrasta kroz trodijelni sustav: vaskularni, bubrežni korteks i sabirni sustav. Program izračunava koliko kontrasta prolazi kroz svaki bubreg kako bi se odredila separatna bubrežna funkcija i koliko brzo prolazi kontrast, te da bi se stekao uvid u to koliko učinkovito nefroni u svakom bubregu filtriraju. Vrijednosti *Patlaka* koje izračunava softver gruba su procjena brzine glomerularne filtracije i povezane su s kinetičkim konstantama koje reguliraju kretanje kontrasta kroz krv, bubrege i sabirne sustave. Te se informacije koriste za izračunavanje točne i sveobuhvatne procjene bubrežne funkcije i drenaže.[6,7,9]

Funkcionalna analiza MRU skeniranja zahtijeva vanjsku naknadnu obradu pomoću posebnog namjenskog softvera. Jedan od takvih besplatno dostupnih programa naziva se *CHOP-fMRU* (slika 2), koji je razvila bolnica *Children's Hospital of Philadelphia* (CHOP), a preduvjet za sveobuhvatnu analizu jest optimalno skeniranje.[7,24,25] Jedan od problema u rutinskoj primjeni specijaliziranih programa za funkcionalnu analizu MRU-a na odjelima dječje radiologije jest složenost programa kojim se podatci analiziraju, koja često zahtijeva prisutnost specijaliziranoga nemedicinskog stručnjaka, ali i vrijeme koje je potrebno za obradu podataka, što stvara potrebu za većim brojem osoblja.[7,26,27]

Tehnika izvođenja funkcionalne MR urografije (fMRU)

Priprema pacijenta za fMRU podrazumijeva laganiju ishranu tri dana prije pretrage te pražnjenje crijeva pomoću laksativnog sredstva dan prije same pretrage. Na sam dan pretrage pacijent mora biti natašte i s obzirom da se najčešće radi o djeci koja su u najosjetljivijem periodu rasta i razvoja, preporuka je pretragu obaviti tijekom jutra. Pretraga se sastoji od statičkog i dinamičkog dijela, gdje se u dinamičkoj fazi pretrage koristi kontrastno sredstvo koje u kombinaciji s prethodnom intravenskom hidracijom Ringerovom otopinom i diuretikom (*furosemidom*) značajno povećava dijagnostičku kvalitetu pretrage. Kao kontrastno sredstvo koristimo gadolinij-DTPA u količini 0,1 ml/kg tjelesne težine i dobivene slike koristimo za analizu funkcije. Intravenska hidracija presudna je za smanjenje koncentracije kontrastnog sredstva u kanalnom sustavu bubrega te za optimalno širenje mokraćnog sustava, a istu svrhu ima i primjena furosemida, koja također služi i kao test naprezanja za uretropelvični spoj.[14,28] Optimalno je da se pacijent skenira u ležećem položaju.[29]

Statički dio pretrage vrlo je važan jer nam na vrlo detaljan način prikazuje morfologiju bubrega, mokraćovoda, mokraćnog mjehura i ujedno nam služi kao hidrogram, prateći protok tekućine kroz mokraćni sustav. Dobivene slike pomno analiziramo, znajući anatomske odnose i poznavajući uredan izgled parenhima organa mokraćnog sustava. Za dinamički dio pretrage potreban nam je poseban program za obradu slika dobivenih tim dijelom pretrage, a od dostupnih programa dva su se pokazala kao najbolje rješenje. Riječ je o dvama besplatno dostupnim programima naziva *CHOP-fMRU* i *ImageJ*.

Nakon primjene intravenskoga kontrastnog sredstva, dinamički dio snimanja traje od 15 do 20 minuta s pauzama između snimanja, koristeći sekvencu 3D T1 komercijalnog imena *Volumetric Interpolated Breath-hold Examination* (VIBE – *Siemens*) s prilagođenim parametrima. Primjer rezultata funkcionalne analize

Tablica 1. Primjer analitičkih rezultata funkcije mokraćnog sustava iz programa CHOP-fMRU
Table 1. Case of analytical results from CHOP-fMRU

	Desni bubreg Right kidney	Lijevi bubreg Left kidney
• CTT	2 min 19 s	2 min 33 s
• RTT	2 min 33 s	3 min 0 s
• TTP	2 min 19 s	2 min 46 s
• Volumen bubrega (mL) / Kidney volume (mL)	173,1 mL	244,8 mL
• Volumen parenhima (mL) / Parenchymal volume (mL)	35,82 mL	65,85 mL
• Vdrf	35,22%	64,77%
• pDRF	53,13%	46,86%
• vpDRF	38,14%	61,85%
• Razlika vDRF pDRF / Difference vDRF pDRF	17,90%	17,90%
• Patlak (mL/min)/mL	0,59240	0,52245
• BSA Patlak (mL/min)/mL	0,52467	0,46272

CTT – vrijeme potrebno da kontrast stigne do kaliksa / calyceal transit time; RTT – vrijeme potrebno da kontrast stigne do razine uretera ispod donjeg pola bubrega / renal transit time; TTP – vrijeme do maksimalnog intenziteta kontrasta u parenhimu bubrega / time-to-peak; volumen bubrega – 3D volumen parenhima, kaliksa i pijelona bubrega / 3-D volume of the renal parenchyma and pelvicalyces; volumen parenhima – 3D volumen parenhima bubrega bez kaliksa i pijelona / 3-D volume of the contrast-enhanced renal parenchyma excluding the calyces and pelvis; DRF (diferencijalna [separatna] funkcija bubrega) – funkcijski parametri koji uspoređuju jedan bubreg s drugim / same as split renal function and expressed for each kidney as percentage of the total; a) vDRF diferencijalna funkcija volumena / Volumetric differential renal function (vDRF): split renal function based on the enhancing renal parenchymal volumes converted into percentages out of 100%; b) pDRF diferencijalna funkcija Patlak brojeva – potencijalni indikator glomerularne stope filtracije, temelji se na metodi Patlak-Rutland / Patlak differential renal function (pDRF): split renal function based on the generated Patlak numbers, a potential indicator of the glomerular filtration rate (GFR); c) vpDRF (diferencijalna funkcija volumena i Patlak brojeva) – pokazatelj ukupne funkcije obaju bubrega, najvažniji funkcijski rezultat / Volumetric and Patlak differential renal function (vpDRF): split renal function based on both the enhancing renal parenchymal volumes and Patlak numbers. This has proved to be useful in the case of a small kidney with high Patlak number to assess its overall relative functional contribution; Patlak (mL/min)/mL; BSA Patlak (mL/min)/mL

mokraćnog sustava tijekom fMRU-a nakon obrade uz pomoć programa CHOP-fMRU prikazan je u tablici 1.

Krivulje intenziteta – pokazuju intenzitet promjene signala kroz određeni vremenski period u aorti i parenhimu lijevog i desnog bubrega (slika 3). Krivulje izlučivanja – pokazuju promjenu u relativnom intenzitetu signala tijekom određenoga vremenskog perioda u pijelonima bubrega (slika 4). Graf Patlak – grafička analiza koja koristi linearnu regresiju da identificira i analizira tragove kontrasta.[7]

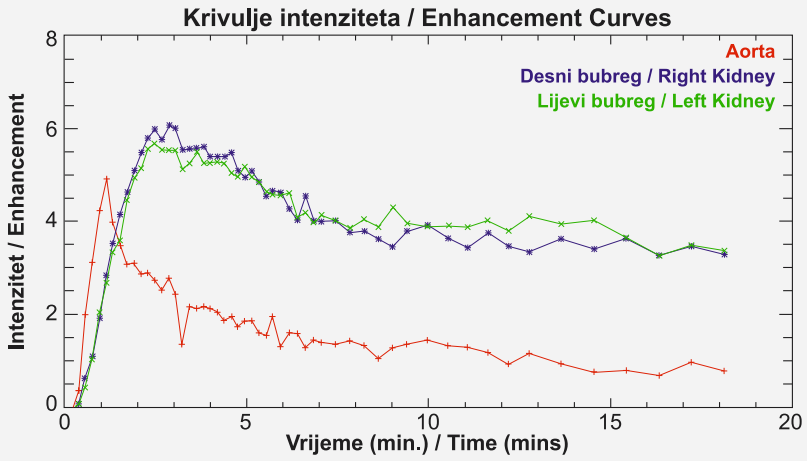
Klinička primjena MRU i fMRU

MR urografija koristi se u dijagnostici relativno čestih abnormalnosti mokraćnog sustava (uključujući bubrege, mokraćni mjehur i uretere), prisutnosti hematurije, bubrežnih kamenaca, promjena mokraćnog mjehura, tumora mokraćnog sustava, karcinoma bubrega, mjehura ili mokraćnog sustava te drugih patoloških promjena.

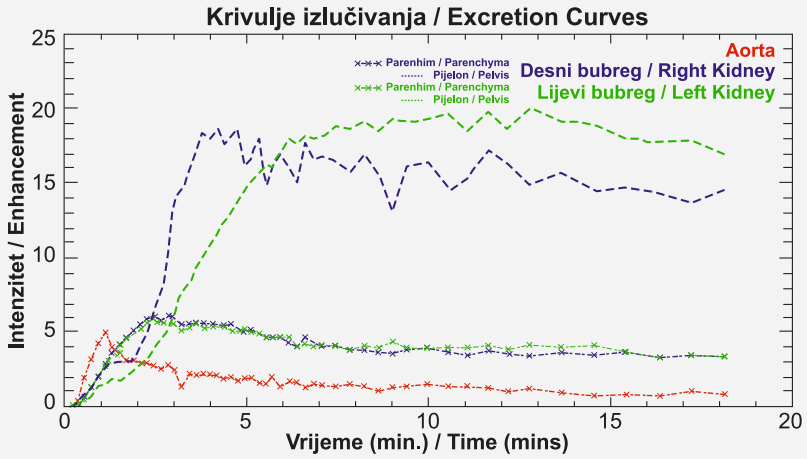
Najčešće indikacije za primjenu MRU-a jesu sumnja na opstrukciju urinarnog trakta, planiranje operativnog zahvata, postoperativne komplikacije, detaljna procjena anatomije i anatomskih odnosa urogenitalnog sustava i bubrega te funkcijska procjena bubrega.[16] Funkcionalna magnetska urografija koristi se za izračun glomerularne filtracije (GF) pojedinog bubrega pomoću aplikacije paramagnetičkoga kontrastnog sredstva.[30,31] Iako se i danas kao metoda izbora za procjenu funkcije bubrega koristi renalna scintigrafija, danas sve više komparativnih studija pokazuje podudarne rezultate scintigrafije i fMRU-a u procjeni bubrežne funkcije.[7,32–36]

MR urografija najkorisnija je za djecu za koju konvencionalni testovi za snimanje poput UZV-a i cistouretrografije pružaju nedovoljne informacije za medicinsko i kirurško liječenje. Na primjer, anatomske strukture gornjega mokraćnog sustava može biti teško definirati u nedostatku dilatacije ili, obratno, kada postoji masivna hidroureteronefroza. Primjeri složenih anatomskih struktura mokraćnog sustava za koje je MR urografija korisna uključuju određene dvostruke mokraćne sustave (slika 5) i sumnje na ektopične uretere.[19–23] Također, u potkovastim bubrezima (slika 6) s opstrukcijom ureteropelvičnog spoja anatomski dio fMRU koristan je u demonstriranju morfologije i orijentacije bubrežne zdjelice te odnosa prema šupljinama protoka okolnih žila.[37]

Funkcionalni dio fMRU-a može pomoći u razlikovanju neopstruktivno proširene nakapnice i klinički relevantne opstrukcije UPJ-a. T2-ponderirane anatomske slike visoke razlučivosti, povezane s volumetrijskim slikama izlučivanja nakon kontrasta, mogu razgraničiti morfologiju mokraćnog sustava i otkriti točan broj i mjesto umetanja uretera ispunjenog kontrastom. Ovaj anatomski detalj presudan je ako se planira kirurški zahvat. Anomalije bubrežne fuzije složena su skupina urođenih anomalija bubrega i mokraćnog sustava. Iako mogu biti asimptomatske i slučajno otkrivene, često su udružene s komplikacijama, poput opstrukcije, vezikouretralnog refluksa, bubrežnih kamenaca, traume ili, rijetko, maligne bolesti.[6] Ograničeni anatomski podatci često dovode do pogrešne interpretacije nalaza scintigrafije (npr. neprepoznavanje dvostrukog bubrega ili netočan opis razine opstrukcije mokraćnog sustava). Ograničena vizualizacija anatomskih struktura također komplicira funkcionalnu procjenu zbog nemogućnosti razlikovanja bubrežnog parenhima ili kanalnog sustava od ostalih parenhimskih i krvožilnih struktura koje se nalaze u tom anatomskom području.[19]



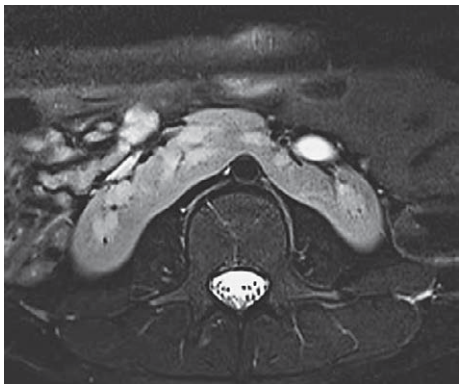
Slika 3. Krivulje intenziteta
Figure 3. Enhancement curves



Slika 4. Krivulje izlučivanja
Figure 4. Excretion curves



Slika 5. VRT (engl. *Volume Rendering Technique*): duplikacija pijelona i uretera lijevo (iz vlastite arhive)
Figure 5. VRT (Volume Rendering Technique): duplication of pelvis and ureter on the left side (author's archive)



Slika 6. MRU: Potkovasti bubreg (*iz vlastite arhive*)
Figure 6. MRU: Horseshoe kidney (*author's archive*)

Također, kod djece koja su prethodno podvrgnuta operaciji mokraćnog sustava MR urografija može se koristiti za procjenu kirurških anastomoza, na primjer u kontekstu korektivne operacije opstrukcije ureteropelvičnog spoja i reimplantiranih uretera.[19]

Zaključak

MR urografija (MRU) izuzetno je korisna slikovna dijagnostička metoda u pedijatrijskih pacijenata koja

nam omogućuje detaljnu morfološku procjenu bubrega te gornjih i donjih mokraćnih putova, pružajući jedinstvene informacije koje bi inače zahtijevale više drugih slikovnih dijagnostičkih pretraga. MR urografija pruža najcjelovitiju procjenu mokraćnog sustava kod djece, omogućujući detaljnu procjenu bubrežnog parenhima, kanalnog sustava bubrega, uretera i mokraćnog mjehura te pružajući statičke i dinamičke funkcionalne informacije. Kao takav, MRU može pridonijeti procjeni širokog spektra dječjih urooloških abnormalnosti. Uz smanjenje broja pretraga za dijete, ova tehnika omogućuje raniju i pravovremenu dijagnostiku abnormalnosti bubrega i mokraćnog sustava. Prednost je također što je pretraga bezbolna i neinvazivna. Bez upotrebe ionizirajućeg zračenja, dječja MR urografija uspješno prikazuje složenu anatomiju bubrega i mokraćnog sustava, kao i razne uzroke opstrukcije, što često pruža ključne informacije potrebne za planiranje operativnog zahvata. Iako se MRU trenutno koristi kao radiološka tehnika tek kada se konvencionalnim slikovnim metodama kao što su ultrazvuk, ceVUS, MCUG i scintigrafija bubrega ne uspiju dobiti potrebni podatci za kliničko odlučivanje,[16] fMRU se pokazao korisnim u otkrivanju različitih pridruženih anomalija kao što su ektopični ureteri, koji se ovom metodom mogu dijagnosticirati prije nego što postanu simptomatski i dovedu do oštećenja bubrežne funkcije.[38] Brojne studije su pokazale kako u odraslih tako i u pedijatrijskoj populaciji postoji sukladnost u primjeni kelata gadolinija kao markera za glomerularnu filtraciju i drugih već poznatih tehnika.[30] Prema dosadašnjem kliničkom iskustvu, jasno je da nalazi dječje MR urografije izravno utječu na donošenje ispravnih kliničkih odluka za djecu s urološkim abnormalnostima, te uporaba ove slikovne pretrage može dovesti do poboljšanih ishoda za pacijenta.[19] U budućnosti, uporaba MRU-a može se povećati u procjeni djece s genitourinarnim anomalijama, posebno u složenih bolesnika kod kojih kliničari imaju specifična pitanja na koja treba odgovoriti. Potrebne su daljnje studije kako bi se istražile dodatne mogućnosti primjene MRU-a, posebno u pedijatrijskoj populaciji, uz neizostavnu edukaciju radiologa za ovu ipak tehnički zahtjevnu metodu koja će s vremenom imati sve veći prostor u dijagnostici, obradi i liječenju pedijatrijske populacije.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: GR, FM

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: GR, IP, TG, DB, ATB, ACR

Pisanje prve verzije rada: GR, FM

Kritička revizija: GR, IP, TG, ATB, ACR

LITERATURA

1. *Rodigas J, Kirsch H, John U, Seifert P, Winkens T, Stenzel M i sur.* Static and Functional MR Urography to Assess Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract in Infants and Children: Comparison With MAG3 Renal Scintigraphy and Sonography. Am J Roentgenol. 2018;211(1):193–203.
2. *Yosypiv IV.* Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: a genetic disorder? Int J Nephrol. 2012;2012:909083.
3. *Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, Schlaefer K, Spranger J.* Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990–1998). Arch Gynecol Obstetr. 2002;266 (3):163–7.
4. *Wong MCY, Piaggio G, Damasio MB, Molinelli C, Ferretti SM, Pistorio A i sur.* Hydronephrosis and crossing vessels in children: Optimization of diagnostic-therapeutic pathway and analysis of color Doppler ultrasound and magnetic resonance urography diagnostic accuracy. J Pediatr Urol. 2018b;14(1):68. e1–68.e6.
5. *'t Hoen LA, Bogaert G, Radmayr C, Dogan HS, Nijman RJM, Quaedackers J i sur.* Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. J Pediatr Urol. 2021;17 (2):200–207.
6. *Chan SS, Ntoulia A, Khrichenko D, Back SJ, Tasian GE, Dillman JR i sur.* Role of magnetic resonance urography in pediatric renal fusion anomalies. Pediatr Radiol. 2017;47(13): 1707–20.
7. *Khrichenko D, Darge K.* Functional analysis in MR urography – Made simple. Pediatr Radiol. 2010;40(2):182–99.
8. *Darge K, Anupindi SA, Jaramillo D.* MR Imaging of the Abdomen and Pelvis in Infants, Children, and Adolescents. Radiology. 2011;261(1):12–29.
9. *Darge K, Higgins M, Hwang TJ, Delgado J, Shukla A, Bellah R.* Magnetic resonance and computed tomography in pediatric urology: an imaging overview for current and future daily practice. Radiol Clin North Am. 2013;51(4):583–98.
10. *Smith T, Gordon I, Kelly JP.* Comparison of radiation dose from intravenous urography and 99Tcm DMSA scintigraphy in children. Br J Radiol. 1998;71(843):314–9.
11. *Vegar-Zubovic S, Kristic S, Lincender L.* Magnetic resonance urography in children – when and why? Radiol Oncol. 2011; 45(3):174–9.
12. *Rohrschneider WK, Becker K, Hoffend J, Clorius JH, Darge K, Kooijman H i sur.* Combined static-dynamic MR urography for the simultaneous evaluation of morphology and function in urinary tract obstruction. II. Findings in experimentally induced ureteric stenosis. Pediatr Radiol. 2000;30(8):523–32.
13. *Gylys-Morin VM, Minevich E, Tackett LD, Reichard E, Wacksman J, Sheldon CA.* Magnetic resonance imaging of the dysplastic renal moiety and ectopic ureter. J Urol. 2000;164 (6):2034–9.
14. *McMann LP, Kirsch AJ, Scherz HC, Smith EA, Jones RA, Shehata BM i sur.* Magnetic resonance urography in the evaluation of prenatally diagnosed hydronephrosis and renal dysgenesis. J Urol. 2006;176(4 Pt 2):1786–92.

15. *Adeb M, Darge K, Dillman JR, Carr M, Epelman M.* Magnetic resonance urography in evaluation of duplicated renal collecting systems. Magn Reson Imag Clin N Am. 2013;21(4): 717–30.
16. *Rohrschneider WK, Hoffend J, Becker K, Clorius JH, Darge K, Kooijman H i sur.* Combined static-dynamic MR urography for the simultaneous evaluation of morphology and function in urinary tract obstruction. I. Evaluation of the normal status in an animal model. Pediatr Radiol. 2000;30(8):511–22.
17. *Grattan-Smith JD, Little SB, Jones RA.* MR urography in children: how we do it. Pediatr Radiol. 2008;38 Suppl 1:S3–17.
18. *Vivier PH, Blondiaux E, Dolores M, Marouteau-Pasquier N, Brasseur M, Petitjean C i sur.* Uro-IRM fonctionnelle chez l'enfant [Functional MR urography in children]. J Radiol. 2009;90(1 Pt 1):11–9. French.
19. *Morin CE, McBee MP, Trout AT, Reddy PP, Dillman JR.* Use of MR Urography in Pediatric Patients. Curr Urol Rep. 2018; 19(11):93.
20. *Wille S, von Knobloch R, Klose KJ, Heidenreich A, Hofmann R.* Magnetic resonance urography in pediatric urology. Scand J Urol Nephrol. 2003;37(1):16–21.
21. *Grattan-Smith JD, Jones RA.* MR urography in children. Pediatr Radiol. 2006;36(11):1119–32; quiz 1228-9.
22. *Dickerson EC, Dillman JR, Smith EA, DiPietro MA, Lebowitz RL, Darge K.* Pediatric MR Urography: Indications, Techniques, and Approach to Review. Radiographics. 2015;35(4): 1208–30.
23. *Riccabona M, Riccabona M, Koen M, Beckers G, Schindler M, Heinisch M i sur.* Magnetic resonance urography: a new gold standard for the evaluation of solitary kidneys and renal buds? J Urol. 2004;171(4):1642–6.
24. *Leyendecker JR, Barnes CE, Zagoria RJ.* MR urography: techniques and clinical applications. Radiographics. 2008;28(1): 23–46; discussion 46–7.
25. *Bobinec D.* Pediatric MR urography: Indications, techniques and role in uroradiology. Paediatr Today. 2016;12(2):179–83.
26. *van Rijn RR, Owens CM, Avni F, Bramson RT, Taylor GA.* The future of pediatric radiology: a European point of view. Radiology. 2006;238(3):1074; author reply 1074–5.
27. *Merewitz L, Sunshine JH.* A portrait of pediatric radiologists in the United States. Am J Roentgenol. 2006;186(1):12–22.
28. *Grattan-Smith JD, Perez-Bayfield MR, Jones RA, Little S, Broecker B, Smith EA i sur.* MR imaging of kidneys: functional evaluation using F-15 perfusion imaging. Pediatr Radiol. 2003;33(5):293–304.
29. *Viteri B, Calle-Toro JS, Ballester L, Darge K, Furth S, Khrichenko D i sur.* Potential benefits of functional magnetic resonance urography (fMRU) over MAG3 renal scan in children with obstructive uropathy. J Pediatr Urol. 2021;17(5):659.e1–659.e7. doi: 10.1016/j.jpurol.2021.07.005.
30. *Zhang JL, Morrell G, Rusinek H, Sigmund EE, Chandarana H, Lerman LO i sur.* New magnetic resonance imaging methods in nephrology. Kidney Int. 2014;85(4):768–78. [Internet].
31. *Bokacheva L, Rusinek H, Chen Q, Oesingmann N, Prince C, Kaur M i sur.* Quantitative determination of Gd-DTPA concentration in T1-weighted MR renography studies. Magn Reson Med. 2007;57(6):1012–8.
32. *Hadjidekov G, Hadjidekova S, Tonchev Z, Bakalova R, Aoki I.* Assessing renal function in children with hydronephrosis – additional feature of MR urography. Radiol Oncol. 2011;45 (4):248–58.
33. *Karaveli M, Katsanidis D, Kalaitzoglou I, Haritanti A, Sioundas A, Dimitriadis A i sur.* MR urography: Anatomical and quantitative information on congenital malformations in children. Niger Med J. 2013;54(2):136–42.
34. *Rohrschneider WK, Haufe S, Wiesel M, Tönshoff B, Wunsch R, Darge K i sur.* Functional and morphologic evaluation of congenital urinary tract dilatation by using combined static-dynamic MR urography: findings in kidneys with a single collecting system. Radiology. 2002;224(3):683–94.
35. *Sanavi C, Dacher JN, Caudron J, Dolores M, Liard A, Vivier PH.* Supranormal differential renal function in unilateral hydronephrotic kidney: insights from functional MR urography. J Magn Reson Imag. 2014;40(3):577–82.
36. *Perez-Brayfield MR, Kirsch AJ, Jones RA, Grattan-Smith JD.* A prospective study comparing ultrasound, nuclear scintigraphy and dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging in the evaluation of hydronephrosis. J Urol. 2003;170 (4 Pt 1):1330–4.
37. *O'Brien J, Buckley O, Doody O, Ward E, Persaud T, Torreggiani W.* Imaging of horseshoe kidneys and their complications. J Med Imag Radiat Oncol. 2008;52(3):216–26.
38. *Calle-Toro JS, Maya CL, Emad-Eldin S, Adeb MD, Back SJ, Darge K i sur.* Morphologic and functional evaluation of duplicated renal collecting systems with MR urography: A descriptive analysis. Clin Imag. 2019;57:69–76.



Liječ Vjesn 2023;145:228–231
https://doi.org/10.26800/LV-145-5-6-8

Zdravstvena zaštita | Health care

Etički kodeks medicinskih istraživanja s djecom

Code of ethics for medical research with children

Ana Maria Varošanec[1,3,4], Mirjana Bjeloš[1,2,3,4]✉, Mladen Bušić[1,2,3,4], Biljana Kuzmanović Elabjer[1,2,3,4], Leon Marković[1,3,4]

[1] Klinika za očne bolesti, Klinička bolnica „Sveti Duh", Zagreb
[2] Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
[3] Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
[4] Referentni centar Ministarstva zdravstva RH za dječju oftalmologiju i strabizam

Deskriptori
BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA – etika, zakonodavstvo;
ETIČKI KODEKS;
DOBROBIT DJECE – zakonodavstvo

SAŽETAK. *Cilj rada:* Razjasniti i ukazati na nejasnoće propisanih postupnika vezanih uz provedbu medicinskih istraživanja s djecom te pozvati na stručnu raspravu s ciljem dolaska do relevantne interpretacije propisa. *Ispitanici i metode:* Pregled literature predmetnih pravilnika, zakona i konvencija u digitalnom i tiskanom izdanju koja se odnose na etički kodeks istraživanja s djecom u medicinskim istraživanjima. *Rezultati:* Ukupno se nađe četiri pravilnika: Pravilnik za provedbu istraživanja u Kliničkoj bolnici „Sveti Duh", Pravilnik za provedbu istraživanja Medicinskog fakulteta u Zagrebu te Etički kodeks istraživanja s djecom u medicinskim i nemedicinskim istraživanjima; tri zakona koja se odnose na istraživanja s djecom: Obiteljski zakon Republike Hrvatske, Zakon o zaštiti prava pacijenata te Zakon o provedbi opće uredbe o zaštiti podataka; Konvencija o pravima djeteta pri Ujedinjenim narodima te Hrestomatija hrvatskoga medicinskog prava. *Očekivani doprinos području:* Pregledom literature nađu se nejasne i nepotpune informacije o sudjelovanju djece u prospektivnim medicinskim istraživanjima na etički prihvatljiv način. Rad definira nejasnoće vezane uz izradu medicinskih istraživanja s djecom, posebice vremenske odrednice davanja informiranog pristanka za istraživanje od strane djeteta i zakonskog skrbnika, način osiguravanja tajnosti podataka i način osiguravanja pohrane podataka. S obzirom na neujednačene zaključke, iskazana je potreba ujednačavanja odrednica predmetnih zakonskih propisa.

Descriptors
BIOMEDICAL RESEARCH – ethics, legislation and jurisprudence;
CODES OF ETHICS;
CHILD WELFARE – legislation and jurisprudence

SUMMARY. *Aim:* To present the ambiguities of the relevant regulations related to medical research with children and call for an expert panel discussion in order to enhance and re-define the needed ethical protocols for such research. *Patients and methods:* A review of the literature of the relevant regulations, laws, and conventions in digital and printed editions related to the code of ethics in medical research with children. *Results:* There are four relevant regulations: Protocols for conducting research at the Clinical Hospital "Sveti Duh", Protocols for conducting research at the School of Medicine in Zagreb, and the Codes of Ethics for research with children in medical and non-medical research; three laws related to research with children; Family Law of the Republic of Croatia, Law on the Protection of Patients' Rights and the Law on the Implementation of the General Decree on Data Protection; Convention on the Rights of the Child at the United Nations and the Chrestomathy of Croatian Medical Law. *Expected contribution to the area:* A review of the literature revealed unclear and incomplete data on children's participation in medical research in an ethically acceptable manner. The paper defined the ambiguities related to the design of medical research with children, in particular, who, when and how was obliged to give informed consent for research, how to ensure data confidentiality and data storage. Given the uneven conclusions, the need to harmonize the determinants of the relevant legal regulations was outlined.

Načelo najboljeg interesa djeteta jedno je od najvažnijih naširoko raspravljanih načela medicinske etike i ljudskih prava, no ujedno je i jedan od najneodređenijih pojmova u pravnoj znanosti općenito. Cilj je ovog rada razjasniti i ukazati na nejasnoće propisanih postupnika vezanih uz provedbu medicinskih istraživanja s djecom te pokazati da je nužno, kroz stručnu raspravu u širokom krugu sudionika, doći do relevantne interpretacije slova zakonskih rješenja, odnosno propisa koji unatoč modernizaciji cjelokupnoga zakonodavnog sustava cijeli niz godina u Hrvatskoj nisu bili predmet preispitivanja.

Metode

Pretraživanje dostupne literature: pravilnika i zakona o medicinskim istraživanjima s djecom, bibliografskih baza podataka Medicinskog i Pravnog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kliničke bolnice „Sveti Duh" te Narodnih novina kao službenog lista Republike Hrvatske, u tiskanom i digitalnom obliku, korištenjem ključnih riječi na hrvatskom i engleskom jeziku („etički kodeks", „medicinska istraživanja", „djeca", „Codes of Ethics", „Biomedical Research", „Child") te logičkih operatora („AND", „OR") u razdoblju od 2006. do 2021. godine.

Rezultati

Pretraživanjem bibliografske baze podataka Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu dostupna su tri pravilnika: Etički kodeks za istraživanja s djecom u medi-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof. dr. sc. Mirjana Bjeloš, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-8394-9275
Klinička bolnica „Sveti Duh", Ulica Sveti Duh 64, 10000 Zagreb,
e-pošta: dr.mbjelos@gmail.com

Primljeno 24. listopada 2022., prihvaćeno 3. ožujka 2023.

cinskim istraživanjima[1], Etički kodeks za istraživanja s djecom u nemedicinskim istraživanjima[2] i Pravilnik za provedbu istraživanja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu[3]. Pretraživanjem Narodnih novina, u digitalnom obliku dostupni su Obiteljski zakon Republike Hrvatske[4], Zakon o provedbi opće uredbe o zaštiti podataka[5], Konvencija o pravima djeteta pri Ujedinjenim narodima[6], Zakon o zaštiti prava pacijenata[7] te Pravilnik o kliničkim ispitivanjima i dobroj kliničkoj praksi[8]. Pretraživanjem bibliografske baze podataka Pravnog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, u tiskanom obliku, dostupna je Hrestomatija hrvatskoga medicinskog prava[9]. Pretraživanjem digitalne baze podataka Kliničke bolnice „Sveti Duh" dostupan je Pravilnik za provedbu istraživanja u Kliničkoj bolnici „Sveti Duh".[10]

Rasprava

Pravni okviri sustava samoodlučivanja na dijagnostičko-terapijske postupke u drugim zemljama

Odlučivanje o pristanku na medicinske zahvate objašnjeno je u poredbenom pravu kroz sustave presumirane sposobnosti, presumirane nesposobnosti, sustav suodlučivanja i sustav sudjelovanja.[9] U sustavu presumirane sposobnosti maloljetnik stariji od 14 godina sposoban je sam odlučivati o sebi, a svatko tko tvrdi suprotno mora to dokazati sudski.[9] Suprotno tomu, škotski sustav presumirane nesposobnosti samostalnog odlučivanja odnosi se na maloljetnike mlađe od 16 godina, a svatko tko tvrdi drugačije mora to dokazati.[9] U sustavu nizozemskog suodlučivanja, za maloljetnike mlađe od 12 godina odlučuje zakonski zastupnik; zastupnik daje pristanak uz uvažavanje mišljenja maloljetnika u dobi od 12 – 16 godina, a stariji od 16 godina sami odlučuju.[9] Najraširenija europska praksa je savjetodavni sustav kakav postoji u Švicarskoj i Španjolskoj gdje za sve maloljetnike mlađe od 18 godina odlučuje zakonski zastupnik uz uvažavanje mišljenja maloljetnika, a u Ujedinjenom Kraljevstvu i Islandu ta je dob 16 godina.[9]

(1) Stručna savjetovanja

Podstavak 2.3 Etičkog kodeksa za istraživanje s djecom navodi da je za provedbu istraživanja izvan psihologije istraživač dužan savjetovati se sa stručnjacima koji se bave emocionalnim, kognitivnim, socijalnim aspektima ljudskog razvoja.[1] Liječnik tijekom svojeg obrazovanja usvaja znanja iz područja dječje psihologije i razvoja, te bi sukladno tomu trebalo predstaviti argumentirano pojašnjenje istoga, odnosno sučeliti tome suprotna rješenja jer bi za medicinska istraživanja liječnik u okviru svoje djelatnosti morao biti kompetentan.

(2) Ocjena kompetentnosti istraživača

Podstavak 2.4 glasi: „u multidisciplinarnim istraživanjima procjenjuje se kompetentnost svih istraživača".[1] Pretpostavka ne definira tko i kako procjenjuje kompetentnost.[1]

(3) Pitanje dobne granice za suglasnost za istraživanje

Sljedeće nejasnoće se odnose na podstavke 3.2, 3.3, 3.4 i 3.5[1] u segmentu pristanka na sudjelovanje u istraživanju, a koje navode da je pisani pristanak potreban za istraživanja u kojima postoji opravdana sumnja da mogu imati nepovoljan učinak na dijete. Pritom Kodeks ne definira nepovoljan učinak niti je li suglasnost potrebna u slučaju da istraživanje nema nepovoljan učinak na dijete.[1]

Za dijete mlađe od 14 godina usmeni ili pismeni pristanak daje roditelj, a dijete starije od 14 godina samo daje pisani ili usmeni pristanak.[1] Pravno gledano, ispravnije bi bilo govoriti o zakonskom skrbniku. Nejasno je kada je potreban pismeni, a kada usmeni pristanak te mora li i u kojem formatu usmeni pristanak biti zabilježen. Također je nejasan pravni temelj dobi od 14 godina. S iznimkom Obiteljskog zakona Republike Hrvatske, dobna granica za informiranu suglasnost u drugim pravnim dokumentima nije definirana.[1–7,9] Obiteljski zakon definira dobnu granicu isključivo za preventivne dijagnostičko-terapijske zahvate, ali ne i za istraživanje s djecom.[4] Prema Zakonu dijete starije od 16 godina samostalno daje pristanak (op. a. bez suglasnosti zakonskog skrbnika).[4]

(4) Tajnost podataka

Nejasno je kolika je vremenska obveza čuvanja rezultata istraživanja te tko, gdje, kako i kada ima uvid u dokumentaciju.[1] Predlažemo izradu algoritma čuvanja podataka ovisno o vrsti i trajanju istraživanja.

Podstavak 4.6[1] u segmentu zaštite tajnosti podataka ističe da se iznimno mogu prikrivati podatci ili nepotpuno prikazivati priroda istraživanja ako je pripremljen odgovarajući plan naknadnog informiranja ispitanika i odgovarajućeg objelodanjivanja rezultata. Nejasno je treba li plan biti unaprijed ili tijekom istraživanja pismeno definiran s obzirom na to da iz odredbe 4.8 proizlazi da razlozi korištenja mogućnosti prikrivanja podataka moraju biti objašnjeni sudionicima neposredno nakon završetka istraživanja.

(5) Audio i video zapisi

Podstavak 5.1[1] definira da je istraživač dužan prije audio ili video snimanja ili prigodom primjene lažnog zrcala sudionicima istraživanja objasniti svrhu njihove uporabe i za to dobiti njihov pristanak. Nije definirano pritom treba li pristanak biti usmeni ili pismeni te je li također vezan uz dob ispitanika odnosno suglasnost zakonskog skrbnika.

(6) Osnivanje etičkih povjerenstava

Podstavak 7.7[1] navodi da tijela nadležna za rad ustanova koje se bave djecom, kao i ustanove i udruge koje

se bave istraživanjima s djecom, trebaju u roku od godine dana od usvajanja Kodeksa osnovati etička povjerenstva radi promicanja i praćenja primjene Kodeksa u praksi. Nije definirano trebaju li etička povjerenstva u svojem članstvu imati stručnjake iz područja rada ili istraživanja s djecom, pozivajući se na podstavak 2.3.[1] Pritom je nejasno tko u etičko povjerenstvo bira roditelje te stručnjake iz područja istraživanja s djecom te biraju li se oni po potrebi za konzultacije u pojedinim slučajevima ili na određeni vremenski rok. Također nije definirano koliko članova etičko povjerenstvo mora sadržavati, koliko i kojih liječničkih i pravnih specijalnosti. Ministarstvo zdravstva osnivač je središnjeg etičkog povjerenstva (SEP), koje je samostalno tijelo nadležno za zaštitu prava, sigurnosti i dobrobiti ispitanika uključenih u klinička ispitivanja, ispitivanje lijeka i/ili medicinskog proizvoda te neintervencijska istraživanja. SEP pruža jamstvo ispitanicima u pogledu navedene zaštite, kroz izražavanje mišljenja ispitanika o planu ispitivanja, ocjenu podobnosti ispitivača i pravne osobe u kojoj se provodi istraživanje, ocjenu opreme. SEP zahtijeva opis metoda i dokumentacije koja će se koristiti za obavještavanje ispitanika i dobivanje njihovih suglasnosti na temelju informiranog pristanka. Također, razmatra cjelokupnu predmetnu dokumentaciju koja uključuje i informirane pristanke te izjave o pristanku za djecu koje se planiraju uključiti u ispitivanje.[8]

(8) Zasebno tretiranje različitih vrsta istraživanja

Kodeks ne razlikuje pravno postupanje u istraživanjima s djecom ovisno o različitim vrstama istraživanja (prospektivna bazirana na prospektivnim ili retrospektivnim podatcima, ankete i anonimne ankete). Manje je dilema kod odraslih ispitanika. Za provedbu prospektivnoga medicinskog istraživanja i istraživanja u obliku ankete odrasla osoba potpisuje informirani pristanak.[10] Za provedbu prospektivnog istraživanja analizom retrospektivnih podataka i istraživanja u obliku anonimne ankete ispitanik ne potpisuje informirani pristanak, već pristanak daje predstojnik klinike/odjela/zavoda.[10] Etičko povjerenstvo ustanove gdje će se istraživanje provesti daje odobrenje za sva navedena istraživanja u obliku etičke dopusnice.[10] Dodatno, kada se radi o istraživanjima s djecom, ne samo da nemamo jasne propise koji razlikuju pojedine vrste istraživanja, nego ne postoje smjernice za istraživanja na zdravim ili bolesnim ispitanicima, tkivima ili organima. Pritom nema uniformnoga informiranog pristanka.[3]

Zaključak

Kodeks je usvojilo Vijeće za djecu 12. rujna 2003. godine te do danas nije revidiran.[1] U Zakon o zaštiti prava pacijenta[7] uključeno je i pitanje informiranog pristanka maloljetnika u dijagnostičko-terapijskim postupcima, no ne spominje se pristanak za sudjelovanje u istraživanjima. Nad maloljetnicima se mogu vršiti samo oni dijagnostičko-terapijski postupci koji su od direktne koristi za njih te se pri odlučivanju treba voditi načelom najboljeg interesa djeteta.[9] Zakonodavac se mora pobrinuti da u svakom odlučivanju o dječjem pravu ili interesu prevlada dobrobit, odnosno najbolji interes djeteta[9], no za istraživanja ne postoji jasan pravni okvir. Načelo najboljeg interesa djeteta jedan je od najneodređenijih pojmova u pravnoj znanosti općenito.[9] Islandsko zakonodavstvo koje predlaže smjernice za određivanje najboljeg interesa za dijete.[9]

Kako je Konvencija o ljudskim pravima i biomedicini[6] potvrđena u Republici Hrvatskoj, mišljenje djeteta treba se uzimati u obzir kao sve značajniji čimbenik u postupku odlučivanja o prihvaćanju ili odbijanju zdravstvenih usluga, u razmjeru s njezinim ili njegovim godinama i stupnju zrelosti.

U Republici Hrvatskoj nije predviđen postupak kojim bi se utvrđivala sposobnost djeteta za davanje pristanka kako za dijagnostičko-terapijske postupke tako ni za sudjelovanje u istraživanju.[9] Pitanje dobne granice za pismenu odnosno usmenu suglasnost za svaku pojedinu vrstu istraživanja predstavlja temeljni problem u znanstvenoistraživačkom radu zdravstvenih ustanova koje skrbe o zdravlju i dobrobiti djece.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: AMV, MB, MB, BKE, LM

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: AMV, MB, MB, BKE, LM

Pisanje prve verzije rada: AMV, MB

Kritička revizija: AMV, MB, MB, BKE, LM

LITERATURA

1. Mef.unizg.hr. [Internet]. Zagreb: Medicinski fakultet u Zagrebu; 2021. Dostupno na: https://mef.unizg.hr/app/uploads/2021/05/Eticki-kodeks-istrazivanja-s-djecom.pdf. Pristupljeno 1. 3. 2022.
2. Mrosp.gov.hr [Internet]. Zagreb: Ministarstvo rada mirovinskog sustava obitelji i socijalne politike; 2020. Dostupno na: https://mrosp.gov.hr/UserDocsImages/dokumenti/Socijalna%20politika/NEPID/Eti%C4%8Dki%20kodeks%20istra%C5%BEivanja%20s%20djecom_%20revidirana%20verzija%202020.pdf. Pristupljeno 14. 2. 2022.
3. Mef.unizg.hr [Internet]. Zagreb: Medicinski fakultet u Zagrebu; 2021. Dostupno na: https://mef.unizg.hr/znanost/etic-

ka-povjerenstva/radna-skupina-za-biomedicinska-istrazivanja/. Pristupljeno 1. 3. 2022.

4. Zakon.hr [Internet]. Zagreb: Ministarstvo pravosuđa; 2020. Dostupno na: https://www.zakon.hr/z/88/Obiteljski-zakon. Pristupljeno 14. 2. 2022.
5. Narodne-novine.nn.hr [Internet]. Zagreb: Ministarstvo pravosuđa; 2018. Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2018_05_42_805.html. Pristupljeno 14. 2. 2022.
6. Narodne-novine.nn.hr [Internet]. Zagreb: Ministarstvo pravosuđa; 2010. Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/medunarodni/2010_02_1_4.html7. Pristupljeno 14. 2. 2022.
7. Zakon.hr [Internet]. Zagreb: Ministarstvo pravosuđa; 2008. Dostupno na: https://www.zakon.hr/z/255/Zakon-o-za%C5%A1titi-prava-pacijenata. Pristupljeno 14. 2. 2022.
8. Narodne-novine.nn.hr [Internet]. Zagreb: Ministarstvo zdravlja; 2015. Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2015_03_25_534.html. Pristupljeno 28. 9. 2022.
9. *Turković K, Roksandić Vidlička S, Maršavelski A*. Hrestomatija hrvatskoga medicinskog prava. Zagreb: Pravni fakultet; 2006, str. 572–84.
10. Kbsd.hr [Internet]. Zagreb: Klinička bolnica „Sveti Duh"; 2021. Dostupno na: https://www.kbsd.hr/media/2021/10/Eticko-povjerenstvo-upute-i-naputci.pdf. Pristupljeno 14. 2. 2022.

Vijest | News

15. hrvatski kongres o epilepsiji

s međunarodnim sudjelovanjem

Trakošćan, 16. 11. – 19. 11. 2023.

Organizatori:

Hrvatska liga protiv epilepsije
Hrvatska udruga za epilepsiju
Hrvatsko društvo za EEG i kliničku neurofiziologiju HLZ-a
Hrvatsko društvo za dječju neurologiju HLZ-a

Informacije:

Vivid original d. o. o., gđa Iva Šimunić
e-mail: iva.simunic@vivid-original.com

In memoriam | Obituaries



Prof. dr. sc. Marija Dominis, dr. med. [1941. – 2023.]

Prof. dr. sc. Marija Dominis, dr. med., umirovljena profesorica patologije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i dugogodišnja predstojnica Odjela za patologiju i citologiju u Kliničkoj bolnici Merkur, umrla je nakon duge i teške bolesti 27. siječnja 2023. Za njom su ostali neizbrisivi tragovi koji svjedoče o njenom doprinosu unaprjeđenju sveučilišne i poslijediplomske medicinske nastave, bolničke i akademske patologije i citologije te medicine kao društvene i znanstvene djelatnosti.

Za neke od nas bila je profesorica Dominis, a za neke druge jednostavno Mara. Rodila se 1941. u Zagrebu, gdje je završila osnovnu i srednju školu te stekla sveučilišnu i poslijediplomsku izobrazbu. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirala je 1966., magistrirala 1972., a doktorsku disertaciju obranila 1978. godine. U isto vrijeme završila je postdiplomski studij iz citologije (1972.) i specijalizaciju iz patološke anatomije (1974.). Od 1974. do umirovljenja 2011. godine obnašala je dužnost predstojnice Odjela za patologiju i citologiju u Kliničkoj bolnici Merkur u Zagrebu i vodila nastavu na Medicinskom fakultetu kao asistentica, docentica, izvanredna profesorica, i na kraju, od 1986. godine, kao redovita profesorica patologije. U svojoj bolnici proširuje postojeći prostor Odjela za patologiju, a ujedno povećava broj i strukturu djelatnika. Moderno opremljen i proširen, njen odjel se s vremenom pretvorio u model po kojemu su se razvijali i drugi odjeli za patologiju u Hrvatskoj na principima suvremene svjetske citologije i patološke anatomije. Pritom ona prva u Hrvatskoj uvodi imunohistokemiju kao rutinsku metodu, biopsiju kosti iglom (ova metoda prvi put u bivšoj državi) i biopsije kosti uklapane u sintetske smole za očuvanje staničnih elemenata, te započinje primjenu metoda molekularne biologije. Njezini su učenici i nasljednici nastavili tamo gdje je ona započela.

Željna znanja i dodatne izobrazbe, boravila je kao stipendistica na vrhunskim ustanovama u svijetu. Bila je tako na stručnom usavršavanju dva puta na Wistar Institutu, University of Pennsylvania, Philadelphia, te na njemačkim Sveučilištima u Hannoveru i Kielu. Godine 1987. boravi u Philadelphiji kao dobitnica stipendije *Educational Comission for Foreign Medical Graduates* (ECFMG) iz Washingtona. Kao svjetski poznata patologinja bila je gostujuća profesorica nekoliko puta na Max Planck Institutu u Freiburgu, Njemačka.

U svojoj stručnoj djelatnosti prof. Dominis je objavila više od 250 znanstvenih i stručnih radova, od kojih je skoro jedna polovina indeksirana u *Current Contents* i *Science Citation Index* (SCII). Njezina dva najviše citirana rada prema bazi podataka *Google Scholar* dobila su 455 i 283 citata. Osim toga, napisala je nekoliko poglavlja u knjigama, uključujući i poglavlje o hematopatologiji u hrvatskom udžbeniku patologije za studente medicine. To poglavlje je savjesno obnavljala i nadopunjavala godinama kroz slijedeća izdanja knjige, čak i nakon svoga umirovljenja.

Kao školovana citologinja i patologinja Mara je zagovarala jedinstvo ovih morfoloških kliničkih disciplina, što je na kraju urodilo time da su se specijalizacije iz citologije i patologije ujedinile prema naputcima Europske udruge za patologiju i američkom modelu kliničke patologije. Isto tako došlo je pod njenim nadzorom i do promjena u citopatološkoj obradi biopsija koštane srži. Ovdje je vrijedno spomenuti da je ona blisko surađivala s kliničkim hematolozima i da je sudjelovala u osnivanju i radu Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti (KROHEM). Njezin je odjel postao referentni centar za biopsije hematoloških malignih bolesti, posebno limfoma, i ostao je takav sve dok se nisu iškolovali mlađi hematopatolozi koji danas vode struku u hrvatskoj medicini. Kroz cijelo to vrijeme prof. Dominis je aktivno sudjelovala kao citologinja i patologinja na brojnim kongresima u zemlji i svijetu. Njezini radovi u kojima je iznosila vlastite podatke, kao i rezultate studija u kojima je sudjelovala s kliničarima, bili su uvijek zapaženi. Moglo bi se bez pretjerivanja reći da je Mara Dominis igrala jednu od vodećih uloga u modernizaciji hrvatske hematologije te da je doprinijela prodoru hrvatske znanosti na svjetsku scenu.

Kao nastavnica na Medicinskom fakultetu prof. Dominis je igrala ključnu ulogu u unaprjeđenju nastave patologije za studente medicine, kao i u poslijediplomskoj izobrazbi citologa, patologa i

hematologa. Sa svojim kolegom dr. Stankom Jukićem, koji je bio predstojnik Zavoda za patologiju, ona je bitno unaprijedila nastavu patologije time što su 1996. godine po prvi put u povijesti na zagrebačkom Medicinskom fakultetu u edukaciju budućih liječnika uveli računala. Mara je sudjelovala u opremi elektroničkog laboratorija i u nabavci prvih računala, koja je Zavod za patologiju kupio donacijom od 50.000 dolara iz Soroseve zaklade *Otvoreno društvo*. Osim toga, sudjelovala je kao jedna od ključnih osoba u stvaranju prvoga modernoga svehrvatskog udžbenika patologije, koji je izašao iz tiska 2003. godine. Kao prodekanica za nastavu početkom ovog stoljeća dodatno je zaslužna za cijeli niz promjena do kojih je došlo u to vrijeme, dok je dekan fakulteta bio prof. dr. sc. Boris Labar. Među inim, spomenimo samo da je u to vrijeme na Medicinskom fakultetu u Zagrebu započela nastava medicine na engleskom jeziku. Uza sve to, prof. Dominis je bila mentorica brojnih diplomskih i magistarskih radova te doktorskih disertacija.

Mara Dominis bila je predivna osoba koja se brinula za sve ljude s kojima je radila na svome odjelu i na fakultetu, kao i za studente i specijalizante koje je učila ili nadgledala. U svome ljubljenom Biogradu na moru, gdje je imala obiteljsku kuću, Mara je preko ljeta bila lokalna doktorica i osoba kojoj se išlo na savjetovanje o svim mogućim i nemogućim medicinskim problemima. Mari se išlo tijekom cijele godine kad je trebala veza za liječenje u Zagrebu, i sam Bog zna koliko je ljudi iz biogradskog kraja došlo na zagrebačke klinike preko njenih intervencija i zbrinjavanja. Brinula se i za dobar dio svoje obitelji. Voljela je ljude, a ljudi su uzvraćali tu ljubav sve do kraja njenog života. Pokoj joj duši. *Requiescat in pace.*

Dr. Ivan Damjanov
Profesor emeritus
The University of Kansas, School of Medicine
Kansas City, KS, USA

Prof. dr. sc. Sven Seiwerth
predstojnik Zavoda za patologiju
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu



Prof. prim. dr. sc. Zoran Čala, dr. med.
[Šibenik, 27. 2. 1946. – Zagreb, 20. 9. 2022.]

Nakon teške i iscrpljujuće bolesti, u 77. godini, napustio nas je naš dragi kolega, kirurg, primarijus, profesor i učitelj, dr. Zoran Čala. Prestalo je kucati srce čovjeka koji se cijeli život davao za kirurgiju i bolesnike. Kad se suočimo s gubitkom voljene osobe i nepovratnim rastankom, osjećamo to i kao trajni gubitak dijela nas samih.

Prof. prim. dr. sc. Zoran Čala, specijalist kirurg, redoviti član Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, dugogodišnji voditelj Odjela za endoskopsku kirurgiju Klinike za kirurgiju Kliničke bolnice „Sveti Duh" u Zagrebu, pripada zaslužnoj generaciji hrvatskih kirurga čija je svestranost i upornost umnogome pridonijela razvoju endoskopske kirurgije u Hrvatskoj.

Prof. Zoran Čala rođen je u Šibeniku 27. veljače 1946. godine. Podrijetlom iz stare šibenske obitelji (otac Luka i majka Slavka, rođ. Vrčić), osnovnu školu i gimnaziju završio je u rodnom gradu. Upisao je Medicinski fakultet u Sarajevu 1965. godine, a 1967. prelazi na Medicinski fakultet u Zagrebu gdje je diplomirao 1971. godine. Nakon rada na Internom odjelu Opće bolnice „Dr. Ivo Pedišić" u Sisku, na poziv prim. dr. Josipa Šojata započinje specijalizaciju iz opće kirurgije u Kliničkoj bolnici „Sveti Duh" u Zagrebu. Specijalistički ispit položio je 1980. godine i od tada nastavio raditi na Zavodu za abdominalnu kirurgiju KB „Sveti Duh", a od 1994. vodi jedinicu za endoskopsku kirurgiju. Tijekom Domovinskog rata istaknuo se kao član mobilnih kirurških timova te boravi u Slavonskom Brodu tijekom 1992. godine. Status primarijusa priznat mu je 1995. godine.

Magistarski rad *Novi način izvođenja laparoskopske kolecistektomije s pomoću triju troakara* obranio je 1997. godine. Doktorsku disertaciju *Videoendoskopsko postavljanje katetera za peritonejsku dijalizu – izvorni postupak* obranio je 1999. godine. Izvanrednim profesorom Katedre za kirurgiju Medicinskog fakulteta u Splitu postaje 2007., a Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu 2009. godine. Autor je i koautor 85 znanstvenih i stručnih radova, više od 150 kongresnih priopćenja, deset priručnika za poslijediplomske studije, sedam poglavlja u knjigama, urednik dviju knjiga te vlasnik dvaju patenata. Dobitnik je niza nagrada bolnica i županija te Hrvatskoga liječničkog zbora, čiji je začasni član. Začasni je član Društva za endoskopsku kirurgiju Bosne i Hercegovine.

Bio je svestran kirurg, a smisao za abdominalnu kirurgiju temeljio je na dobrom poznavanju kirurške patofiziologije, pronicljivosti i ogromnoj strpljivosti. Želja da pomogne bolesnom čovjeku, kreativnost, upornost i promišljanje vodili su ga novim postupcima u kirurgiji.

Godine 1986. prof. Čala počinje, prvi u našoj zemlji, s primjenom *Nd:Yag* lasera u endoskopiji debelog crijeva, a potom i CO_2-lasera u abdominalnoj kirurgiji. Uz podršku prof. Branimira Cvitanovića, predstojnika Klinike za kirurgiju, prof. Čala učinio je 12. svibnja 1992. prvu laparoskopsku kolecistektomiju, ujedno i prvu endoskopsku operaciju u Hrvatskoj. Izdržao je sve kritike i strpljivo demonstrirao superiornost ove minimalno invazivne tehnike operiranja. Godine 1993. kao izvorne postupke izvodi laparoskopsku kolecistektomiju s pomoću triju troakara te endoskopsko postavljanje katetera za peritonejsku dijalizu. Uskoro izvodi i prvi put u Hrvatskoj laparoskopske zahvate: plastiku preponske kile, apendektomiju u djece, resekciju kolona te operaciju cista jetre i slezene. Pomogao je u izvođenju prvih laparoskopskih operacija na brojnim odjelima u Hrvatskoj, Bosni i Hercegovini, Sloveniji i Makedoniji. Godine 2012., u suradnji s kolegama iz Splita, učinio je prvu laparoskopsku transvaginalnu kolecistektomiju.

Entuzijazam prof. Čale i suradnja drugih kirurga utjecali su na brzo širenje endoskopskih procedura u cijeloj Hrvatskoj. Postavio je najviše standarde rada koji su i danas najvećim dijelom prisutni na Klinici za kirurgiju KB „Sveti Duh" u Zagrebu. Svi njegovi suradnici tih su se standarda držali jer se odnos temeljio na dubokom povjerenju i poštivanju. Odnos prof. Čale prema bolesnicima bio je stručan i duboko human, a prema kolegama i medicinskim sestrama pun simpatije i razumijevanja.

U ožujku 1993. godine prof. Čala sa suradnicima osniva časopis *Minimalno invazivna kirurgija*. Iste je godine utemeljeno Hrvatsko društvo za endoskopsku kirurgiju HLZ-a te je izabran za prvog predsjednika društva. Tu je dužnost nastavio obnašati u tri uzastopna mandata. Svojim kritičkim, stručnim i znanstvenim osvrtom prof. Čala bio je prisutan na kongresima u domovini i inozemstvu.

Bio je organizator i voditelj brojnih poslijediplomskih tečajeva trajnog usavršavanja iz laparoskopske kolecistektomije i hernioplastike, za liječnike iz Hrvatske i susjednih zemalja, te stručnih sastanaka Hrvatskoga kirurškog društva i Hrvatskog društva za endoskopsku kirurgiju.

Udžbenik *Laparoskopska kolecistektomija – temelji endoskopske kirurgije* prof. Čale bio je temelj za učenje endoskopske kirurgije; 2013. godine izdaje knjigu *20 godina laparoskopske kirurgije u Hrvatskoj*. Državnom zavodu za intelektualno vlasništvo prijavio je dva patenta: *Troakar s vrhom u obliku svrdla* i *Troakar za videoendoskopsko postavljanje katetera za peritonejsku dijalizu*.

Prof. Čala je bio član Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga kirurškog društva, Hrvatskog društva za endoskopsku kirurgiju, Hrvatskog društva za digestivnu kirurgiju, Hrvatskoga gastroenterološkog društva, *European Society for Endoscopic Surgery* i *New York Academy of Sciences*. Bio je član uredništva časopisa *Croatian Journal of Gastroenterology and Hepatology* (Zagreb) te međunarodnog savjetodavnog odbora časopisa *Endoscopic Review* (Ljubljana). Stručno se usavršavao u inozemstvu – u Njemačkoj, Rusiji te u više navrata u Sjedinjenim Američkim Državama.

Prof. Čala je govorio da je kirurgiju teško raditi ako je ona samo posao, odnosno zanimanje kojim se postiže neki životni cilj. Kirurgija sama mora biti cilj i tada je kirurg može raditi sa zadovoljstvom, pa i zanesenjaštvom, koje će mu omogućiti lakše preživljavanje brojnih nedaća kirurškog života i obavljanje svoga posla s veseljem. Govorio je da kirurg mora težiti novim saznanjima, napretku svoje struke, ali i biti otvoren za suradnju sa stručnjacima iz drugih područja. Svojom upornošću i dobrotom bio je promicatelj poboljšanja statusa kirurga; poticao je mlađe kirurge na stručno usavršavanje i znanstveno napredovanje. Inzistirao je na pažljivoj analizi kirurških materijala i moralnim koncepcijama rasprave i zaključaka. Za vrijeme vršenja dužnosti voditelja Zavoda za abdominalnu kirurgiju nastojao je da se rad na klinici odvija na visini znanstvenih dostignuća u obradi i liječenju bolesnika.

Zadnje radne godine, na poziv tadašnjeg voditelja kirurgije, proveo je u Općoj bolnici Ogulin gdje je mlađim kolegama prenosio znanje iz endoskopske kirurgije. Otišao je u mirovinu u sedamdesetoj godini života. U trenutcima odmora svoju je ljubav prenosio na svoje masline i rodni Šibenik. Veselje je pronalazio i u proučavanju biljnog i životinjskog svijeta te povijesti Hrvatske i grada Šibenika, svjetske povijesti, o čemu je posjedovao iznimno znanje. Otac je troje djece: kćeri Laste, liječnice i Ane, studentice medicine te sina Tvrtka, magistra ekonomije, o kojima je uvijek govorio s ljubavlju i ponosom. Nažalost, nije dugo proveo u mirovini jer ga je u tome omela teška bolest.

Na kraju ovog sjećanja želim izreći u osobno ime, ali i u ime starijih i mlađih, a vjerujem i budućih generacija kirurga, zahvalu našem profesoru koji je bio požrtvovan i kvalitetan učitelj niza generacija mlađih specijalizanata i specijalista kirurgije. Ponosni smo što smo ga poznavali, imali za učitelja i prijatelja.

Neka mu je laka hrvatska gruda koju je toliko volio, i neka mu je vječna hvala i slava.

Prof. dr. sc. Ivo Soldo, dr. med.



Prim. mr. sc. Zlatko Šimunović, dr. med.
[14. 12. 1935. – 5. 4. 2023.]

Prim. mr. sc. Zlatko Šimunović, dr. med., specijalist školske medicine, cijenjeni vukovarski liječnik, pedagog, književnik i slikar, preminuo je 5. travnja 2023.

Rođen je 1935. godine u Vukovaru, gdje je završio osnovnu školu i realnu gimnaziju. Studij medicine započeo je u Zagrebu, a diplomirao je na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Poslije obavljenoga pripravničkog staža radi u pedijatrijskoj službi Medicinskog centra Vukovar na zaštiti zdravlja školske djece i mladeži, a povremeno i dojenčadi te predškolske djece. U Zagrebu 1970./71. godine pohađa postdiplomski studij iz školske higijene, da bi ubrzo otišao i na specijalizaciju iz školske medicine, koju završava 1974. godine te tako postaje specijalist školske medicine. Nakon toga u Vukovaru osniva Službu za zaštitu zdravlja školske djece i omladine, kojom je rukovodio do izgona iz grada 1991. godine. Na Medicinskom fakultetu u Zagrebu 1979. godine je obranio magistarski rad pod naslovom *Analiza propisanog postupka razvrstavanja osoba ometenih u psihofizičkom razvoju*. Nakon stjecanja akademskog naziva magistra znanosti postao je članom znanstvene jedinice za kliničko-medicinska istraživanja u Osijeku. Kao i većina školskih liječnika, postaje članom Društva liječnika školske i sveučilišne medicine pri Hrvatskom liječničkom zboru.

U Vukovaru, kao i tijekom progonstva u Zagrebu, bio je član različitih stručnih komisija za osobe sa smetnjama u razvoju. Bio je dugogodišnji predsjednik Prvostupanjske stručne komisije za osobe sa smetnjama u razvoju, kao i član ekipe stručnjaka za opservaciju učenika s poteškoćama u učenju i ponašanju u osnovnom i srednjem obrazovanju. Višegodišnji je član predsjedništva Društva za pomoć osobama s poteškoćama u mentalnom razvoju. Od 1974. godine terapeut je Kluba liječenih alkoholičara, a kasnije i voditelj terapeutskog tima Klubova liječenih alkoholičara općine Vukovar. Bio je omiljeni srednjoškolski nastavnik, kao vanjski suradnik u odgojno-obrazovnom usmjerenju s nastavnim predmetom *Školska medicina s osnovama mentalne higijene* te u zdravstvenom usmjerenju s nastavnim predmetom *Medicinska psihologija i mentalna higijena, te prva pomoć*. Po povratku iz progonstva u Vukovar, od školske godine 1998./99. pa do 2001./02. bio je nastavnik predmeta *Socijalna medicina, zdravlje i okoliš, te psihijatrija* u Srednjoj medicinskoj školi Vukovar. Svoj rad na zdravstvenom prosvjećivanju provodio je objavljujući od 1980. pa do 1991. godine u svakom broju *Vukovarskih novina* članke i savjete iz najšireg područja medicine. Tijekom nastavne godine 1982./83. njegovi su savjeti bili objavljivani i u *Školskim novinama* iz Zagreba, hrvatskom tjedniku za odgoj i obrazovanje. Svoj spisateljski rad započeo je 1989. godine kada je svjetlo dana ugledala njegova prva knjiga – udžbenik *Školsko dijete i zdravlje*. Sigurno bi se niz takvih znanstvenih knjiga nastavio i u godinama koje su dolazile da se već nakon nekoliko godina strašni rat nije sručio na Vukovar i rasuo Vukovarce diljem domovine i svijeta. Neposredno poslije izlaska ove knjige, nakon dugogodišnjega uspješnog rada, 1990. godine mr. sc. Zlatku Šimunoviću, dr. med. priznat je naziv primarijusa.

U progonstvu u Zagrebu bio je zaposlen u Domu zdravlja Novi Zagreb, kao liječnik za zaštitu zdravlja školske djece i mladeži, u ambulanti Remetinec. Godine 1996., dok je još bio u progonstvu, imenovan je ravnateljem Doma zdravlja Vukovar. Povratkom u Vukovar od 1. siječnja 1997. do 30. kolovoza 2000. obnaša ovu odgovornu dužnost, u iznimno teškim uvjetima, kada je zdravstvenu zaštitu trebalo pružati u opustošenim i devastiranim ambulantama, bez dovoljnog broja zdravstvenih djelatnika i opreme. Rado ga se sjećam iz tih vremena kada je svakodnevno, u odijelu s kravatom, naoružan najrazličitijim alatkama za kopanje, odlazio iz hotela u kojemu smo tada boravili do svoje srušene i opustošene kuće i kao nekakav arheolog donosio i pokazivao nam iskopine nama naizgled običnih, svakodnevnih predmeta, ali njemu neprocjenjivo važnih i vrijednih. Kao ravnatelj Doma zdravlja Vukovar dr. Šimunović 1999. godine potpisuje Povelju o prijateljstvu s ravnateljem Doma zdravlja Dubrovnik dr. Stijepom Ragužem, postavljajući tako temelje dugogodišnjoj vrlo uspješnoj suradnji, pomaganju i razumijevanju ne samo među domovima zdravlja, već i bolničkim ustanovama ovih dvaju gradova.

U zasluženu mirovinu odlazi 2001. godine, ali ne miruje, već nastavlja raditi u brojnim ambulantama Doma zdravlja Vukovar, od Lovasa i Tovarnika pa sve do Iloka.

Potaknut potrebom zabilježiti ratna sjećanja, iz vremena u kojem je u polutami skloništa nad kojim se u prah rušio jedan grad, a liječnik bio i liječnik i prijatelj, psihoterapeut i ispovjednik i bodritelj i očevidnik nesreća svojih sugrađana, prim. mr. sc. Zlatko Šimunović u svojoj drugoj knjizi *Vukovarski dnevnik*, tiskanoj u izdanju *Školskih novina* iz Zagreba, ukazuje na snagu koju u sebi nosimo i koja mora biti dovoljna za povratak i novi početak. Knjiga je doživjela dva izdanja, prvo u progonstvu 1995. i drugo po povratku u Vukovar 2003. godine. Nakon povratka u Vukovar, u izdanju Ogranka Matice hrvatske Vukovar iza doktora Zlatka Šimunovića ostale su četiri knjige. *Dom zdravlja Vukovar – crtice iz progonstva i povratka* urednika dr. sc. Dražena Živića, objavljena 2014. godine, knjiga je za koju je 2014. godine odlukom Skupštine Matice hrvatske nagrađen Zlatnom poveljom Matice hrvatske. *Knjiga poslije knjige* izdana je 2015. godine, s podnaslovom *Kako se rađao Vukovarski dnevnik*, uz predgovor koji je napisao akademik Pavao Pavličić. U njoj se stapaju literarna i zbiljska vrijednost uz važnu distinkciju prošlosti i sadašnjosti, o čemu Pavličić kaže: „*čitatelji devedesetih godina htjeli su jednoznačnu i definitivnu istinu o Vukovaru i nisu bili spremni na slušanje osobnih ispovijedi nužno sužene perspektive kakva je bila Šimunovićeva u „Vukovarskom dnevniku". Tek su poslije čitatelji postali svjesni vrijednosti takvih zapisa. Priče iz liječničke torbe* knjiga je koju je uredio novinar Hrvatskog radija Vukovar prof. Milan Paun, a objavljena je 2016. godine, dok je posljednja knjiga dr. Zlatka Šimunovića nastala kao plod suradnje s istim urednikom *Susreti s uglednim osobama, promocije knjiga i priče*, objavljena 2018. godine. Književni opus autora izniman je, što govori o njegovoj velikoj predanosti kako književnom stvaranju tako i želji da široj publici prikaže iznimne vrijednosti, ali i poteškoće liječničke profesije. Unoseći elemente humora ispričao nam je ozbiljne životne priče pokazujući nam kako se upornošću, predanošću i ustrajnošću mogu prebroditi sve nedaće ovoga svijeta. Pišući na zanimljiv način, s puno detalja, zaboravu je zauvijek oteo te nama u baštinu ostavio priče o ratnoj hrabrosti i neslomljivoj nadi Vukovara i Vukovaraca, priče o radu s učenicima u školi, o obitelji, poznanicima i prijateljima, o prošlosti i sadašnjosti grada u kojemu je odrastao, kojemu je pripadao i kojemu je ostao do kraja odan i posvećen.

Godine 2002. Skupština Vukovarsko-srijemske županije dodijelila mu je nagradu za životno djelo, za doprinos razvoju medicinske znanosti i zdravstvene zaštite. Prim. mr. sc. Zlatko Šimunović laureat je Medalje časti, najvišeg odličja Hrvatske liječničke komore, koju je primio 17. studenoga 2016., a zaslužio ju je „*iznimnim ostvarenjima u obavljanju liječničkog poziva, pri čemu su vlastita sigurnost, zdravlje, sudbina i život podređeni sigurnosti, zdravlju, sudbini i životu ugroženog čovjeka*". Skupština Hrvatskoga liječničkog zbora dodijelila mu je 2004. godine Zahvalnicu za doprinos u Domovinskom ratu, kao i Povelju „*u znak priznanja za osobni doprinos Zboru, medicinskoj znanosti i zdravstvu u Republici Hrvatskoj*".

Prim. mr. sc. Zlatko Šimunović bio je posve osebujna i svestrana osoba i osim literarnog stvaranja bio je vrlo sklon ozbiljnoj glazbi, kao i likovnoj umjetnosti, posebice slikarstvu pa se 25. listopada 2012., povodom 8. dana Matice hrvatske u Vukovarsko-srijemskoj županiji, izložbom slika *Cvijeće kao motiv u slikama* predstavio vukovarskoj publici u Galeriji *Oranžerija*. Za doktora Zlatka Šimunovića koji je svojom liječničkom brigom za vukovarsku djecu, školarce, stradalnike i branitelje u vrijeme Domovinskog rata, organizacijom i sudjelovanjem u aktivnostima povratka u Vukovar i reintegracije zdravstva grada Vukovara u sustav zdravstva Republike Hrvatske, umjetničkim i književnim radom ostavio neizbrisiv trag, možemo reći kako je jedan od rijetkih ljudi koje možemo nazvati dobrim duhom Vukovara.

Dragi naš Zlatko, kao ljudi možemo ti uputiti tek jednu malenu, ali iskrenu riječ, bezmjernog značenja:

Hvala!

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

Vijest | News

Hrvatsko društvo umirovljenih liječnika
Hrvatskoga liječničkog zbora
HDUL HLZ

Pozivamo umirovljene liječnike da nam se pridruže!

- stručna predavanja
- druženje uz kavu
- izleti
- kulturne manifestacije
- pomoć potrebitim kolegama
- rješavanje naših problema

Pridruži se! Budi naš član!

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

Dr. sc. Ivka Zoričić-Letoja
Predsjednica HDUL HLZ

Pratite nas i na portalu *Liječnički vjesnik*

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

Liječnički vjesnik (LV), službeni recenzirani časopis Hrvatskoga liječničkog zbora objavljuje uvodnike, stručne i znanstvene radove, preglede, prikaze bolesnika, lijekova i metoda, prethodna znanstvena i stručna priopćenja, osvrte, pisma uredništvu, prikaze knjiga i druge priloge.

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

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

