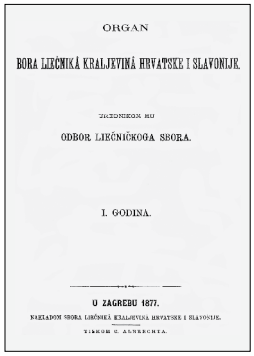
LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.

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


ORGAN
BORA LIEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.
ODBOR LIEČNIČKOGA SBORA.
I. GODINA.
U ZAGREBU 1877.

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

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

Osnivač i izdavač
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
Za izdavača
ŽELJKO KRZNARIĆ
Glavni i odgovorni urednik
BRANIMIR ANIĆ
Tajnik uredničkog odbora
Željko Ferenčić
Tajnica redakcije
Draženka Kontek
Lektorica za hrvatski jezik
Silvija Brkić Midžić
Lektorica za engleski jezik
Mirjana Marečić
Deskriptori
Anamarija Laboš
Naslovnica
KONTRAST
Tehnički urednik
Josip Vlahović
Slog
„Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Hrvatska
Tisak
PRINTERA grupa – Franje Tuđmana 14, Sveta Nedelja, Hrvatska
Web stranica
Alen Babacanli
Naklada
7850 primjeraka

SAVJET

Predsjednik
Mladen Belicza

Tajnik
Miroslav Hromadko

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

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 2020.

Opis

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

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

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

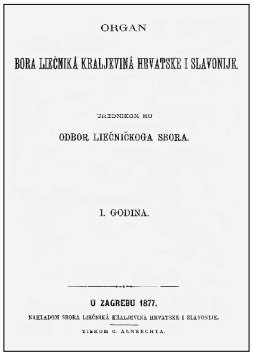
Tiskano u Hrvatskoj

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

LIJEČNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION
Founded 1877

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


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

UDK 61(061.231)=862=20
Liječnički vjesnik indexed or abstracted in: EMBASE/Excerpta Medica, Scopus, EBSCO, Hrčak

Liječnički vjesnik printed edition ISSN 0024-3477
Liječnički vjesnik online edition ISSN 1894-2177

Founder and Publisher
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ
Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ
Secretary of the Editorial Board
Željko Ferenčić
Secretary of the Editorial Office
Draženka Kontek
Croatian Language Revision
Silvija Brkić Midžić
English Language Revision
Mirjana Marečić
Descriptors
Anamarija Laboš
Front Page
KONTRAST
Technical Board
Josip Vlahović
Typesetting
"Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Croatia
Printed by
PRINTERA grupa – Franjo Tuđman street 14, Sveta Nedelja, Croatia
Web page
Alen Babacanli
Edition
7850 copies

ADVISORY BOARD

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

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 2020

Description

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

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

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

Printed in Croatia

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

SADRŽAJ / CONTENT

SMJERNICE / *GUIDELINES*

Darko Kaštelan, Karin Zibar Tomšić, Ivana Kraljević, Nikola Knežević, Ana Marija Alduk, Tanja Škorić Polovina, Mirsala Solak, Annemarie Balaško, Hrvoje Popovac, Milena Gnjidić, Tina Dušek
Izmjene i dopune preporuka za dijagnostiku i liječenje bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde – 2019. godina
Management of patients with adrenal incidentaloma – 2019 update . . . 185

IZVORNI RADOVI / *ORIGINAL ARTICLES*

Dražen Begić, Anita Lauri Korajlija, Nataša Jokić-Begić
Psihičko zdravlje liječnika u Hrvatskoj za vrijeme pandemije COVID-19
Mental health of physicians in Croatia during the COVID-19 pandemic . . . 189

Lora Grbanović, Marko Petrovečki, Sanja Baršić Ostojić, Vlatko Duspara, Maja Prutki
Vrijednost dodatnoga ultrazvučnog pregleda nakon magnetskom rezonancijom otkrivene sumnjive promjene u dojci
Value of second-look ultrasound of suspicious breast lesion detected on MRI . . . 199

Anna Mrzljak, Ana Jelić, Lucija Franušić, Robert Likić, Zlata Ožvačić Adžić
Dugoročna skrb za pacijenta nakon transplantacije jetre iz perspektive obiteljskog liječnika
Long-term care for a patient following liver transplantation from a perspective of a family physician . . . 204

KLINIČKA ZAPAŽANJA / *CLINICAL OBSERVATIONS*

Tomislav Bruketa, Anko Antabak, Stanko Ćavar, Jurica Vuković
Prikaz slučaja novorođenčeta s gastroshizom i duplikaturom žučnog mjehura
Case report: Duplication of gallbladder in a newborn with gastroschisis . . . 215

Miram Pasini, Andrea Šimić, Goran Augustin, Dorotea Ninković, Ruža Grizelj, Dino Papeš, Ivana Sabolić, Stanko Ćavar, Anko Antabak, Tomislav Luetić
Laparoskopska duodenoduodenostomija u novorođenčeta s anularnim pankreasom
Laparoscopic duodenoduodenostomy in a neonate with annular pancreas . . . 218

LIJEKOVI I METODE / *DRUGS AND PROCEDURES*

Natalija Vuletić, Jelena Ivandić, Nataša Smajla, Marko Klarić, Herman Haller
Medikamentozni prekid neželjene trudnoće
Medical termination of unplanned pregnancy . . . 222

Zlatko Hucika, Damir Petravić
Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova
Medication-overuse headache . . . 230

Anko Antabak, Dino Papeš, Krešimir Bulić, Tomislav Luetić, Ivan Dobrić
Penoplastika i vakuum-terapija u djece s Fournierovom gangrenom penisa
Penoplasty and vacuum-assisted closure in children with Fournier's gangrene of the penis . . . 239

PREGLEDI / *REVIEWS*

Karla Kovačević, Mihael Skerlev, Hrvoje Vrčić, Petra Kovačević, Suzana Ljubojević Hadžavdić
Genitalne HPV infekcije u trudnoći
Genital HPV infections in pregnancy . . . 244

ZDRAVSTVENA ZAŠTITA / *HEALTH CARE*

Marina Šagud, Eleonora Goluža, Alma Mihaljević-Peleš, Biljana Kosanović Rajačić, Zoran Bradaš, Marija Božičević
Elektrokonvulzivna terapija: osamdeset godina iskustva u Hrvatskoj i u svijetu
Electroconvulsive therapy: eighty years of Croatian and international experience . . . 251

PISMO UREDNIKU / *LETTER TO THE EDITOR*

Dubravko Habek
O sigurnim porođajima u kući u Hrvatskoj
About safe home births in Croatia . . . 263

IN MEMORIAM / *OBITUARIES*

Prim. dr. Mijo Radić . . . 265

ISPRAVAK / *ERRATUM* . . . 250

VIJESTI / *NEWS* . . . 214, 217

UPUTE AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

O ČASOPISU

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

PREDAJA RADA / OBJAVA RUKOPISA

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

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

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

AUTORSTVO

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

PLAGIRANJE I POVLAČENJE RADA

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

KATEGORIZACIJA, FORMAT I OPSEG RADOVA

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

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

ABOUT THE JOURNAL

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

PAPER SUBMISSION / MANUSCRIPT PUBLICATION

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

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

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

AUTHORSHIP

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

PLAGIARISM AND RETRACTION OF PAPERS

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

CATEGORIZATION, FORMATTING AND WORD LIMIT FOR PAPERS

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

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

PRIPREMA RADA / RUKOPISA

Rukopis mora imati ovaj sadržaj:

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

2. ***Sažetak i ključne riječi***

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

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

3. ***Uvod***

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

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

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

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

5. ***Rezultati***

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

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

6. ***Rasprava***

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

7. ***Zaključci***

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

8. ***Statistička obrada***

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

9. ***Etika i etički standardi***

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

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

10. ***Kratice***

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

11. ***Simboli***

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

12. ***Tablice***

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

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

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

ARTICLE / MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscript should include:

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

2. ***Abstract and Keywords***

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

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

3. ***Introduction***

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

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

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

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

5. ***Results***

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

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

6. ***Discussion***

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

7. ***Conclusions***

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

8. ***Statistics***

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

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

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

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

10. ***Abbreviations***

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

11. ***Symbols***

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

12. ***Tables***

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

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

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

13. ***Figures***

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

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

13. ***Slike***

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

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

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

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

14. ***Popis literature***

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

Primjeri citiranja literature:

Članak u časopisu

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

Suplement časopisa:

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

Knjige i monografije

Autor(i) pojedinci

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

Urednik

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

Poglavlje u knjizi

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

Članak na internetu

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

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

16. ***Zahvala***

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

PROCES OCJENE RADA

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

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

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

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

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

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

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

14. ***References***

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

Citing references – examples:

Journal article

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

Journal supplement

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

Books and monographs

Individual author(s)

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

Editor

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

Chapter in a book

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

Article on the Internet

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

15. ***Letter of submission***

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

16. ***Acknowledgements***

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

REVIEW PROCESS

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

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

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

Liječ Vjesn 2020;142:185–188
https://doi.org/10.26800/LV-142-7-8-31

Smjernice | Guidelines

Izmjene i dopune preporuka za dijagnostiku i liječenje bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde – 2019. godina

Management of patients with adrenal incidentaloma – 2019 update

Darko Kaštelan[1], Karin Zibar Tomšić[1], Ivana Kraljević[1], Nikola Kneževića[2], Ana Marija Alduk[3], Tanja Škorić Polovina[1], Mirsala Solak[1], Annemarie Balaško[1], Hrvoje Popovac[1], Milena Gnjidić[4], Tina Dušek[1]

[1] Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb i Referentni Centar Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH za bolesti nadbubrežne žlijezde, KBC Zagreb
[2] Klinika za urologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb
[3] Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb
[4] Klinika za onkologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

Deskriptori
TUMORI NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE – dijagnoza, liječenje; KORTIZOL – u krvi; SLUČAJNI NALAZI; SMJERNICE; HRVATSKA

SAŽETAK. Zadnjih desetak godina došlo je do značajnih promjena u zdravstvenom zbrinjavanju bolesnika s incidentalomima nadbubrežne žlijezde koje su rezultirale novim preporukama za dijagnostiku i liječenje ovih bolesnika napravljenim u suradnji Europskoga endokrinološkog društva i Europske mreže za istraživanje tumora nadbubrežne žlijezde. Na temelju navedenih preporuka i višegodišnjega vlastitog iskustva Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za bolesti nadbubrežne žlijezde predlaže izmjene i dopune preporuka za dijagnostiku i liječenje ovih bolesnika objavljenih u *Liječničkom vjesniku* 2010. godine.

Descriptors
ADRENAL GLAND NEOPLASMS – diagnosis, therapy; HYDROCORTISONE – blood; INCIDENTAL FINDINGS; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SUMMARY. In the last decade, the clinical care of patients with adrenal incidentaloma has been significantly changed which prompted the European Society of Endocrinology and European Network for the Study of Adrenal Tumors to develop an updated clinical practice guideline for the management of these patients. In accordance with the aforementioned recommendations and based on its own experience, the Croatian Referral Center for adrenal gland disorders provides an update of the previous guideline for the clinical management of patients with adrenal incidentaloma published in *Liječnički vjesnik* in 2010.

Incidentalomi nadbubrežne žlijezde predstavljaju slučajan nalaz tumora tijekom dijagnostičke obrade koja nije rađena zbog sumnje na bolest nadbubrežne žlijezde, već zbog evaluacije nekoga drugog stanja ili simptoma. Posljednjih se dvadesetak godina, s obzirom na sve veću dostupnost radioloških dijagnostičkih metoda (kompjutorizirana tomografija [CT], magnetna rezonancija [MR]), prevalencija incidentaloma nadbubrežnih žlijezdi značajno povećala te u populaciji starijoj od 50 godina ona iznosi 3%, a u populaciji starijoj od 70 godina > 7%.[1]

Incidentalomi nadbubrežne žlijezde najčešće su nefunkcionalni adenomi kore nadbubrežne žlijezde koji tijekom vremena ne mijenjaju svoje morfološke i biokemijske karakteristike i kod kojih, sukladno navedenom, nije potrebno liječenje niti daljnje kliničko praćenje.[2,3,4] Nasuprot tomu, sve do prije nekoliko godina stručne smjernice za dijagnostiku i liječenje incidentaloma nadbubrežne žlijezde uključivale su, u cilju praćenja kliničkog tijeka, višestruko ponavljanje hormonskih analiza i radiološkog snimanja u razdoblju od 2 do 5 godina od postavljanja dijagnoze.[1,2,5,6] Ovakav pristup je zbog niske specifičnosti bio uzrokom velikog broja lažno pozitivnih nalaza, što je rezultiralo daljnjim povećanjem broja dijagnostičkih pretraga.[3,7]

U cilju preispitivanja postojećih smjernica[1,2,5,6] u našem je Centru u razdoblju od 2008. do 2013. godine provedeno kliničko istraživanje, koje je uključilo 319 bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde, a rezultati su pokazali da je vjerojatnost da tumori koji su inicijalno dijagnosticirani kao dobroćudni i nefunkcionalni postanu zloćudni ili funkcionalni izuzetno mala. Sukladno tomu, zaključeno je da je dotadašnji način praćenja ovih bolesnika imao za posljedicu provođenje velikog broja nepotrebnih dijagnostičkih pretraga, nepotrebno izlaganje bolesnika ionizirajućem zračenju, povećanu tjeskobu bolesnika zbog neizvjesnosti vezane uz rezultate pretraga i, konačno, povećanje troškova u zdravstvenom sustavu.[7,8] Iz navedenih je razloga 2016. godine radna skupina Europskoga endokrinološkog društva u suradnji s Europskom mrežom za istraživanje tumora nadbubrežne žlijezde (ESE-ENSAT) donijela nove preporuke za

Adresa za dopisivanje:
Dr. sc. Karin Zibar Tomšić, https://orcid.org/0000-0002-1694-6891
Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: karinzibar@gmail.com

Primljeno 29. listopada 2019., prihvaćeno 2. ožujka 2020.

Tablica 1. Preporuke za dijagnostiku i liječenje bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde – razlike u preporukama iz 2010. i 2019. godine

Table 1. Recommendations for the management of patients with adrenal incidentaloma – difference between 2010 and 2019 guideline

	2010.	2019.
Kontrolna radiološka evaluacija (veličina tumora < 4 cm, gustoća tumora ≤ 10 HJ) / **Radiological follow-up** (tumor size< 4 cm, tumor density≤ 10 HU)	Kontrolna radiološka evaluacija nakon 6, 12 i 24 mjeseca / Radiological follow-up after 6, 12 and 24 months	Nije potrebna / Against further imaging
Inicijalna hormonska evaluacija / Initial hormonal work-up	Odrediti metanefrine i normetanefrine u plazmi ili urinu kod svih bolesnika / Measurement of metanephrine and normetanephrine in plasma or urine in all patients	Odrediti metanefrine i normetanefrine u plazmi ili urinu samo kod tumora gustoće > 10 HJ / Measurement of metanephrine and normetanephrine in plasma or urine only in patients with tumor density > 10 HU
Kontrolna hormonska evaluacija kod nefunkcionalnog tumora / Hormonal follow-up of nonfunctional tumor	Kontrolna hormonska evaluacija nakon 12, 24 i 48 mjeseci / Hormonal follow-up after 12, 24 and 48 months	Nije potrebna / Against further follow-up
Kirurško liječenje / Surgical treatment	Funkcionalni tumor / Functional tumor Autonomna sekrecija kortizola / Autonomous cortisol secretion Veličina tumora > 4 cm / Tumor size > 4 cm Porast veličine tumora / Tumor enlargement	Funkcionalni tumor / Functional tumor Autonomna sekrecija kortizola *(individualiziran pristup ovisno o dobi i komorbiditetima)* / Autonomous cortisol secretion *(individualized approach depending on age and comorbidities)* Gustoća tumora > 10 HJ *(individualiziran pristup ovisno o veličini tumora i drugim radiološkim karakteristikama)* / Tumor density> 10 HU *(individualized approach depending on tumor size and other radiological characteristics)* Porast veličine tumora / Tumor enlargement

dijagnostiku i liječenje bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde.[9] Na temelju svega navedenog, u daljnjem tekstu članka Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za bolesti nadbubrežne žlijezde predlaže izmjene i dopune preporuka za dijagnostiku i liječenje bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde (Tablica 1.) objavljenih u *Liječničkom vjesniku* 2010. godine.[10]

Općenite napomene

U 70–80% slučajeva incidentalomi nadbubrežne žlijezde imaju jasne benigne radiološke karakteristike (gustoća tumora na nativnoj snimci CT-a ≤ 10 Hounsfieldovih jedinica (HJ) ili gubitak signala > 35% na MR snimkama izvan faze) pa je na temelju radiološkog nalaza kod većine bolesnika moguće već na prvom pregledu potvrditi benignu prirodu tumora, čime se umanjuje izloženost dodatnim dijagnostičkim pretragama i anksioznost povezana s dijagnozom tumora.[7,9]

Ako postoji sumnja da se radi o funkcionalnom ili o zloćudnom tumoru, odluka o liječenju i daljnjem praćenju treba biti donesena na sastanku multidisciplinarnog tima u centrima izvrsnosti koji imaju iskustva u liječenju ovih bolesnika.[7,9]

Procjena hormonske aktivnosti incidentaloma nadbubrežne žlijezde

Kod svih bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde potrebno je odrediti koncentraciju kortizola u prekonoćnom deksametazonskom testu (primijeniti 1 mg deksametazona *per os* u 23 h i potom iduće jutro u 8 h izmjeriti kortizol u plazmi). Izuzetak su bolesnici kod kojih je veličina tumora < 15 mm kao i oni kod kojih rezultat testa neće utjecati na odluku o daljnjem liječenju ili kliničkom praćenju (npr. stariji bolesnici, bolesnici koji nemaju komorbiditete koji se mogu dovesti u vezu s povišenom koncentracijom kortizola).

a) Koncentracija kortizola < 50 nmol/l isključuje „autonomno lučenje kortizola" (raniji naziv: subklinički Cushingov sindrom).[11]
b) Koncentracija kortizola 51–138 nmol/l upućuje na „moguće autonomno lučenje kortizola".
c) Koncentracija kortizola >138 nmol/l upućuje na „autonomno lučenje kortizola". Kod ovih bole-

snika potrebno je učiniti dodatne testove za analizu funkcije osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda kao što su mjerenje koncentracije ACTH u plazmi, kortizola u plazmi navečer (u 24 h) i slobodnog kortizola u 24-satnom urinu. Klinički i terapijski pristup ovim bolesnicima treba biti individualiziran i ovisi o rezultatima navedenih pretraga, dinamici njihovih promjena tijekom praćenja, dobi bolesnika i prisutnosti komorbiditeta povezanih s povišenom koncentracijom kortizola (šećerna bolest tipa 2, povišen krvni tlak, osteoporoza, centralni tip debljine, dislipidemija). Rizik razvoja klinički manifestnog Cushingovog sindroma tijekom praćenja je zanemariv.

Mjerenje serumske koncentracije aldosterona i reninske aktivnosti plazme (ili koncentracije renina) potrebno je samo kod bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde koji imaju povišen krvni tlak ili neobjašnjivu hipokalijemiju.

Mjerenje metanefrina i normetanefrina u plazmi ili urinu nije potrebno učiniti kod svih bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde, već samo ako je gustoća tumora na nativnoj snimci CT-a > 10 HJ.[7,12]

Kod sumnje na karcinom nadbubrežne žlijezde, kao i kod kliničkih znakova hiperandrogenemije kod žena, odnosno hiperestrinizma kod muškaraca, potrebno je izmjeriti serumske koncentracije 17-OHP, DHEAs, androstendiona, testosterona i/ili estradiola.

Kliničko praćenje bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde

Kod incidentaloma nadbubrežne žlijezde < 4 cm koji imaju radiološke karakteristike adenoma kore (gustoća tumora na nativnom CT-u ≤ 10 HJ) nije potrebno daljnje radiološko praćenje.

Gustoća tumora > 10 HJ može upućivati na zloćudni tumor pa se u tom slučaju preporučuje jedan od slijedećih postupaka:

1) Operativno liječenje tumora.
2) U kratkom vremenskom razdoblju učiniti radiološko snimanje drugom metodom kao što je CT s kontrastom ili MR s kemijskim pomakom. Brzina ispiranja kontrasta > 60 % na odgođenoj CT snimci učinjenoj nakon 10–15 minuta ili pad signala > 35 % na MR snimkama izvan faze karakteristični su za dobroćudni tumor.
3) Za 3 – 6 mjeseci ponoviti CT nadbubrežnih žlijezda bez kontrasta ili učiniti MR nadbubrežnih žlijezda radi praćenja dinamike rasta incidentaloma nadbubrežne žlijezde. Porast veličine tumora > 20 % (najmanje 5 mm) ukazuje na mogućnost maligne prirode tumora.
4) Biopsija tumora nadbubrežne žlijezde u pravilu se ne savjetuje u cilju postavljanja patohistološke dijagnoze, osim u slučaju kada postoji druga maligna bolest i ako bi potvrda da je riječ o metastazi u nadbubrežnu žlijezdu imala implikacije na odluku o liječenju.

Kod nefunkcionalnih incidentaloma nadbubrežne žlijezde nije potrebno rutinski ponavljati hormonsku evaluaciju, već samo u slučaju razvoja kliničkih simptoma koji upućuju na pojačano lučenje nekog od hormona.

Kod bolesnika s „(mogućim) autonomnim lučenjem kortizola" potrebno je praćenje funkcije osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda tijekom 2–4 godine, a u slučaju kliničkog i laboratorijskog pogoršanja savjetuje se razmotriti kirurško liječenje. S druge strane, ako u navedenom razdoblju stanje ostane nepromijenjeno, daljnje praćenje treba biti individualizirano ovisno o prisutnosti i razvoju komorbiditeta povezanih s povišenom koncentracijom kortizola.

Kirurško liječenje incidentaloma nadbubrežne žlijezde

Kirurško liječenje incidentaloma nadbubrežne žlijezde savjetuje se kod funkcionalnih tumora i kod tumora čije radiološke karakteristike upućuju na mogućnost da se radi o zloćudnom tumoru.

Ako postoji indikacija za kirurško liječenje, savjetuje se odgovarajući operacijski zahvat učiniti u centru izvrsnosti u kojem se godišnje učini > 40 operacija tumora nadbubrežne žlijezde.

Kod tumora < 6 cm koji ne infiltriraju okolne strukture prednost se daje laparoskopskoj metodi operacije.

Kod bolesnika kojima je kirurško liječenje tumora nadbubrežne žlijezde preporučeno zbog „autonomnog lučenja kortizola" savjetuje se perioperativna primjena hidrokortizona.

Zaključak

Izmjene i dopune preporuka za dijagnostiku i liječenje incidentaloma nadbubrežne žlijezde temelje se na istovjetnim smjernicama Europskoga endokrinološkog društva donesenim 2016. godine, kao i na dugogodišnjem iskustvu Referentnog centra Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za bolesti nadbubrežne žlijezde u liječenju ovih bolesnika. Smatramo da će navedene preporuke značajno racionalizirati dijagnostičku obradu, smanjiti izloženost bolesnika ioniziranjućem zračenju i smanjiti troškove zdravstvenog zbrinjavanja bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde.

LITERATURA

1. *Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I i sur.* AME position statement on adrenal incidentaloma. Eur J Endocrinol 2011;164: 851–70.

2. *Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH.* Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:2004–15.
3. *Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D i sur.* Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? Eur J Endocrinol 2009;161:513–27.
4. *Young WF Jr.* Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med 2007;356:601–10.
5. *Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY i sur.* The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. Endocr Pract 2009; 15:1–20.
6. *Kaštelan D.* Management of adrenal incidentaloma. Expert Rev Endocrinol Metab 2011;6(6):811–17.
7. *Kaštelan D, Kraljević I, Dušek T i sur.* The clinical course of patients with adrenal incidentaloma: is it time to reconsider the current recommendations? Eur J Endocrinol 2015;173(2): 275–82.
8. *Kaštelan D, Džubur F, Dušek T i sur.* Health-related quality of life and fatigue in patients with adrenal incidentaloma. Endocrine 2011;40(1):84–9.
9. *Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, i sur.* Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol 2016;175:G1–G34.
10. *Kaštelan D, Dušek T, Aganović I i sur.* Dijagnostika i liječenje incidentaloma nadbubrežne žlijezde: preporuke Referentnog centra Ministarstva zdravstva za bolesti nadbubrežne žlijezde. Liječ Vjesn 2010;132:71–5.
11. *Ross NS.* Epidemiology of Cushing's syndrome and subclinical disease. Endocrinol Metab Clin North Am 1994;23: 539–46.
12. *Hamrahian AH, Ioachimescu AG, Remer EM i sur.* Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (Hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:871–77.

Liječ Vjesn 2020;142:189–198
https://doi.org/10.26800/LV-142-7-8-32

Izvorni rad | Original article

Psihičko zdravlje liječnika u Hrvatskoj za vrijeme pandemije COVID-19

Mental health of physicians in Croatia during the COVID-19 pandemic

Dražen Begić[1]✉, Anita Lauri Korajlija[2], Nataša Jokić-Begić[2]

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

Deskriptori
INFEKCIJE KORONAVIRUSOM – epidemiologija, psihologija; PANDEMIJA; LIJEČNICI – psihologija, statistički podatci; MENTALNO ZDRAVLJE; STAV ZDRAVSTVENIH DJELATNIKA; PSIHOLOŠKI STRES – epidemiologija, psihologija; ANKSIOZNOST – epidemiologija, psihologija; POREMEĆAJI SNA – epidemiologija, psihologija; KVALITETA ŽIVOTA; ANKETE I UPITNICI; HRVATSKA – epidemiologija

SAŽETAK. *Cilj istraživanja:* Cilj provedenog istraživanja jest usporedba zdravstvenih briga i ponašanja pripadnika opće populacije i liječnika, kao i indikatora njihovoga mentalnog zdravlja tijekom pandemije COVID-19 u Hrvatskoj. *Ispitanici i metode:* Istraživanje je provedeno u ožujku i travnju 2020. na dva uzorka. Uzorak liječnika sastojao se od 725 sudionika, od kojih su većina žene (71,9%) u dobi između 26 i 81 godine (M=48,3; SD=11,26). U uzorku iz opće populacije sudjelovalo je 780 sudionika, također većinom žene (72,7%); raspon dobi kretao se od 19 do 77 godina (M=40,2; SD=12,27). Sudionici su ispunili Upitnik ponašanja vezanih uz COVID-19, Ljestvicu COVID-19 briga, Ljestvicu briga vezanih uz pandemiju, a kao indikatori mentalnog zdravlja korišteni su CORE-YP i procjena kvalitete života. *Rezultati:* Liječnici, u odnosu na opću populaciju, imaju izraženije brige vezane za COVID-19 i brige vezane za funkcioniranje zdravstvenog sustava. Manje su zabrinuti za vlastito mentalno zdravlje, nisu psihološki uznemireniji niti imaju lošiju kvalitetu života u odnosu na opću populaciju. Međutim, imaju izraženije teškoće sa spavanjem, bili su manje zainteresirani za razgovor o svojim teškoćama, ali su imali dojam adekvatne socijalne podrške i samoefikasnosti. Iako nema razlike između liječnika i opće populacije u općoj razini psihološkog distresa, u objema skupinama ta je razina značajno viša nego u razdoblju prije pandemije. *Zaključci:* Pandemija je izazvala situacijske specifične zabrinutosti kod liječnika, no njihov stupanj opće uznemirenosti i razina procijenjene kvalitete života jednaki su kao i u općoj populaciji. Iako se prema dosadašnjim stranim istraživanjima očekivalo narušeno psihičko zdravlje liječnika u pandemiji, naši rezultati to nisu potvrdili. Jedan je od mogućih razloga povoljna epidemiološka situacija u Hrvatskoj, koja je pokazivala linearni porast oboljelih od COVID-19.

Descriptors
CORONAVIRUS INFECTIONS – epidemiology, psychology; PANDEMICS; PHYSICIANS – psychology, statistics and numerical data; MENTAL HEALTH; ATTITUDE OF HEALTH PERSONNEL; STRESS, PSYCHOLOGICAL – epidemiology, psychology; ANXIETY – epidemiology, psychology; SLEEP WAKE DISORDERS – epidemiology, psychology; QUALITY OF LIFE; SURVEYS AND QUESTIONNAIRES; CROATIA – epidemiology

SUMMARY. *Research aim:* The aim of this research is to compare health concerns and behaviours, as well as mental health indicators, among members of the general population and physicians during the COVID-19 pandemic in Croatia. *Participants and methods:* The research was conducted in March and April of 2020 with two samples. The sample of physicians consisted of 723 participants, most of whom were women (71.9%) aged between 26 and 81 years (M = 48.3; SD = 11.26). The sample from the general population included 780 participants, who were also predominantly women (72.7%) with an age range of 19 to 77 years (M = 40.2; SD = 12.27). All participants completed the COVID-19 Behaviour Questionnaire, the COVID-19 Care Scale and the Pandemic Care Scale. The CORE-YP and quality of life assessment were used as indicators of mental health. *Results:* In comparison to the general population, physicians demonstrate more pronounced concerns about COVID-19 and about the overall function of the health care system. They are less concerned about their own mental health, are not more psychologically distressed, nor do they have a poorer quality of life than the general population. However, physicians indicated more pronounced difficulty sleeping and were less inclined to talk about their difficulties, but had the impression of adequate social support and self-efficacy. Although there is no difference between physicians and the general population in terms of general levels of psychological distress, distress is significantly higher in both groups than during the period prior to the pandemic. *Conclusions:* While the pandemic has caused situation specific concerns among physicians, the degree of general anxiety and level of estimated quality of life are the same as that observed in the general population. Although the results from international research to date would lead one to expect that mental health among physicians during the pandemic would deteriorate, this was not confirmed by our results. One of the possible reasons for this finding is the favourable epidemiological situation in Croatia, which exhibited a linear increase in COVID-19 cases over the pandemic period.

Od pojave SARS-CoV-2 virusa te njegova iznimno brzog širenja na globalnoj razini, stručna i znanstvena javnost bile su usmjerene na istraživanje bolesti koju virus uzrokuje – COVID-19: njezinih kliničkih obilježja, prevencije i tretmana. Odgovora na mnoga pita-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Dražen Begić, https://orcid.org/0000-0001-5852-2053
Klinika za psihijatriju i psihološku medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; e-pošta: drazen.begic@mef.hr

Primljeno 28. svibnja 2020., prihvaćeno 7. srpnja 2020.

nja još nema (koliko je virus virulentan, zašto su tako velike razlike u smrtnosti u različitim zemljama, znači li preboljela bolest i stvaranje imuniteta, koliko ljudi je preboljelo bolest, a da to ne znaju). Ono što je jasno jest da je najveći problem nedostatak cjepiva i specifičnih lijekova. Međutim, vrlo je brzo postalo jasno i nešto drugo – posljedice ove pandemije bit će brojne, dugotrajne i obuhvatit će puno šire područje, a ne samo tjelesno zdravlje.

Borba protiv pandemije COVID-19 nije se vodila samo u bolnicama i laboratorijima. Većina je zemalja, u borbi protiv širenja virusa i zbog želje da se krivulja rasta infekcije što dulje drži ravnom kako bi se smanjilo opterećenje zdravstvenog sustava, uvela mjere koje su uključivale fizičko distanciranje i izolaciju. U nekim zemljama uvedene su potpune ili djelomične karantene. Sve te mjere imale su značajan utjecaj na svakodnevni život te još uvijek nemjerljive ekonomske posljedice.[1] Međutim, točni epidemiološki podatci, kao što su postotak oboljelih, postotak hospitaliziranih i umrlih među oboljelima nisu još sasvim poznati, a procjene koje se daju na temelju dostupnih, ograničenih podataka stvaraju iznimnu neizvjesnost.[2,3]

I dok se još uvijek posljedice pandemije mjere u broju zaraženih i umrlih, zanemarene su posljedice na mentalno zdravlje, koje je općenito važan javnozdravstveni indikator zdravlja. Uvedene mjere borbe protiv pandemije mogu imati negativan utjecaj na tjelesno i mentalno zdravlje opće populacije, obiteljske odnose te dostupnu socijalnu i emocionalnu podršku.[4] Iako je Svjetska zdravstvena organizacija naglasila važnost uvažavanja i mentalnog zdravlja u situaciji pandemije COVID-19, još uvijek je snažan odgovor usmjeren na te probleme u većini zemalja izostao.[5] Podatci dostupni iz prethodnih pandemija pokazuju da ovakve razine neizvjesnosti i nepredvidivosti, vezane uz simptome bolesti, način prenošenja virusa, brzi prijenos virusa te nepripremljenost zdravstvenog sustava, rezultiraju povećanjem straha, anksioznosti te stigmatizacijom i diskriminacijom oboljelih kod svih – od opće populacije, preko pripadnika ranjivih skupina do zdravstvenih djelatnika.[6]

Podatci iz znanstvene literature, iako se polako pojavljuju, još uvijek su rijetki. Ti rezultati pokazuju da neizvjesnost, strah, anksioznost pa čak i panika povezana s pandemijom utječu ne samo na trenutačne emocionalne reakcije, već i na pogoršanje postojećih psihičkih smetnji.[7,8] Psihičke smetnje javljaju se i kod pojedinaca koji nemaju povijest psihičke bolesti, kao i kod onih koji brinu o oboljelima ili su sami oboljeli.[9,10] Podatci pokazuju da pojedinci koji su bili u izolaciji i karanteni izvještavaju o povećanim razinama uznemirenosti, anksioznosti, ljutnje i simptoma posttraumatskog stresnog poremećaja.[11] Uznemirenost i anksioznost javljaju se i kod pojedinaca koji ne predstavljaju rizičnu skupinu za ozbiljnije posljedice bolesti, upravo zbog velikog broja nepoznanica koje ova bolest još uvijek ima. Znanje i stavovi prema bolesti predviđaju stupanj prihvaćanja propisanih mjera sprječavanja virusa, ali strah od bolesti može izazvati i diskriminaciju prema oboljelima.[12]

Pandemija COVID-19 predstavlja poseban izazov za zdravlje različitih profesionalaca.[13] Zaposlenici u mnogim granama gospodarstva, policije, javnih službi pod posebnim su rizikom od zaraze virusom. Među njima su i zdravstveni djelatnici, koji se uz to smatraju i posebno ranjivom skupinom za razvoj psihičkih smetnji.[14] Podatci prikupljeni tijekom pandemije virusa koji je uzrokovao teški akutni respiratorni sindrom (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome*, SARS) 2003. godine pokazuju da je velik postotak zdravstvenih djelatnika razvio psihičke smetnje, posebno anksiozne, i da su bili pod pojačanim stresom.[15–17] Čimbenici rizika bili su karantena, socijalna izolacija, liječenje oboljelih kolega, strah od zaraze, stres na poslu, doživljaj stigme i brige za dobrobit obitelji. Slični podatci dobiveni su i kod zdravstvenih djelatnika u Irskoj tijekom epidemije gripe, gdje je dodatno naglašeno kako je strah za djecu i partnere, povezan s procjenom povećane vjerojatnosti da će oni oboljeti, stvorio začarani krug pojačane anksioznosti.[18]

Brojni su izvori stresa kojima su zdravstveni djelatnici bili izloženi tijekom pandemije – preopterećenost poslom, tjelesna i psihička iscrpljenost, nesanica, strah da se ne zaraze ili prenesu virus svojim bližnjima, nedostatak zaštitne opreme, nesigurnost u trajanje pandemije.[19,20] I liječnici koji nisu u izravnom kontaktu s oboljelima od COVID-19 pod povećanim su stresom.[21] Naime, tijekom pandemije uobičajeni postupci liječenja i redoviti pregledi ili su otkazani ili odgođeni, što je moglo dovesti do pogoršanja stanja kod nekih pacijenata i loših zdravstvenih ishoda. Takvi scenariji mogu kod liječnika izazivati cijeli niz neugodnih emocija – ljutnju, osjećaj bespomoćnosti, osjećaj odgovornosti.[21] Zbog manjka zdravstvenog osoblja dio liječnika bio je u situaciji da rade preglede i tretmane izvan svojih područja specijalizacije ili su morali raditi više od uobičajenoga radnog vremena. Također, zbog zabrinutosti za svoje pacijente, liječnici koji su već pod povećanim rizikom, ali sada i zbog zabrinutosti za vlastito zdravlje i zdravlje svoje obitelji, izloženi su sekundarnoj traumatizaciji.[10]

Dosadašnji rezultati pokazuju da su zdravstveni djelatnici koji su brinuli o oboljelima od bolesti COVID-19 razvili izraženije simptome depresije, anksioznosti, uznemirenosti i nesanice u odnosu na one koji nisu bili izravno uključeni u liječenje oboljelih.[20,22–24] Tako je utvrđeno da su medicinske sestre razvile simptome psihičke iscrpljenosti i sagorijevanja.[25] Jedno je istraživanje pokazalo da je sekundarna

traumatizacija prisutna kod zdravstvenih djelatnika koji ne rade u izravnom kontaktu s oboljelima i kod pripadnika opće populacije.[26] Pretpostavlja se da su zaštitni čimbenici za razvoj sekundarne traumatizacije kod zdravstvenih djelatnika direktno uključenih u rad s oboljelima bolja informiranost, dostupnost adekvatnije opreme i bolji izvori podrške te osjećaj da su korisni. Očekuje se i porast stope samoubojstava među liječnicima.[27] U nekim zemljama već postoje i podatci o samoubojstvima liječnika.[28]

Kvalitativni podatci otkrivaju osam izvora anksioznosti i briga među zdravstvenim djelatnicima: 1) dostupnost zaštitne opreme, 2) izloženost virusu na poslu i prenošenje na obitelj, 3) strah da će, ako se zaraze, bolest prenijeti i na svoje pacijente, 4) nesigurnost u podršku organizacije njima i članovima njihove obitelji ako se zaraze, 5) dostupnost brige o djeci dok su na poslu i rade prekovremeno, 6) doživljaj da ne predstavljaju podršku svojoj obitelji i prijateljima zbog preopterećenosti poslom i prekovremenim radom, 7) osjećaj vlastite nekompetencije ako ih premjeste na drugo radno mjesto i 8) nedostupnost najnovijih informacija i podataka.[23]

Unatoč prisutnim psihičkim smetnjama, zdravstveni djelatnici često ne traže sustavnu pomoć za mentalno zdravlje ili im nije dostupna.[29] Zdravstveni djelatnici često ističu da se oslanjaju na vlastite resurse i snage i ne traže psihološku pomoć.[23] Upravo to može biti štetno u ovako ekstremnim i neizvjesnim situacijama.

Međutim, unatoč dostupnim podatcima, rezultati istraživanja još uvijek su nedostatni da bi se razvile jasne javnozdravstvene strategije skrbi za mentalno zdravlje u situaciji za vrijeme i nakon pandemije.[4] Većina je trenutačno dostupnih podataka iz Kine, a nedostaju lokalna istraživanja mentalnog zdravlja populacije, zdravstvenog osoblja i oboljelih. Kako je zbog različitih politika sprječavanja širenja bolesti opterećenost zdravstvenog sustava oboljelima i teško oboljelima bila različita u raznim zemljama (npr. Italija i Španjolska u odnosu na Njemačku i Hrvatsku), važno je u obzir uzeti te lokalne specifičnosti u razmatranju posljedica na mentalno zdravlje. U Hrvatskoj je prijenos bolesti počeo nakon što je u Italiji situacija bila već prilično ozbiljna. Kako bi se spriječio scenarij talijanskog zdravstva, mjere fizičke distance i djelomičnog „*lockdowna*" uvedene su prilično rano, što je dalo zdravstvenom sustavu vremena da se pripremi za crni scenarij eksponencijalnog širenja bolesti i velikog broja teško oboljelih. Zdravstveni sustav, osim za oboljele od COVID-19, bio je dostupan samo najugroženijima, a sve ostale redovite zdravstvene usluge bile su odgođene. Sve je to dovelo do vrlo različitog iskustva liječnika u Hrvatskoj u odnosu na iskustva liječnika npr. u Italiji ili Kini. Međutim, dio izvora stresa koje je globalna pandemija nosila jest univerzalan (strah od zaraze, izolacija, manjak zaštitne opreme, ekonomske brige, širenje virusa među zdravstvenim djelatnicima…). Situaciju u Hrvatskoj označavala je težnja izbjegavanja „crnog scenarija" iz Italije i Španjolske, što je stvaralo atmosferu anticipatorne opasnosti koja je podizala tjeskobu. Postavlja se pitanje jesu li učinci pandemije na mentalno zdravlje zdravstvenih djelatnika u Hrvatskoj jednaki kao i u zemljama koje su bile ugroženije pandemijom. Ovo istraživanje usmjereno je na usporedbu zdravstvenih briga i ponašanja pripadnika opće populacije i liječnika te indikatora mentalnog zdravlja tijekom pandemije COVID-19 u Hrvatskoj.

Očekivali smo da će zdravstveni djelatnici imati izraženije zdravstvene brige i ponašanja u odnosu na pripadnike opće populacije zbog veće vjerojatnosti kontakta s virusom te da će zbog posebnih zahtjeva posla tijekom pandemije imati nižu kvalitetu života i više simptoma uznemirenosti od pripadnika opće populacije.

Dodatno, očekivali smo da će liječnici koji su bili uključeni u liječenje oboljelih od COVID-19 imati viši distres i nižu kvalitetu života.

Metoda

Sudionici

Analize provedene u ovom istraživanju temelje se na podatcima iz dvaju uzoraka.

Liječnici

Uzorak liječnika sastojao se od *N*=725 sudionika, od kojih su većina bila žene (71,9%) u dobi između 26 i 81 godine (*M*=48,3; *SD*=11,26). U uzorku je 17,5% specijalizanata, ostalo su specijalisti. U uzorku je bilo 37,4% liječnika internističkih specijalizacija; 22,8% psihijatara; 14,2% liječnika kirurških specijalizacija; 8,3% liječnika obiteljske medicine; 5,7% anesteziologa; 2,3% infektologa i epidemiologa; 1,9% liječnika hitne medicine te 7,4% liječnika drugih specijalizacija (npr. citologa, patologa, farmakologa).

Uzorak iz opće populacije

U ovom uzroku, *N*=966 sudionika je bilo iz opće populacije. Među njima, *N*=186 je navelo da su stručnjaci iz područja medicine, farmacije, stomatologije i psihologije pa njihovi podatci nisu korišteni u ovom istraživanju. Konačan uzorak sastoji se od =780 sudionika, od kojih su većinom žene (72,7%); raspon dobi kretao se od 19 do 77 godina (*M*=40,2; *SD*=12,27).

U tablici 1 prikazani su ostali demografski podatci o sudionicima. U tablici 1 prikazan je broj sudionika koji je odgovorio na pojedino pitanje. Jedino pitanje na kojem je nešto značajnije odstupanje jest broj djece, no ta varijabla nije uzeta u daljnje obrade.

Tablica 1. Demografske karakteristike uzorka iz opće populacije i liječnika
Table 1. Demographic characteristics of the physicians and sample from general population

Varijable / Variables	Liječnici / Physicians		Opća populacija / General population	
	M (SD)	N (%)	M (SD)	N (%)
Dob / Age				
Muškarci/Men	47,9 (11,35)	203 (28,1)	42,1 (12,17)	213 (27,3)
Žene/Women	48,4 (11,23)	520 (71,9)	39,5 (12,25)	567 (72,7)
Ukupno/Total	48,3 (11,26)	723	40,2 (12,28)	780
Obrazovanje / Education				
OŠ/Primary school degree				6 (0,8)
SSS/High school degree				226 (29,0)
VSS/Bachelors or Graduate degree		460 (63,4)		506 (64,8)
mr. sc. ili dr. sc./Postgraduate degree		265 (36,6)		42 (5,4)
Ukupno/Total		725		780
Djeca / Children				
Da/Yes		524 (72,3)		394 (50,5)
Ne/No		201 (27,7)		386 (49,5)
Ukupno/Total		725		780
Broj djece / Number of children				
Jedno/One		147 (34,6)		133 (37,7)
Dvoje/Two		212 (50,1)		181 (51,3)
Troje i više/Three or more		66 (15,3)		39 (11,0)
Ukupno/Total		425		353
Kronična oboljenja / Chronic health condition				
Da/Yes		231 (32,4)		149 (19,1)
Ne/No		483 (67,6)		631 (80,9)
Ukupno/Total		714		780
Cijepljeni protiv sezonske gripe / Seasonal flu shot				
Da/Yes		324 (45,4)		93 (12,0)
Ne/No		390 (54,6)		684 (88,0)
Ukupno/Total		714		777

* U nekim je kategorijama manje odgovora nego što je ukupan broj sudionika, jer neki sudionici nisu odgovorili na sva pitanja. / In some categories there are less answers than total number of participant sin each sample, because some participants skipped some questions.

Postupak

Istraživanje je provedeno *online* na dvama nezavisnim uzorcima tijekom ožujka i travnja 2020. godine.

Uzorak iz opće populacije prikupljen je metodom snježne grude, na takav način da je poziv za sudjelovanje u istraživanju koji je sadržavao i poveznicu na upitnik na platformi *Survey Monkey* postavljen na društvene mreže uz molbu da se poziv širi i dijeli dalje.

Uzorak liječnika prikupljen je na takav način da je poziv na sudjelovanje u istraživanju koji je sadržavao i poveznicu na upitnik na platformi *Survey Monkey* poslan predsjednicima stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora, s molbom da ga proslijede svome članstvu.

Istraživanje je dobilo suglasnost Etičkog povjerenstva Odsjeka za psihologiju Filozofskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Instrumenti

U oba uzorka prikupljeni su podatci o brigama vezanim uz pandemiju COVID-19, ponašanjima povezanim uz sprječavanje širenja bolesti te indikatorima mentalnog zdravlja.

Upitnik ponašanja vezanih uz COVID-19 (*The COVID-19 Safety Behaviour Checklist*, CSBC)[30] sastoji se od 11 čestica i napravljen je po uzoru na Listu označavanja ponašanja vezanih uz ebolu.[31] Upitnik ispituje u kojoj mjeri sudionici koriste ponašanja koja su usmjerena na sprječavanje širenja COVID-19 (npr. pranje ruku, izbjegavanje izlazaka iz kuće, dezinfekcija ruku). Zadatak sudionika je da procijeni u kojoj mjeri opisana ponašanja primjenjuju u svakodnevnom životu na ljestvici od pet stupnjeva (od 1 – uopće ne, do 5 – u potpunosti). Teoretski totalni raspon rezultata kreće se od 11 do 55. *Cronbach's alpha* koeficijent

pouzdanosti su α = .77 za liječnike i α = .74 za uzorak iz opće populacije. Ljestvica je dostupna kod autora istraživanja.

Kako bismo ispitali zdravstvene brige sudionika vezane uz COVID-19 korištena je ljestvica briga s devet čestica Ljestvica COVID-19 briga (*COVID-19 Anxiety Scale*, CAS) napravljena po uzoru na Ljestvicu briga o svinjskoj gripi.[32] Ta ljestvica mjeri brige sudionika o širenju SARS-CoV-2 virusa, vjerojatnosti da se zaraze (oni sami, stariji i mlađi članovi obitelji, netko od poznanika), ozbiljnost bolesti, brige za ugroženost mentalnog zdravlja (vlastitog i drugih) te procjenu radi li se o virusu opasnijem od virusa gripe. Kod liječnika korištena je još jedna čestica vezana uz brige – da će oni, zbog specifičnosti svoga posla, prenijeti virus svojim bližnjima. Zadatak sudionika bio je procijeniti koliko se svaka od navedenih čestica odnosi na njih na skali od pet stupnjeva (od 1 – uopće ne, do 5 – u potpunosti). Ukupni rezultat prikazan je kao prosječni rezultat ljestvice (raspon od 1 do 5). *Cronbach's alpha* koeficijent za uzorak liječnika bio je α = .78, a za uzorak iz opće populacije α = .75. Ljestvica je dostupna kod autora istraživanja.

Ljestvica briga vezanih uz posljedice pandemije, koju su autori konstruirali za potrebe ovog istraživanja, sastoji se od osam čestica vezanih uz ekonomske brige (3 čestice – situacija u Hrvatskoj, vlastiti ekonomski status i ekonomski status bližnjih), brige vezane uz odnose (3 čestice – obiteljske, partnerske i prijateljske) te građanske brige (2 čestice – brige za obrazovanje i građanske slobode). U uzorku liječnika korištene su još dvije čestice vezane uz brige o zdravstvenom sustavu i kvaliteti zdravstvene usluge tijekom pandemije. Za svaku vrstu briga izračunat je prosječni rezultat podljestvice (raspon od 1 do 5). *Cronbach's alpha* koeficijent ljestvice za uzorak liječnika bio je α = .77, a za uzorak iz opće populacije α = .75. Ljestvica je dostupna kod autora istraživanja.

Kao mjeru općeg distresa koristili smo kratku verziju Upitnika za ispitivanje općih psihopatoloških teškoća (*Clinical Outcome in Routine Evaluation-YP*, CORE-YP)[33] koji sadrži 10 čestica na kojima sudionici procjenjuju koliko su se često osjećali na opisani način protekli tjedan (0 – nikada, 1 – vrlo rijetko, 2 – ponekad, 3 – često, 4 – gotovo uvijek). Čestice se odnose na subjektivnu dobrobit, probleme / simptome, svakodnevno funkcioniranje te rizična ponašanja. Ukupni se rezultat prikazuje kao ukupni prosječni rezultat (ukupni rezultat podijeljen s brojem čestica koje čine ljestvicu ili dimenziju). *Cronbach's alpha* koeficijent ljestvice za uzorak liječnika bio je α = .79, a za uzorak iz opće populacije α = .87.

Zadovoljstvo životom izmjereno je jednom česticom „*Koliko ste sveukupno zadovoljni svojim životom?*" ljestvicom za procjenu od 0 – u potpunosti nezadovoljan/a, do 10 – u potpunosti zadovoljan/a.[34]

Za procjenu **optimizma** u vezi bliske budućnosti korištena je jedna čestica „*U pogledu bliske budućnosti sam…*" (od 0 – u potpunosti pesimističan, do 10 – u potpunosti optimističan).

Prikupljeni su osnovni sociodemografski podatci (spol, dob, roditeljski i partnerski status, razina obrazovanja), podatci o zdravstvenom statusu (imaju li kroničnu bolest i jesu li cijepljeni protiv gripe). Kod liječnika su prikupljeni i podatci o iskustvu i liječenju COVID-19 te očekuju li da će biti uključeni u liječenje COVID-19 i na koji način (izvan ili u okviru svoje specijalizacije).

Statistička obrada

Za statističku obradu korišten je paket IBM SPSS *Statistics for Windows*, verzija 26.0.

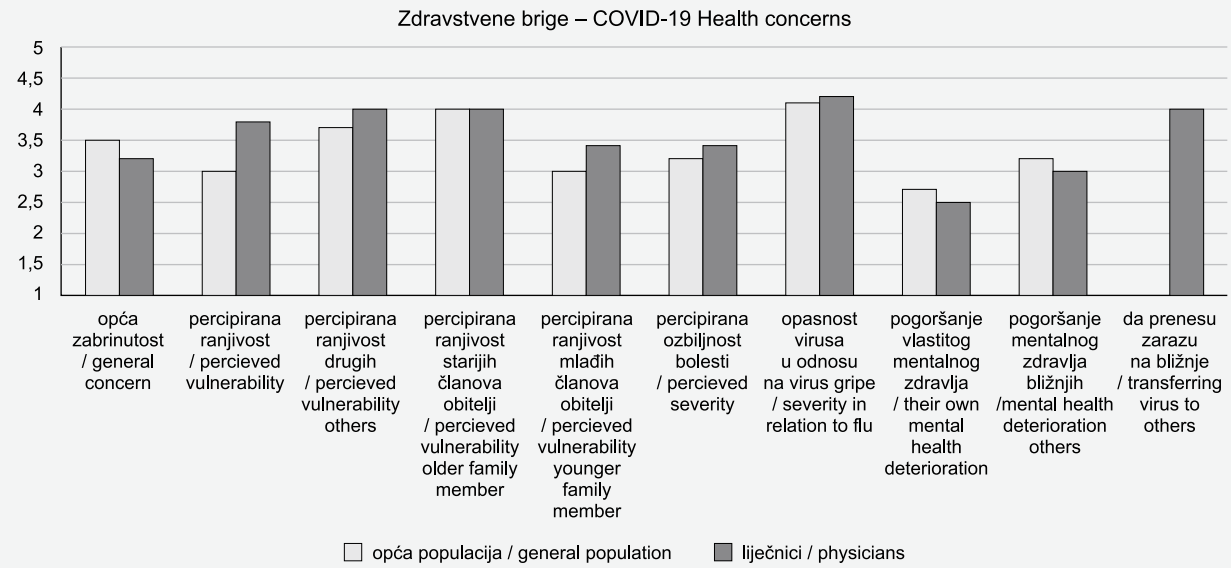
Deskriptivni podatci prikazani su preko aritmetičkih sredina i standardnih devijacija. Statističke hipoteze testirane su t-testom. Prije provedbi analiza procijenili smo primjerenost podataka za t-test, normalnost raspodjela i homogenost varijanci i svi dobiveni parametri ukazuju na prikladnost podataka.[35] Razlike između podataka opće populacije prije pandemije i naša dva uzorka provjerene su t-testom s jednim uzorkom. Za značajnost dobivenih razlika korišten je kriterij od 5% značajnosti, osim kada su rađene višestruke usporedbe pa je primijenjena Bonferronijeva korekcija (tada je za usporedbe zdravstvenih briga kriterij značajnosti bio 0,6%, a za usporedbu rezultata na česticama CORE-YP 0,5%).

Rezultati

Zanimale su nas razlike u izraženosti zdravstvenih briga vezanih za COVID-19 između liječnika i sudionika iz opće populacije. Te su razlike prikazane na Slici 1.

Rezultati pokazuju da su kod liječnika izraženije gotove sve zdravstvene brige ($t_{vlastitazaraza}$ = 16,94; p < 0,001; $t_{zarazapoznatih}$ = 8,12; p < 0,001; $t_{mlađi}$ = 4,45; p < 0,001; $t_{ozbiljnost}$ = 3,49; p < 0,001) osim opće zabrinutosti (t = 5,05; p < 0,001) i brige za vlastito mentalno zdravlje, koje su kod njih niže (t = 1,96; p < 0,004). Brige oko toga je li ovaj virus opasniji od virusa gripe (t = 2,67; p > 0,03), obolijevanja starijih članova obitelji (t = 0,67; p > 0,05) i mentalnog zdravlja bližnjih (t = 1,67; p < 0,09) ne razlikuju se značajno. U tablici 2. prikazane su razlike u brigama vezanim uz posljedice pandemije, ponašanjima i indikatorima mentalnog zdravlja između liječnika i opće populacije.

Rezultati u Tablici 2 pokazuju da liječnici imaju izraženije zdravstvene brige te koriste više ponašanja usmjerena na smanjenje širenja COVID-19, dok sudionici iz opće populacije imaju izraženije ekonomske brige. Što se mentalnog zdravlja tiče, liječnici su optimističniji oko bliske budućnosti.



Slika 1. Razlika između opće populacije i liječnika u izraženosti pojedinih zdravstvenih briga

Figure 1. Differences between general population and physicians in COVID-19 health concerns

Tablica 2. Razlike u brigama vezanim uz posljedice pandemije i ponašanjima te indikatorima mentalnog zdravlja između liječnika i opće populacije

Table 2. Differences in other COVID-19 related concerns, safety behaviours and mental health indicators between physicians and general population

	Liječnici / Physicians		Opća populacija / General population		*TR*	*t*	*p*	*d*
	M	SD	M	SD				
COVID-19 brige / COVID-19 concerns	3,5	0,64	3,4	0,66	1–5	3,86	0,001	0,15
Ekonomske brige / Economical concerns	4,1	0,75	4,2	0,76	1–5	2,39	0,02	0,13
Brige o odnosima / Social relation concerns	2,1	1,12	2,0	1,10	1–5	1,12	0,265	
Brige – građanske / Public concerns	3,3	1,10	3,3	1,12	1–5	0,20	0,841	
Brige – zdravstveni sustav / Health care system concerns	4,0	0,95			1–5			
COVID-19 sigurnosna ponašanja / COVID-19 safety behaviors	44,0	6,30	41,7	6,28	11–55	6,88	0,001	0,37
Distres (CORE-YP) / Distress (CORE-YP)	1,3	0,66	1,2	0,67	0–4	1,34	0,163	
Kvaliteta života / Quality of life	7,7	1,81	7,7	1,94	0–10	0,13	0,897	
Optimizam / Optimism	6,3	2,09	5,3	2,37	0–10	8,26	0,001	0,45

Legenda: M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; TR – totalni raspon; t – t vrijednost; p – statistička značajnost; d – Cohenov d
Note: M – mean; SD – standard deviation; TR – total range; t – t-value; p – p-value, d – Cohen d

Zanimalo nas je razlikuju li se liječnici i sudionici iz opće populacije u izraženosti pojedinih simptoma opće uznemirenosti. Rezultati u Tablici 3 pokazuju da liječnici imaju više problema sa spavanjem i imaju izraženiji osjećaj da im nije do razgovora, no osjećaju da imaju koga pitati za pomoć. U općoj populaciji izraženije su bile suicidalne misli nego kod liječnika. Usporedili smo vrijednost na CORE-YP u odnosu na podatke koji se dobivaju praćenjem raspoloženja populacije u akciji Hrvatske psihološke komore, gdje je prosječan rezultat dobiven na više od 10.000 sudionika 11,9.[36] Rezultati pokazuju da je, u usporedbi s podatcima iz opće populacije prije pandemije COVID-19, prosječni rezultat sada viši kod liječnika (razlika u prosječnim vrijednostima = 0,1; t = 3,79, p < 0,001; CFI 95% 0,05 to 0,15) i kod sudionika iz opće populacije (razlika u prosječnim vrijednostima = 0,06; t = 2,49, p < 0,05; CFI 95% 0,01 to 0,09).

Tablica 3. Razlike u izraženosti pojedinih simptoma između liječnika i opće populacije
Table 3. Differences in distress symptoms between physicians and general population

	Liječnici Physicians		Opća populacija General population		*t*	*p*	*d*
	M	*SD*	*M*	*SD*			
Osjećao sam da mi nije do razgovora / I haven't felt like talking to anyone	1,6	1,02	1,4	0,99	3,73	0,001	0,20
Padalo mi je na pamet da si naudim / I've thought of hurting myself	0,1	0,32	0,2	0,56	3,93	0,001	0,22
Osjećao sam da imam koga pitati za pomoć / There's been someone I felt able to ask for help	1,2	1,20	1,0	1,13	3,60	0,001	0,17
Imao sam problema sa spavanjem / It's been hard to go to sleep or stay asleep	1,5	1,13	1,2	1,13	4,08	0,001	0,27

Legenda: M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; t – t vrijednost; p – statistička značajnost; d – Cohenov d
Note: M – mean; SD – standard deviation; t – t-value; p – p-value, d – Cohen d

Tablica 4. Razlike u zdravstvenim brigama i ponašanjima te indikatorima mentalnog zdravlja između liječnika s različitom količinom iskustva u liječenju COVID-19 te različitim očekivanjima u vezi vlastite uključenosti u liječenje COVID-19
Table 4. Differences in COVID-19 health concerns, safety behaviours and mental health indicators between physicians with different experiences in treatment of COVID-19 patients and with different expectations of their future involvement in COVID-19 treatment

	Aktivno uključeni u liječenje / Involved in COVID-19 treatment			Vjeruju da će biti uključeni u liječenje izvan područja svoje specijalizacije / Believe they will be involved in treatment outside of their area of specialization			
	Da / Yes (N=115)	Ne / No (N=593)	*t* (*p*)	Da Yes (N=315)	Ne No (N=393)	*t* (*p*)	d
	M (SD)	M (SD)		M (SD)	M (SD)		
COVID-19 brige / COVID-19 concerns	3,5 (0,68)	3,5 (0,64)	0,27 (0,786)	3,6 (0,64)	3,4 (0,64)	3,27 (0,001)	0,31
COVID-19 ponašanja / COVID-19 safety behaviors	43,7 (6,67)	44,14 (6,24)	0,62 (0,538)	44,1 (6,11)	44, 0 (6,47)	0,20 (0,845)	
CORE-YP	1,3 (0,62)	1,3 (0,66)	0,34 (0,735)	1,4 (0,65)	1,2 (0,66)	3,56 (0,001)	0,30
Kvaliteta života / Quality of life	7,7 (1,88)	7,7 (1,81)	0,02 (0,987)	7,6 (1,78)	7,7 (1,83)	0,81 (0,418)	
Optimizam / Optimism	6,2 (2,26)	6,4 (2,10)	0,78 (0,434)	6,1 (2,18)	6,5 (2,00)	2,66 (0,008)	0,19

Legenda: M – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; t – t vrijednost; p – statistička značajnost; d – Cohenov d
Note: M – mean; SD – standard deviation; t – t-value; p – p-value, d – Cohen d

Ispitali smo razlikuju li se u zdravstvenim brigama, ponašanjima te indikatorima mentalnog zdravlja liječnici koji su imali iskustva u liječenju COVID-19 bolesnika od onih koji nisu, kao i oni koji vjeruju da će biti uključeni u liječenje u okviru svoje specijalizacije od onih koji vjeruju da će to biti izvan stručnosti njihove specijalizacije (Tablica 4). Rezultati pokazuju da se liječnici koji su do sada bili uključeni u liječenje oboljelih od COVID-19 ne razlikuju od kolega koji nisu imali ta iskustva na ispitivanim mjerama. No, liječnici koji misle da će biti uključeni u liječenje COVID-19, ali izvan svoje specijalizacije, imaju veće zdravstvene brige vezane uz COVID-19, više razine distresa te su manje optimistični u pogledu bliske budućnosti.

Rasprava

Podatci iz dosadašnjih istraživanja, provedenih većinom u Kini i Švedskoj, zemljama s lošijom epide-

miološkom situacijom nego što je situacija u Hrvatskoj, pokazuju da su zdravstveni djelatnici izloženi visokim razinama stresa tijekom pandemije COVID-19 i predstavljaju rizičnu skupinu za ugroženo mentalno zdravlje.[14,24] Ti se rezultati objašnjavaju većim radnim opterećenjem, radom s teškim pacijentima, velikim brojem smrti, nedostatkom medicinske opreme i potrebom za donošenjem teških moralnih odluka, a sve su to izvori stresa koji su bili prisutni u zemljama u kojima je opterećenje zdravstvenog sustava bilo veliko.[19,20] No, jedan dio izvora stresa odnosio se na zabrinutost oko virusa i relativno nepoznate bolesti koju izaziva, a koje možemo smatrati univerzalnima, bez obzira na lokalnu epidemiološku situaciju. Rezultati ovog istraživanja potvrđuju da su zdravstvene brige vrlo visoke kod liječnika, poglavito brige da se radi o virusu koji je opasniji od virusa gripe te brige oko zaraze starijih članova obitelji i nekoga koga poznaju. Liječnici su zabrinuti i oko ozbiljnosti bolesti, opasnosti virusa, mogućnosti vlastite zaraze te širenja bolesti. Brige vezane uz zdravstveni sustav i kvalitetu zdravstvene usluge tijekom pandemije vrlo su izražene i vjerojatno pod utjecajem vrlo neugodnih podataka koji su stizali iz drugih zemalja o preopterećenosti zdravstvenog sustava i liječnika tijekom pandemije.

Međutim, posljedice pandemije nisu samo one vezane za zdravlje i zdravstveni sustav. Rezultati pokazuju da su i kod liječnika i kod pripadnika opće populacije ekonomske brige najizraženije (iako nešto manje kod liječnika). Liječnici su bili najmanje zabrinuti oko obiteljskih odnosa, iako istraživanja pokazuju da pandemije imaju utjecaja i na te odnose.[37]

Očekivali smo da će liječnici imati više smetnji te manju kvalitetu života od pripadnika opće populacije. Međutim, već na razini briga rezultati pokazuju da su manje zabrinuti (odnosno, kad pogledamo skalnu vrijednost možemo reći da su više nezabrinuti) oko vlastitoga mentalnog zdravlja i da su te brige najniže među zdravstvenim brigama. Dodatno, rezultati pokazuju da liječnici nemaju izraženiji opći distres kao ni lošiju kvalitetu života od sudionika iz opće populacije. Unatoč izraženijim brigama, mentalno im zdravlje nije ugroženije. Međutim, iako opći distres nije izraženiji, na razini pojedinačnih simptoma liječnici izvještavaju o više problema sa spavanjem te o izraženijem osjećaju da nemaju volje za razgovorom. Na teškoće sa spavanjem kod liječnika ukazuju i druga istraživanja, a znamo da pojačana anksioznost i brige mogu dovesti do poremećaja spavanja, koji onda posljedično pojačavaju anksioznosti i zabrinutost.[38] Međutim, liječnici imaju i veći osjećaj socijalne podrške i optimizma u pogledu bliske budućnosti. Samoefikasnost u kombinaciji sa socijalnom podrškom dovodi do manjeg osjećaja usamljenosti i izraženijeg optimizma, što sve zajedno poboljšava suočavanje sa stresom kod zdravstvenog osoblja.[39,40] Dosadašnji podatci pokazuju da liječnici nisu skloni traženju pomoći za psihičke smetnje te da vjeruju u vlastite resurse i strategije suočavanja sa stresom.[41] Važno je, međutim, istaknuti da naši podatci pokazuju da su u vrijeme pandemije i sudionici iz opće populacije i liječnici pokazivali više razine distresa u odnosu na podatke prije pandemije. Dakle, tijekom pandemije svima je mentalno zdravlje bilo ugroženo, samo što, za razliku od podataka iz drugih zemalja, liječnicima ukupni distres nije bio veći nego općoj populaciji.

Teorija homeostaze subjektivne kvalitete života Roberta A. Cumminsa[42] nudi hipotezu o postojanju mehanizma za održavanje doživljaja subjektivne kvalitete života na određenoj razini i to na višim pozitivnim vrijednostima (između 60 i 80% ljestvičnog maksimuma). Značajne promjene u životnim uvjetima dovode do privremene promjene u razini kvalitete života, ali tijekom vremena dolazi do povratka razine kvalitete života na onu karakterističnu za pojedinca, dok samo ekstremni unutrašnji ili vanjski čimbenici dovode do trajnog, značajnog smanjenja samoprocjene kvalitete života.[43] Podatci iz našeg istraživanja potvrđuju Cumminsovu teoriju jer se u prosjeku samoprocjena kvalitete života liječnika i opće populacije, unatoč pandemiji, zadržala ili vratila na očekivanu, homeostatsku razinu.

Jedan od ciljeva istraživanja bio je provjeriti i predstavljaju li liječnici koji su direktno uključeni u liječenje oboljelih posebno ranjivu skupinu za ugroženost mentalnog zdravlja, na što ukazuju rezultati istraživanja iz zemalja u kojima je broj oboljelih bio velik.[14] Rezultati našeg istraživanja nisu u skladu s tim nalazima. Naime, liječnici koji su bili uključeni u liječenje nemaju izraženije zdravstvene brige, nisu značajno više promijenili svoja ponašanja te nemaju lošiji niti jedan indikator mentalnog zdravlja koji smo ispitali. Međutim, liječnici koji su očekivali da će u budućnosti biti uključeni u liječenje oboljelih od COVID-19, ali izvan svoje uže specijalnosti, ugroženiji su – imaju izraženije zdravstvene brige, viši distres i niži optimizam od liječnika koji nisu imali takva očekivanja. Preraspodjeli na druga radna mjesta izvan svoje specijalizacije bili su izloženi liječnici u zemljama kao što su Italija, Španjolska i Velika Britanija.[21] Zabrinutost zbog vlastitih nekompetencija u tim situacijama te briga pružaju li u tom trenutku pacijentima najbolju moguću skrb predstavlja značajan izvor stresa i moralnih briga kod liječnika.[44] Naši rezultati pokazuju da već anticipacija takvog scenarija kod liječnika izaziva povišene razine distresa.

Važno je pri generalizaciji dobivenih rezultata uzeti u obzir i metodološka ograničenja provedenog istraživanja. Prije svega, istraživanje je provedeno *online* metodom prikupljanja sudionika, jedino dostupnom tije-

kom pandemije. Glavno ograničenje ove metode jest samoselekcija sudionika, odnosno istraživanju pristupaju oni sudionici koji su posebice zainteresirani za temu istraživanja. Osim toga, poznato je da se na *online* metodu daleko češće odazivaju žene nego muškarci, što je dobiveno i u našem istraživanju. Sve ovo ograničava mogućnost generalizacije podataka.

Zaključci

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je, kad se radi o razmatranjima posljedica pandemije COVID-19 na liječnike, važno uzeti u obzir i epidemiološku situaciju u toj zemlji. Liječnici imaju izraženiji distres u odnosu na podatke prije pandemije, nemaju trenutačno viši distres nego opća populacija, međutim imaju teškoće sa spavanjem i nekim aspektima funkcioniranja. Izražene zdravstvene i ekonomske brige, u kombinaciji s pojačanim zahtjevima na poslu koji će slijediti nakon pandemije, mogu predstavljati povećani rizik za liječnike i taj aspekt brige za mentalno zdravlje ne bismo smjeli zanemariti. Uzimajući u obzir podatke da liječnici nisu skloni tražiti pomoć za vlastite psihičke smetnje, zdravstveni sustav trebao bi osigurati sigurne, povjerljive kanale pomoći koji bi liječnicima bili dostupni izvan njihova neposrednoga radnog okruženja kako se ne bi narušio osjećaj kompetencije. Važan je podatak da je bojazan o premještanju na druge radne zadatke tijekom pandemije glavni izvor stresa liječnicima koji dovodi do narušavanja mentalnog zdravlja. Iz toga se može izvući smjernica za budućnost ako se situacija s pandemijom ponovi – vrlo je važno smanjivati anticipaciju opasnosti te liječnicima jasno dati do znanja da će se pratiti lokalna situacija, da će se zdravstvena služba primjereno organizirati i da se uopće ne moraju dogoditi inozemne uznemirujuće prakse.

Zahvala

Zahvaljujemo prof. dr. sc. Željku Krznariću, predsjedniku Hrvatskoga liječničkog zbora i prof. dr. sc. Marijanu Klarici, dekanu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, na pomoći u uključivanju što većeg broja liječnika u Hrvatskoj u ovo istraživanje.

LITERATURA

1. *Ebrahim SH, Ahmed QA, Gozzer E, Schlagenhauf P, Memish ZA.* Covid-19 and community mitigation strategies in a pandemic. Br Med J 2020; Mar 17:368. https://doi.org/10.1136/bmj.m1066.
2. *Ioannidis JPA.* A fiasco in the making? As the coronavirus pandemic takes hold, we are making decisions without reliable data. STAT. 2020 March 17. Dostupno na: https://www.statnews.com/2020/03/17/a-fias-co-in-the-making-as-the-coronavirus-pandemic-takes-hold-we-aremaking-decisions-without-reliable-data/. Pristupljeno 17. travnja 2020.
3. *Lipsitch M.* We know enough now to act decisively against Covid-19. Social distancing is a good place to start. STAT. 2020, March 18. Dostupno na: https://www.statnews.com/2020/03/18/we-know-enough-now-to-act-decisively-against-covid-19/. Pristupljeno 17. travnja 2020.
4. *Cheung T, Fong TK, Bressington D.* COVID-19 under the SARS Cloud: Mental Health Nursing during the Pandemic in Hong Kong. J Psychiatr Ment Health Nurs 2020; April 20. https://doi.org/10.1111/jpm.12639
5. *Banerjee D.* How COVID-19 is overwhelming our mental health. Nature India. 2020 March 18. Dostupno na: https://doi.org/10.1038/nindia.2020.46. Pristupljeno 18. travnja 2020.
6. *Mak IW, Chu CM, Pan PC, Yiu MG, Chan VL.* Long-term psychiatric morbidities among SARS survivors. Gen Hosp Psychiatr 2009;31:318–26.
7. *Yao H, Chen JH, Xu YF.* Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic. Lancet Psychiatry 2020;7:e21.
8. *Lima CKT, Carvalho PM, Lima IA i sur.* The emotional impact of Coronavirus 2019-nCoV (new Coronavirus disease). Psychiatry Res 2020;287:112915.
9. *Kelvin DJ, Rubino S.* Fear of the novel coronavirus. J Infect Dev Ctries 2020;14(1):1–2. https://doi.org/10.3855/jidc.12496.
10. *Li Z, Ge J, Yang M i sur.* Vicarious traumatization in the general public, members, and non-members of medical teams aiding in COVID-19 control. Brain Behav Immun 2020; Mar 10;S0889-1591(20)30309-3. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.007.
11. *Brooks SK, Webster RK, Smith LE i sur.* The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. Lancet 2020;395(10227):912–20.
12. *Roy D, Tripathy S, Kar SK, Sharma N, Verma SK, Kaushal V.* Study of knowledge, attitude, anxiety & perceived mental healthcare need in Indian population during COVID-19 pandemic. Asian J Psychiatr 2020 Apr 8;51:102083. https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102083
13. *Burdorf A, Porru F, Rugulies R.* The COVID-19 (Coronavirus) pandemic: consequences for occupational health. Scand J Work Environ Health 2020;46(3):229-0. https://doi.org/10.5271/sjweh.3893.
14. *Fiorillo A, Gorwood P.* The consequences of the COVID-19 pandemic on mental health and implications for clinical practice. Eur Psychiatry 2020;63(1): e32,1-2. https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2020.35.
15. *Tam CW, Pang EP, Lam LC, Chiu HF.* Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Hong Kong in 2003: stress and psychological impact among frontline healthcare workers. Psychol Med 2004;34(7):1197–204.
16. *Styra R, Hawryluck L, Robinson S i sur.* Impact on health care workers employed in high-risk areas during the Toronto SARS outbreak. J Psychosom Res 2008;64:177–3.
17. *Rambaldini G, Wilson K, Rath D i sur.* The impact of severe acute respiratory syndrome on medical house staff: a qualitative study. J Gen Intern Med 2005;20:381–5.
18. *McMullan C, Brown GD, O'Sullivan D.* Preparing to respond: Irish nurses' perceptions of preparedness for an influenza pandemic. Int Emerg Nurs 2016;26:3–7.
19. *Santos CF.* Reflections about the impact of the SARS-COV-2/COVID-19 pandemic on mental health. Braz J Psychiatry 2020;42(3):329. http:/dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0981.
20. *Lai J, Ma S, Wang Y i sur.* Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coro-

navirus disease 2019. JAMA Netw Open 2020;3:e203976. https://doi.org/10.1001/jaman etwor kopen.2020.3976.

21. *Willan J, King AJ, Jeffery K, Bienz N.* Challenges for NHS hospitals during covid-19 epidemic Healthcare workers need comprehensive support as every aspect of care is reorganised BMJ 2020; 368: m1117 https://doi.org/10.1136/bmj.m1117.
22. *Xiao H, Zhang Y, Kong D i sur.* The effects of social support on sleep quality of medical staff treating patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in January and February 2020 in China. Med Sci Monit 2020;26:e923549.
23. *Shanafelt T, Ripp J, Trockel M.* Understanding and addressing sources of anxiety among health care professionals during the COVID-19 pandemic. JAMA 2020;323(21):2133-4. https: //doi.org/10.1001/ jama.2020.5893.
24. *Sjöberg A, Pettersson-Strömbäck A, Sahlén K, Lindholm L, Norström F.* The burden of high workload on the health-related quality of life among home care workers in Northern Sweden. Int Arch Occup Envirol Health 2020;93(6):747-764. https://doi.org/10.1007/s00420-020-01530-9.
25. *Wang J, Okoli C, He H i sur.* Factors associated with compassion satisfaction, burnout, and secondary traumatic stress among Chinese nurses in tertiary hospitals: A cross-sectional study. Int J Nurs Stud 2020;102:103472. https://doi.org/ 10.1016/j.ijnur stu.2019.103472.
26. *Tan BY, Chew NW, Lee GK i sur.* Psychological Impact of the COVID-19 Pandemic on Health Care Workers in Singapore. Ann Intern Med 2020. Apr 6;M20-1083. https://doi.org/10. 7326/M20-1083.
27. *Montemurro N.* The emotional impact of COVID-19: From medical staff to common people. Brain Behav Immun 2020; 87:23-24. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.032.
28. *Goyal K, Chauhan P, Chhikara K, Gupta P, Singh MP.* Fear of COVID 2019: First suicidal case in India! Asian J Psychiatry 2020;49:101989. https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.101989.
29. *Xiang YT, Yang Y, Li W i sur.* Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. Lancet Psychiatry 2020;7(3):228–9.
30. *Lauri Korajlija A, Jokić-Begić N.* COVID-19: Concerns and behaviours in Croatia. Br J Health Psychol 2020 May 16: 10. 1111/bjhp.12425. https://doi.org/10.1111/bjhp.12425.
31. *Blakey SM, Reuman L, Jacoby RJ, Abramowitz JS.* Tracing "Fearbola": psychological predictors of anxious responding to the threat of ebola. Cogn Ther Res 2015;39(6):816–5. https:// doi.org/10.1007/s10608-015-9701-9.
32. *Wheaton MG, Abramowitz JS, Berman NC, Fabricant LE, Olatunji BO.* Psychological predictors of anxiety in response to the H1N1 (swine flu) pandemic. Cogn Ther Res 2012;36:210–8 DOI https://doi.org/10.1007/s10608-011-9353-3.
33. *Twigg E, Barkham M, Bewick BM, Mulhern B, Connell J, Cooper M.* The Young Person's CORE: Development of a brief outcome measure for young people. Couns Psychother Res 2009;9:160–8. http://doi.org/10.1080/14733140902979722.
34. *Lauri Korajlija A, Mihaljević I, Jokić-Begić N.* Single-Item Life Satisfaction Measurement. Socijalna psihijatrija 2019;47(4): 449–69.
35. *Kline RB.* Principles and practice of structural equation modeling. New York: Guilford; 2005.
36. http://www.psiholoska-komora.hr/static/documents/Mjerenje_raspolozenja_podaci_2017.pdf
37. *Bradbury-Jones C, Isham L.* The pandemic paradox: the consequences of COVID-19 on domestic violence. J Clin Nurs 2020; 29(13-14):2047-2049. https://doi.org/10.1111/jocn.15296.
38. *Poznanski B, Cornacchio D, Coxe S i sur.* The link between anxiety severity and irritability among anxious youth: Evaluating the mediating role of sleep problems. Child Psychiatry Hum Dev 2018;49:352–9.
39. *Segrin C, Passalacqua SA.* Functions of loneliness, social support, health behaviors, and stress in association with poor health. Health Commun 2010;25:312–22.
40. *Zhu MX, Sa D, Wu YL.* The impact of social support on optimistic Tendency of college students: The mediating effects of sense of coherence and resilience. Psychol Sci 2016;39: 371–6.
41. *Zhang W, Wang K, Yin L i sur.* Mental Health and Psychosocial Problems of Medical Health Workers during the COVID-19 Epidemic in China. Psychother Psychosom 2020;89(4): 242-50. doi: 10.1159/000507639.
42. *Cummins RA.* On the trail of the gold standard for life satisfaction. Soc Indic Res 1995;35:179-200.
43. *Cummins RA.* Personal income and subjective well-being: A review. J Happiness Stud 2000;1:133-58.
44. *Greenberg N, Docherty M, Gnanapragasam S, Wessely S.* Managing mental health challenges faced by healthcare workers during covid-19 pandemic. BMJ 2020;368:m1211. https:// doi.org/10.1136/bmj.m1211.

Liječ Vjesn 2020;142:199–203
https://doi.org/10.26800/LV-142-7-8-33

Izvorni rad | Original article

Vrijednost dodatnoga ultrazvučnog pregleda nakon magnetskom rezonancijom otkrivene sumnjive promjene u dojci

Value of second-look ultrasound of suspicious breast lesion detected on MRI

Lora Grbanović[1], Marko Petrovečki[2], Sanja Baršić Ostojić[2], Vlatko Duspara[2], Maja Prutki[1,2]✉

[1] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[2] Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

Deskriptori
TUMORI DOJKE – dijagnostički slikovni prikaz, patologija; ULTRAZVUK DOJKE; MAGNETSKA REZONANCIJA; BIOPSIJA ŠIROKOM IGLOM; CITOLOŠKA PUNKCIJA POD KONTROLOM ULTRAZVUKA; OSJETLJIVOST I SPECIFIČNOST; RETROSPEKTIVNA ISTRAŽIVANJA

SAŽETAK. *Cilj.* Svrha ovog rada jest utvrditi kliničku vrijednost dodatnoga ultrazvučnog (UZV) pregleda u evaluaciji sumnjivih lezija dojke inicijalno otkrivenih na pregledu magnetskom rezonancijom (MR) u pacijentica s invazivnim karcinomom dojke. *Ispitanici i metode.* Ovo retrospektivno istraživanje provedeno je analizom radioloških nalaza 277 bolesnica s karcinomom dojke kojima je u sklopu preoperativne obrade učinjen pregled MR-om na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. Na pregledu MR-om otkrivene su nove lezije koje su dodatno analizirane na ciljanom, dodatnom UZV pregledu. Učinjena je biopsija širokom iglom ili citološka punkcija UZV-om otkrivenih sumnjivih lezija kako bi se učinila patohistološka, odnosno citološka analiza. Uspoređena je korelacija MR i UZV nalaza s obzirom na tip i veličinu lezije. *Rezultati.* Preoperativnim MR pregledom otkrivene su 33 nove lezije. Dodatnim UZV pregledom verificirano je 25 lezija (75,8%), od kojih je 10 lezija (40,0%) pokazivalo benigne karakteristike. Zbog suspektnih obilježja kod 15 lezija (60,0%) učinjena je patohistološka ili citološka analiza. Među lezijama koje su ultrazvučno verificirane ukupno je otkriveno devet (36,0%) karcinoma i 16 lezija (64,0%) benignih karakteristika. Nije zabilježen niti jedan slučaj karcinoma tijekom dvogodišnjeg praćenja lezija benignih karakteristika. Postotak korelacije UZV i MR nalaza značajno je veći za lezije koje su se na MR-u prikazale kao tvorbe u usporedbi s korelacijom za zone imbibicije ($p<0,05$). Za fokus imbibicije nije zabilježena niti jedna korelacija. Veličina tvorbi i zona imbibicije ne utječe na uspjeh korelacije. *Zaključak.* Sumnjive lezije otkrivene MR-om mogu se analizirati dodatnim UZV pregledom, odnosno postotak korelacije UZV i MR nalaza je visok, pri čemu tvorbe pokazuju viši postotak korelacije od zona imbibicije. Za tvorbe i zone imbibicije veličina nema utjecaja na uspjeh korelacije. Dodatni UZV koristan je dodatak dijagnostičkoj obradi pacijentica s MR-om otkrivenom lezijom u dojci te se njegovom uporabom mogu izbjeći nepotrebne biopsije.

Descriptors
BREAST NEOPLASMS – diagnostic imaging, pathology; ULTRASONOGRAPHY, MAMMARY; MAGNETIC RESONANCE IMAGING; BIOPSY, LARGE-CORE NEEDLE; ENDOSCOPIC ULTRASOUND-GUIDED FINE NEEDLE ASPIRATION; SENSITIVITY AND SPECIFICITY; RETROSPECTIVE STUDIES

SUMMARY. *Aim.* The purpose of this study is to determine the clinical utility of an additional ultrasound examination in the evaluation of suspicious breast lesions detected initially on magnetic resonance imaging (MRI) in the patients with invasive breast cancer. *Patients and Methods.* This retrospective study was conducted by analysing the radiology reports of 277 patients with breast cancer who underwent MRI as a part of the preoperative workup at the University Hospital Centre Zagreb, Department of Radiology. MRI scan detected new lesions were subsequently evaluated by ultrasound examination. Percutaneous biopsy or fine needle aspiration (FNA) was performed on suspicious lesions to obtain pathohistological or cytological confirmation. Correlation of MRI and ultrasound findings was compared with respect to the lesion type and size. *Results.* A total of 33 new lesions were detected on preoperative MRI. Ultrasound correlation was made in 25 lesions (75.8%). Ten lesions (40.0%) had benign characteristics. Fifteen lesions (60.0%) underwent biopsy or FNA. In total, nine lesions (36.0%) were confirmed as malignant and 16 (64.0%) had benign characteristics. There was no recorded case of carcinoma in the group of lesions with benign appearance that were followed up for two years. Correlation rate of MRI and ultrasound findings was significantly higher in mass lesions ($p<0.05$). No correlation was found for foci. The size of other lesions did not affect correlation rate. *Conclusion.* Suspicious lesions detected on MRI can be successfully analysed on additional ultrasound examination. Correlation rate of MRI and ultrasound findings is high, with mass lesions exhibiting a higher percentage of correlation than non-mass lesions. The size of those lesions does not affect correlation rate. Additional ultrasound is useful in diagnostic workup of patients with MRI-detected breast lesion and can reduce the number of unnecessary biopsies.

Karcinom dojke najčešće je dijagnosticirana maligna novotvorina u žena te je njegova incidencija u kontinuiranom porastu. GLOBOCAN (*Global Burden of Cancer Study*) procjenjuje da će u svijetu 2018. godine od karcinoma dojke oboljeti 2,1 milijuna žena, što je

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Maja Prutki, Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; e-pošta: maja.prutki@kbc-zagreb.hr

Primljeno 15. travnja 2019., prihvaćeno 16. prosinca 2019.

26%, odnosno 50% više u usporedbi s procijenjenim incidencijama za 2012. i 2008. godinu.[1–3] Osnovne dijagnostičke metode za otkrivanje karcinoma dojke jesu mamografija i ultrazvuk. Mamografija je metoda izbora za simptomatske pacijentice starije od 35 godina, a koristi se i kao metoda probira na karcinom dojke. Ultrazvuk je prikladna metoda za mlađe pacijentice. Kako bi se mogla postaviti dijagnoza karcinoma dojke, potrebna je patohistološka ili citološka analiza suspektne lezije. Uzorci za analizu mogu se prikupiti iglenom, incizijskom ili ekscizijskom biopsijom i citološkom punkcijom.

Magnetska rezonancija (MR) uz primjenu kontrasta najosjetljivija je slikovna metoda za otkrivanje patologije u dojci koja nalazi sve širu primjenu kao dodatni dijagnostički postupak.[4] MR je korisna metoda u preoperativnoj obradi bolesnica s biopsijom potvrđenim karcinomom dojke radi procjene opsega bolesti i probira kontralateralne dojke. Glavno ograničenje MR-a je nedostatno visoka specifičnost, zbog koje je često potrebna analiza uzorka tkiva kako bi se potvrdila ili isključila dijagnoza. Invazivni dijagnostički postupci koji se koriste za prikupljanje uzoraka tkiva predstavljaju ne samo trošak za zdravstveni sustav, već i izvor stresa za pacijentice te bi ih stoga trebalo izbjeći ako je to moguće. Kako bi se u slučaju nejasnog nalaza novootkrivene lezije na MR-u izbjegle nepotrebne biopsije, u svrhu daljnje karakterizacije lezije korisno je učiniti dodatni, ciljani ultrazvuk (UZV), koji je zbog svoje jednostavnosti i cijene idealna dopunska dijagnostička metoda.

Svrha ovog istraživanja jest procijeniti vrijednost dodatnog UZV pregleda u identifikaciji i karakterizaciji lezija po prvi put otkrivenih na preoperativnom MR pregledu kod bolesnica s biopsijom potvrđenim karcinomom dojke.

Bolesnici i metode

U retrospektivno istraživanje uključeno je 620 bolesnica s dijagnosticiranim karcinomom dojke na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb u razdoblju između 1. siječnja 2014. i 31. prosinca 2017. godine. Dijagnoza karcinoma dojke postavljena je patohistološkom analizom uzoraka dobivenih biopsijom širokom iglom. Dob bolesnica bila je u rasponu od 28 do 80 godina (medijan 65 godina). Preoperativni MR pregled u sklopu daljnje obrade učinjen je kod 277 (44,7%) bolesnica radi procjene veličine tumora ili u slučaju sumnje na postojanje multicentričnosti / multifokalnosti tumorskog procesa. Temeljem nalaza MR pregleda dodatni, ciljani UZV pregled preporučen je kod 25 (9,1%) bolesnica s 33 (11,9%) opisane sumnjive tvorbe / zone patološke imbibicije. Ovisno o nalazu UZV-a, učinjena je dodatna obrada: biopsija širokom iglom pod UZV kontrolom (n=13) ili citološka punkcija pod UZV kontrolom (n=2).

Svi pregledi rađeni su na MR uređaju jakosti 1,5 T (Avanto, Siemens) s primjenom zavojnica za dojke. Pacijentice su pri snimanju bile postavljene u potrbušni položaj s fiksiranim dojkama u zavojnici. Protokol snimanja sastojao se od sljedećih sekvenci: transverzalna TIRM (prema engl. *Turbo Inversion Recovery Magnitude*) mjerena snimka (Repetition Time (TR)= 5600,0; Echo Time (TE)=59,0; propusnost 252, 0; matriks 1,0 x 0,7 x 1,0; debljina sloja=4,0; interval=0,8 mm; veličina vidnog polja – FOV (prema engl. *Field Of View*)=340 mm, broj ekscitacija – NEX (prema engl. *Number Of Excitations*)=2, transverzalna 3D T1 mjerena snimka bez saturacije masti (TR=8,6; TE=4,70; Flip Angle (FA)=20,0; NEX=1,0; interval=0, matriks 1,0 x 0,7 x 1,0; FOV=320mm) i transverzalna 3D T1 mjerena snimka uz saturaciju masti (TR=4,06; TE=1,65; FA=10,0; matriks 1,0 x 0,8 x 1,5; debljina sloja 1,0; interval=0; FOV=320 mm; NEX=1) s jednom prekontrastnom i pet dinamičkih postkontrastnih snimaka. Paramagnetsko kontrastno sredstvo (Dotarem®, Guerbet) aplicirano je intravenski automatskim injektorom u dozi od 0,1 mmol/kg tjelesne mase brzinom od 3,5 mL/s i s postkontrastnom aplikacijom 15 mL fiziološke otopine.

Lezije su prema leksikonu BI-RADS podijeljene u 3 skupine: fokusi imbibicije, tvorbe i zone imbibicije. Tvorbe su zatim svrstane prema obliku, izgledu rubova, značajkama nakupljanja kontrastnog sredstva i kinetičkim krivuljama, a zone imbibicije prema distribuciji, značajkama nakupljanja kontrastnog sredstva i kinetičkim krivuljama. Fokusi imbibicije su male, nespecifične zone pojačanog signala koje zbog svoje veličine nisu dostupne daljnjoj analizi. MR-om otkrivena suspektna lezija koja se prethodno nije prikazala drugom radiološkom metodom analizirala se na dodatnom, ciljanom UZV pregledu.

Dodatni ultrazvuk MR-om otkrivene sumnjive lezije rađen je pomoću linearne sonde frekvencije 12 MHz (GE Logiq S8). Korelacija između MR i UZV nalaza je potvrđena ukoliko je lezija bila na istoj lokalizaciji, približno istih dimenzija i oblika kao lezija na MR. Za lezije koje su na UZV pregledu bile benignih karakteristika učinjeno je praćenje svakih 6 mjeseci u razdoblju od dvije godine. Ako je uredan nalaz na UZV pregledu tijekom praćenja od dvije godine, smatra se da se radi o benignoj promjeni na MR-u.

Ukoliko se MR-om otkrivena lezija pokazala sumnjivom na UZV pregledu, uzet je uzorak tkiva odnosno stanica te je učinjena patohistološka odnosno citološka analiza. Biopsija širokom iglom pod UZV kontrolom izvodila se u lokalnoj anesteziji primjenom lidokaina u kombinaciji s adrenalinom (1:200000). Za izvođenje biopsije korišten je automatski pištolj (Bard

Tablica 1. Morfološke karakteristike lezija na MR-u
Table 1. Morphologicalcharacteristics of breast lesions on MRI

Tvorba; n / Masses; n			**21**
	Oblik; n (%) / Shape; n (%)	Okrugao/ovalan / Round/oval	11 (52,4%)
		Nepravilan / Irregular	10 (47,6%)
	Rubovi; n (%) / Margin; n (%)	Glatki / Circumscribed	9 (42,9%)
		Nepravilni/ spikulirani / Irregular/ spiculated	12 (57,1%)
	Način nakupljanja kontrastnog sredstva; n (%) / Internal enhancement characteristics; n (%)	Homogeno / Homogeneous	10 (47,6%)
		Inhomogeno / Heterogeneous	9 (42,9%)
		Rubno / Rim enhancement	2 (9,5%)
Zona imbibicije; n / Non-mass enhancement; n			**12**
	Distribucija / Distribution	Linearna/ duktalna / Linear/ductal	8 (66,7%)
		Segmentalna / Segmental	0 (0,0%)
		Fokalna / Focal	4 (33,3%)
		Regionalna / Regional	0 (0,0%)
	Način nakupljanja kontrastnog sredstva; n (%) / Internal enhancement pattern; n (%)	Homogeno / Homogeneous	4 (33,3%)
		Heterogeno / Heterogeneous	8 (66,7%)

Tablica 2. Kinetičke karakteristike i veličina lezija na MR-u
Table 2. Kinetic characteristics and breast lesion size on MRI

	Fokus imbibicije / Focus	Tvorba / Mass	Zona imbibicije / Non-mass enhancement
Broj; n (%) / Number; n (%)	9 (22,5)	21 (52,5)	10 (25,0)
Veličina (srednja veličina/mm) / Size (average/mm)	3,4	9,7	13,3
Tip kinetičke krivulje; n (%) / Kinetic curve type; n (%)			
Tip I; n (%) / Type I; n (%)		7 (33,3)	8 (80,0)
Tip II; n (%) / Type II; n (%)		6 (28,6)	1 (10,0)
Tip III; n (%) / Type III; n (%)		8 (38,1)	1 (10,0)

Magnum, Danska) i igla širine 14 G. Uzeto je po šest uzoraka iz svake lezije. Citološka punkcija je učinjena po dva puta iz svake lezije te su dva razmaza poslana na citološku analizu. Patohistološki i citološki nalazi bili su klasificirani temeljem standardizirane klasifikacije uzoraka.[5] Za standardizaciju patohistoloških nalaza razvijen je sustav „B skupina", koje se označavaju kao B1, B2, B3, B4 i B5. Nalaz označen šifrom B1 označava normalno tkivo dojke ili nezadovoljavajući uzorak, B2 benigno tkivo, B3 benigno tkivo neodređenoga malignog potencijala, B4 leziju suspektnu na malignitet i B5 označava malignu leziju. Skupina B5 dijeli se u 4 podskupine: B5a (karcinom *in situ*), B5b (invazivni karcinom), B5c (promjena kojoj se ne može odrediti invazivni status) i B5d (druge maligne lezije). Analogno patohistološkim nalazima, nalazi citološke analize također se svrstavaju u 5 skupina: C1, C2, C3, C4 i C5, pri čemu veći broj označava veću vjerojatnost malignitet.[6]

Svi podatci korišteni u ovom radu preuzeti su iz informatičkog sustava bolnice. Statistička analiza napravljena je korištenjem Fisherovoga egzaktnog testa pomoću računalnog programa (RStudio). P-vrijednost manja od 0,05 smatrala se statistički značajnom.

Rezultati

MR-om su otkrivene 33 nove lezije prilikom preoperativne obrade 25 pacijentica s invazivnim karcinomom dojke, a koje su zatim analizirane na dodatnom UZV pregledu.

Lezije su prema svojim morfološkim karakteristikama na MR-u svrstane u tvorbe (n=21; 63,6%), zone imbibicije (n=10; 30,3%) i fokuse imbibicije (n=2; 6,1%). Srednja veličina tvorbe iznosila je 9,7 mm (raspon 5,5 – 33,0 mm), a zone imbibicije 13,3 mm (raspon 6,0 – 45,0 mm). Najveći broj suspektnih lezija (n=15; 48,4%) postupno je nakupljao kontrastno sredstvo (krivulja tipa I). U Tablici 1 i 2 prikazane su karakteristike MR-om otkrivenih suspektnih promjena.

Ultrazvučna korelacija utvrđena je u 25 od 33 lezije (75,8%). Statistički značajno (p<0,05) veći broj tvorbi (90,5%) u odnosu na zone patološke imbibicije (50%)

Tablica 3. Korelacija UZV-MR u ovisnosti o tipu i veličini lezije
Table 3. Ultrasound and MRI correlation of lesion type and size

	MR karakteristike / MRI characteristics			Broj UZV koreliranih lezija /Ukupni broj lezija (%) / Number of ultrasound-correlated lesions/total number of lesions (%)	Prosječna korelacija (%) / Average correlation (%)
	Veličina/mm / Size/mm	Benigne / Benign	Maligne / Malignant		
Fokus imbibicije / Focus	<5	0	0	0/2 (0,0)	0,0
Tvorba / Mass	5–10	11	4	15/16 (93,8)	90,5
	11–20	0	2	2/3 (66,7)	
	>20	1	1	2/2 (100,0)	
Zona imbibicije / Non-mass enhancement	5–10	4	0	4/7 (57,1)	60,0
	11–20	0	1	1/2 (50)	
	>20	0	1	1/1 (100)	

opisane na MR uspio se prikazati UZV pregledom (Tablica 3).

Usporedba veličine MR-om otkrivenih lezija i UZV korelacije pokazala je 100-postotnu korelaciju za tvorbe i zone imbibicije promjera većeg od 20 mm. Za lezije veličine između 5 i 10 mm korelacija je utvrđena u 82,6% slučajeva, a najmanji postotak korelacije utvrđen je za lezije promjera od 11 do 20 mm (60,0%). Nije pronađena statistički značajna razlika u korelaciji koja bi se mogla povezati s veličinom lezije (Tablica 3).

Od 25 lezija detektiranih na ultrazvuku, patohistološka ili citološka analiza je učinjena kod njih 15 (60,0%). Biopsija je rađena u 13 (86,7%), a punkcija kod dvije (13,3%) lezije. Deset (40,0%) MR-om dokazanih lezija imale su dobroćudne karakteristike pri UZV pregledu te je učinjeno praćenje svakih šest mjeseci u razdoblju od dvije godine. Tijekom praćenja tvorbe se nisu mijenjale veličinom i morfologijom te se smatraju benignim promjenama. Patohistološkom analizom, citološkom analizom ili praćenjem otkriveno je devet (36,0%) malignih lezija (jedan *in situ* karcinom i osam invazivnih karcinoma), a ostalih 16 lezija (64,0%) bile su promjene benignih karakteristika. Citološkom analizom niti u jednom uzorku nisu dokazane maligne stanice.

Sedam od devet (77,8%) patohistološki potvrđenih karcinoma na MR-u su se prikazali kao tvorbe, a dva (22,2%) kao zone imbibicije. Prosječni promjer malignih tvorbi bio je 12 mm (medijan 10 mm). Broj otkrivenih karcinoma najveći je među tvorbama s kinetičkom krivuljom tipa III (50,0%). Najmanji udio karcinoma (12,5%) otkriven je među lezijama koje su pri MR pregledu pokazale postupno nakupljanje kontrastnog sredstva.

Rasprava

MR ima vrlo visoku osjetljivost u otkrivanju karcinoma dojke (>95%).[1] Glavno ograničenje te metode jest niska do umjerena pozitivna prediktivna vrijednost koja iznosi od 37 do 80%.[7,8] U skupini lezija koje su inicijalno otkrivene na pregledu MR-om postoji velik udio lažno pozitivnih nalaza (oko 40%), što otežava donošenje odluka o daljnjim dijagnostičkim i terapijskim postupcima.[8] Kako bi se izbjegli nepotrebni invazivni dijagnostički postupci, za dodatnu procjenu takvih lezija može se učiniti dodatni, ciljani UZV pregled. U ovom istraživanju dodatni UZV pregled pokazao se kao učinkovita metoda za analizu lezija detektiranih MR-om. Korelacija MR i ultrazvučnog nalaza utvrđena je u 75,8% lezija. U različitim istraživanjima osjetljivost dodatnog ultrazvuka varira od 23 do 82%.[9–13] Postoji više mogućih uzroka tako velikog raspona. Abe i koautori u svojoj studiji navode da je značajan broj (33%) malignih korelata na ultrazvučnom pregledu bio suptilan, nespecifičnog izgleda i bez malignih karakteristika.[14] Također treba uzeti u obzir da je UZV metoda koja izrazito ovisi o kvaliteti opreme i iskustvu osobe koja vrši pregled.

Važna prednost dodatnog UZV-a jest što se nakon utvrđene MR-UZV korelacije značajan udio lezija može svrstati kao benigan te u tom slučaju nema potrebe za biopsijom. Na taj način štede se vrijeme i sredstva, a pacijenticu se pošteđuje nepotrebnog stresa. U ovom istraživanju čak 40% lezija na ultrazvuku je okarakterizirano kao benigno, sa zaključkom da nije potrebno izvoditi biopsiju. Ukoliko je biopsija ipak potrebna, ona se može izvesti odmah, u sklopu ultrazvučnog pregleda, što je još jedna od prednosti dodatnog ultrazvuka.

Prosječni promjer malignih tvorbi bio je 12 mm (medijan 10 mm).

Tip lezije na MR-u ima značajan utjecaj na uspjeh identifikacije ultrazvukom koji je veći za tvorbe nego za zone imbibicije, odnosno 77,8% karcinoma su pri MR pregledu bile tvorbe, a svega 22,2% su se prikazale kao zone imbibicije. Ti nalazi u skladu su s rezultatima

iz velikog broja radova.[14–20] U ovom je radu 90% lezija i 60% zona imbibicije uspješno identificirano ultrazvukom. Niti jedan fokus imbibicije nije ultrazvučno verificiran. Takve, MR-om dijagnosticirane lezije manje od 5 mm vrlo su rijetko maligne. U istraživanju Libermana i koautora incidencija malignoma kod lezija promjera manjeg od 5 mm iznosila je samo 3% te je zaključeno da je takve lezije bolje kontrolirati nego bioptirati.[21] U nekim se klinikama zbog lošeg omjera uspjeha korelacije i utrošenog vremena ciljani ultrazvuk ne provodi za fokuse imbibicije s kinetičkim krivuljama benignog tipa.[14]

Osim morfoloških obilježja tvorbi, analizirane su i njihove kinetičke krivulje. Krivulje tipa I (a i b) najčešće prate benigne promjene, tip II se nalazi i uz benigne i uz maligne promjene, a tip III visoko je sugestivan na malignitet. Broj patohistološki potvrđenih karcinoma u skupini lezija s krivuljama tipa I i II manji je od broja karcinoma u skupini III.

Zaključci

MR-om otkrivene sumnjive lezije se mogu otkriti dodatnim, ciljanim UZV pregledom, odnosno postotak ultrazvučne korelacije i MR-a je visok, pri čemu postoji razlika u korelaciji između različitih tipova lezija, odnosno tvorbe pokazuju veću učestalost korelacije od zona imbibicije. Ne postoji razlika u korelaciji između tvorbi i zona imbibicije različitih veličina. Ciljani UZV je izvrsna metoda za evaluaciju lezija inicijalno otkrivenih na pregledu MR-om, koristan je pri donošenju odluka o daljnjem dijagnostičkom ili terapijskom postupku te se njegovom primjenom može izbjeći značajan broj nepotrebnih biopsija.

LITERATURA

1. *Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I i sur.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Cancer J Clin 2018;68(6):394–424.
2. *Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R i sur.* Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2014;136(5): E359–E386.
3. *Ferlay J, Shin H, Bray F i sur.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010; 127(12):2893–917.
4. *Morris EA, Liberman L.* Breast MRI Diagnosis and Intervention. New York: Springer; 2005.
5. *Perry N, Puthaar E.* European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2006.
6. *Brkljačić B, Brnić Z, Grgurević-Dujmović E i sur.* Hrvatske smjernice za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka dojke. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju i prevenciju kroničnih nezaraznih bolesti: Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske; 2017.
7. *Plana MN, Carreira C, Muriel A i sur.* Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis. Eur Radiol 2012; 22:26–38.
8. *Baltzer PA, Benndorf M, Dietzel M i sur.* False-Positive Findings at Contrast-Enhanced Breast MRI: A BI-RADS Descriptor Study. AJR Am J Roentgenol 2010;194:1658–63.
9. *Spick C, Baltzer PA.* Diagnostic Utility of Second-Look US for Breast Lesions Identified at MR Imaging: Systematic Review and Meta-Analysis. Radiology 2014;273:401–9.
10. *Hsu HH, Chang TH, Chou YC i sur.* Breast Nonmass Enhancement Detected with MRI: Utility and Lesion Characterization with Second-Look Ultrasonography. Breast J 2015; 21:579–87.
11. *Nam SJ, Kim E, Kim MJ, Moon HJ, Yoon JH.* Significance of Incidentally Detected Subcentimeter Enhancing Lesions on Preoperative Breast MRI: Role of Second-Look Ultrasound in Lesion Detection and Management. AJR Am J Roentgenol 2015;204:357–62.
12. *Lee S, Kim S, Jang M i sur.* Role of Second-Look Ultrasound Examinations for MR-Detected Lesions in Patients with Breast Cancer. Ultraschall Med 2015;36:140–8.
13. *Koh J, Kim EK, Kim MJ i sur.* Additional Magnetic Resonance Imaging–Detected Suspicious Lesions in Known Patients With Breast Cancer. Ultrasound Q 2017; 33:167–73.
14. *Abe H, Schmidt RA, Shah RN i sur.* MR-Directed ('Second-Look') Ultrasound Examination for Breast Lesions Detected Initially on MRI: MR and Sonographic Findings. AJR Am J Roentgenol 2010;194:370–7.
15. *Wiratkapun C, Duke D, Nordmann AS i sur.* Indeterminate or suspicious breast lesions detected initially with MR imaging: value of MRI-directed breast ultrasound. Acad Radiol 2008; 15:618–25.
16. *Meissnitzer M, Dershaw DD, Lee CH, Morris EA.* Targeted Ultrasound of the Breast in Women With Abnormal MRI Findings for Whom Biopsy Has Been Recommended. AJR Am J Roentgenol 2009;193:1025–9.
17. *Demartini WB, Eby PR, Peacock S, Lehman CD.* Utility of Targeted Sonography for Breast Lesions That Were Suspicious on MRI. AJR Am J Roentgenol 2009;192:1128–34.
18. *Carbognin G, Girardi V, Calciolari C i sur.* Utility of Second-Look Ultrasound in the Management of Incidental Enhancing Lesions Detected by Breast MR Imaging. Radiol Med 2010;115:1234–45.
19. *Candelaria R, Fornage BD.* Second-Look Us Examination of MR-Detected Breast Lesions. J Clin Ultrasound 2010;39: 115–21.
20. *Lourenco AP, Chung MT, Mainiero MB.* Utility of Targeted Sonography in Management of Probably Benign Breast Lesions Identified on Magnetic Resonance Imaging. J Clin Ultrasound 2012;31:1033–40.
21. *Liberman L, Mason G, Morris EA, Dershaw DD.* Does size matter? Positive Predictive Value of MRI-Detected Breast Lesions as a function of Lesion Size. AJR Am J Roentgenol 2006;186:426–32.

Liječ Vjesn 2020;142:204–214
https://doi.org/10.26800/LV-142-7-8-34

Izvorni rad | Original article

Dugoročna skrb za pacijenta nakon transplantacije jetre iz perspektive obiteljskog liječnika

Long-term care for a patient following liver transplantation from a perspective of a family physician

Anna Mrzljak[1,4]✉, Ana Jelić[1], Lucija Franušić[4], Robert Likić[2], Zlata Ožvačić Adžić[3,5]

[1] Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Merkur, Zagreb
[2] Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[3] Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar", Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[4] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[5] Dom zdravlja Zagreb – Centar

Deskriptori
TRANSPLANTACIJA JETRE – komplikacije; OBITELJSKI LIJEČNIK; IMUNOSUPRESIVNI LIJEKOVI –nuspojave, terapijska uporaba; METABOLIČKI SINDROM – etiologija; KARDIOVASKULARNE BOLESTI – etiologija; TUMORI – etiologija; RIZIČNI ČIMBENICI; POSLIJEOPERACIJSKE KOMPLIKACIJE – prevencija; PRIMARNA ZDRAVSTVENA ZAŠTITA – metode

SAŽETAK. Hrvatska je među vodećim zemljama u svijetu po stopi transplantacija jetre. Zahvaljujući sve dužem preživljenju nakon transplantacije povećana je potreba za dugoročnom skrbi pacijenata, pri čemu sve veći dio skrbi preuzimaju obiteljski liječnici. Kasne komplikacije transplantacije jetre uključuju širok spektar metaboličkih poremećaja koji se javljaju u značajnom postotoku transplantiranih; šećerna bolest (do 30%), dislipidemija (45 – 69%), hipertenzija (50 – 90%), pretilost (do 40%), osteoporoza (37%), hiperuricemija (14 – 47%), dok je pojava pojedinih malignih bolesti i do 4 puta viša nego u netransplantiranoj populaciji. Kardiovaskularne bolesti i malignomi vodeći su uzroci smrtnosti dugoročno nakon transplantacije jetre. Uz ostale faktore rizika, imunosupresivni lijekovi, kalcijneurinski inhibitori, antimetaboliti i mTOR inhibitori značajno pridonose razvitku navedenih komplikacija. Nadalje, kod 22 – 33% pacijenata nakon transplantacije jetre prisutan je neki oblik poremećaja raspoloženja, od kojih najčešće anksioznost i depresija. Prevencija, prepoznavanje i zbrinjavanje komplikacija nakon transplantacije jetre ključni su za poboljšanje dugoročnih ishoda. Cilj ovog preglednog rada jest približiti problematiku dugoročnog zbrinjavanja pacijenata nakon transplantacije jetre u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Descriptors
LIVER TRANSPLANTATION – adverse effects; PHYSICIANS, FAMILY; IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS – adverse effects, therapeutic use; METABOLIC SYNDROMES – etiology; CARDIOVASCULAR DISEASES – etiology; NEOPLASMS – etiology; RISK FACTORS; POSTOPERATIVE COMPLICATIONS – prevention and control; PRIMARY HEALTH CARE – methods

SUMMARY. Croatia is among the leading countries in the world according to the liver transplants rates. Owing to the longer post-transplant survival, the need for long-term care for patients is increasing, with an increasing proportion of care being provided by family physicians. Late complications after liver transplantation include a wide range of metabolic disorders that occur in a significant percentage of patients: diabetes (up to 30%), dyslipidemia (45–69%), hypertension (50–90%), obesity (up to 40%), osteoporosis (37%), hyperuricemia (14–47%), while the occurrence of certain malignant diseases remains up to four times higher than in the non-transplant population. Cardiovascular disease and malignancies are the leading causes of long-term mortality following liver transplantation. In addition to other risk factors, immunosuppressive drugs: calcineurin inhibitors, antimetabolites and mTOR inhibitors contribute significantly to the development of these complications. Furthermore, in 22–33% of patients after liver transplantation, some form of mood disorder develops, most commonly anxiety and depression. Prevention, recognition, and management of complications after liver transplantation are the key to improving long-term outcomes. The aim of this review paper is to address the issue of long-term care for patients after liver transplantation in primary care.

Posljednjih godina Hrvatska je jedna od vodećih zemalja u svijetu po stopi transplantacije jetre (TJ) koja se kreće od 28,8 do 32,2 na milijun stanovnika.[1] Dobra legislativna podloga kao i organizacija transplantacijske službe u zemlji omogućavaju ovakve rezultate. Istovremeno, zahvaljujući sve dužem preživljenju pacijenata nakon transplantacije jetre, povećana je potreba za njihovom dugoročnom skrbi.

Kasne komplikacije transplantacije jetre uključuju širok spektar metaboličkih poremećaja kao što su šećerna bolest, hiperlipidemija, hipertenzija, pretilost i nealkoholna masna bolest jetre (engl. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD), kao i pojedine tumorske bolesti (Slika 1). Imunosupresivni lijekovi koje pacijenti doživotno koriste značajno pridonose razvitku navedenih komplikacija te njihova učestalost nadmašuje pojavu istih bolesti u općoj populaciji. Razvoj

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof. dr. sc. Anna Mrzljak, https://orcid.org/0000-0001-6270-2305
FEBGH, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zajčeva 19, 10000 Zagreb,
e-pošta: anna.mrzljak@mef.hr

Primljeno 9. kolovoza 2019., prihvaćeno 16. prosinca 2019.



Promjene raspoloženja: incidencija: 22–33%, najčešće anksioznost i depresija
Faktori rizika: nisu povezani s imunosupresivnom terapijom
/ **Mental disorders:** incidence: 22–33%, the most common anxiety and depression
Risk factors: not associated with immunosuppresion

Hipertenzija: incidencija 50–90% / **Hypertension:** incidence 50–90%
Faktori rizika: CNI, steroidi / Risk factors: CNI, steroids

Dislipidemija: incidencija 45–69% / **Dyslipidaemia:** incidence 45–69%
Faktori rizika: pretilost, šećerna bolest, CNI, mTOR inhibitori, steroidi
/ Risk factors: obesity, diabetes mellitus, CNI, mTOR inhibitors, steroids

Šećerna bolest: incidencija 30% / **Diabetes mellitus:** incidence 30%
Faktori rizika: pretilost, šećerna bolesti prije TJ, NAFLD, steroidi, CNI, mTOR
/ Risk factors: obesity, diabetes mellitus before LT, NAFLD, steroids, CNI, mTOR inhibitors

Kronična bubrežna bolest: incidencija 18–22% / **Chronic kidney disease:** incidence 18–22%
Faktori rizika: komorbiditeti – hipertenzija, šećerna bolest, virusni hepatitisi, akutna bubrežna ozljeda nakon TJ, CNI
/ Risk factors: comorbidities – hypertension, diabetes mellitus, viral hepatitis, acute kidney iniury after LT, CNI

Malignomi: ~ do 4× viši nego u netransplantiranoj populaciji
kožni tumori bazo/planocelularni 50% svih tumora
Faktori rizika: pušenje, izlaganje suncu, CNI
/ **Malignities:** up to ~ 4× higher then in non-transplant population
50% non-melanoma skin cancers
Risk factors: smoking, skin exposure, CNI

Bolesti kostiju: incidencija 37% – osteoporoza / **Bone disease:** incidence 37% – osteoporosis
Faktori rizika: steroidi, CNI, nedostatak vitamina D, neaktivnost
/ Risk factors: steroids, CNI, vitamin D deficiency, inactivity

Hiperuricemija i giht: incidencija 14–47% / **Hyperuricemia and gout:** incidence 14–47%
Faktori rizika: viša dob, muški spol, bolesti bubrega, hipertenzija, CNI
/ Risk factors: older age, male, kidney disease, hypertension, CNI

Slika 1. Incidencija i glavni faktori rizika najčešćih kroničnih komplikacija nakon transplantacije jetre
Figure 1. Incidence and major risk factors of the most common chronic complications after liver transplantation

ovih komplikacija uvelike utječe na preživljenje te su upravo kardiovaskularne i maligne bolesti vodeći uzroci smrti u kasnom posttransplantacijskom razdoblju.

U skrbi za transplantiranog pacijenta obiteljski liječnici kao liječnici prvog kontakta unutar zdravstvenog sustava koji osiguravaju dostupnost i kontinuitet zdravstvene skrbi imaju važnu ulogu u prevenciji, prepoznavanju i liječenju dugoročnih komplikacija te su ključni za poboljšanje kvalitete života i preživljenja transplantiranih osoba.

Ovim člankom želimo svim liječnicima, a osobito obiteljskim liječnicima, približiti problematiku dugoročnog zbrinjavanja pacijenata nakon transplantacije jetre.

Imunosupresivni lijekovi

Imunosupresivni lijekovi neizostavan su dio poslijetransplantacijske skrbi. Većina transplantacijskih centara koristi dva ili tri imunosupresivna lijeka u početnoj fazi imunosupresije i u ranom poslijetransplantacijskom periodu, nakon čega slijedi smanjenje doze i/ili ukidanje lijeka. Pa tako neki centri započinju kombinacijom takrolimusa, mikofenolat mofetila (MMF) i glukokortikoida, koji se u dugoročnom liječenju smanjuju na takrolimus (monoterapiju) ili kombinaciju s MMF-om.[2] Najčešće primjenjivani imunosupresivni lijekovi i njihove nuspojave sadržani su u tablici 1.

Glukokortikoidi se prvenstveno koriste u početnom razdoblju nakon transplantacije te se tijekom prve godine najčešće ukidaju. Iznimku čine pacijenti s autoimunim bolestima jetre koji mogu dugoročno biti na niskim dozama glukokortikoida. Nuspojave glukokortikoida su dobro poznate i uglavnom su metaboličke: šećerna bolest, hipertenzija, dislipidemija, osteoporoza te usporeno cijeljenje ulkusa gastrointestinalnog trakta i psihijatrijski poremećaji.

Kalcijneurinski inhibitori (engl. *calcineurin inhibitors*, CNI), ciklosporin i takrolimus, čine temelj imunosupresije nakon transplantacije, ne samo jetre, već i drugih solidnih organa. Oba kalcijneurinska inhibitora imaju slične nuspojave i interakcije s drugim lijekovima. Zbog visoke toksičnosti i uskog terapijskog prozora većina pacijenata razvija nuspojave, stoga je određivanje koncentracije takrolimusa/ciklosporina u serumu i modificiranje doze kalcijneurinskih inhibitora sastavni dio skrbi transplantacijskih centara. Dosadašnje studije pokazuju da terapija takrolimusom, u odnosu na ciklosporin, rezultira manjom incidencijom neuspjeha liječenja, retransplantacija ili smrti.[3–5] Danas se u praksi koristi i formulacija takrolimusa s produljenim oslobađanjem (jedanput dnevno), a podatci uka-

TABLICA 1. NAJČEŠĆI IMUNOSUPRESIVNI LIJEKOVI KOD TRANSPLANTACIJE JETRE I NJIHOVE NUSPOJAVE[12]

TABLE 1. MOST COMMONLY USED IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS AFTER LIVER TRANSPLANTATION AND THEIR SIDE EFFECTS[12]

	Nuspojave / Side effects							
	Bubrežne / Nephrological	Gastrointestinale / Gastrointestinal	Hematološke / Haematological	Dijabetološke / Diabetic	Kardiovaskularne / Cardiovascular	Neurološke / Neurologic	Kožne / Cutaneous	Koštane / Skeletal
ciklosporin / cyclosporin	★★★	★	★	★	★★★	★	★	★
takrolimus / tacrolimus	★★★	★	★	★★★	★★	★★	★	★
kortikosteroidi / corticosteroids	–	–	–	★★★	★	★	★	★★★
azatioprin / azathioprine	–	–	★★★	–	–	–	★	–
mikofenolat mofetil / mycophenolate mofetil	–	★★★	★★	–	–	–	–	–
sirolimus/everolimus / sirolimus / everolimus	★	–	★★★	★	★★★	–	★[5]	–

zuju da ima povoljniji učinak na funkciju i preživljenje presatka u odnosu na formulaciju takrolimusa koji se koristi dva puta dnevno.[6] Takrolimus i ciklosporin imaju brojne metaboličke nuspojave, a najvažniji je njihov nefrotoksični učinak (Tablica 1), zbog čega su brojne studije evaluirale njihovu minimizaciju ili ukidanje, no rano ukidanje kalcijneurinskih inhibitora dovodi do povećanja stope odbacivanja presatka.

Antimetaboliti su sljedeća skupina imunosupresivnih lijekova, a danas su derivati mikofenolne kiseline (mikofenolat mofetil [MMF] i mikofenolat natrij) zastupljeniji u upotrebi u odnosu na azatioprin (AzA). Njihove nuspojave većinom su hematološke u vidu leukopenije, anemije i/ili trombocitopenije, dok MMF može imati izražene gastointestinalne nuspojave (mučnina, povraćanje i proljev).[2]

Antiproliferativni lijekovi mTOR (engl. *mammalian target of rapamycine*), inhibitori, sirolimus i everolimus imaju sličan mehanizam djelovanja kao i nuspojave (proteinurija, periferni edemi, otežano cijeljenje rana, pneumonitis, hipertrigliceridemija, arterijska hipertenzija, leukopenija, anemija, trombocitopenija), a uključuju se u imunosupresivne protokole i zbog svojeg povoljnijeg antitumorskog učinka.[7]

Posttransplantacijski metabolički sindrom

Metabolički sindrom česta je komplikacija nakon transplantacije jetre i značajno pridonosi morbiditetu ove skupine pacijenata.[8] Osnovna definicija metaboličkog sindroma uključuje barem tri od navedenog: debljinu, šećenu bolest (inzulinsku rezistenciju), hipertenziju, dislipidemiju (hipertrigliceridemiju, nizak HDL kolesterol). Prepoznavanje i liječenje metaboličkih komplikacija uključuje savjetovanja o potrebi promjena životnog stila, regulaciju tjelesne težine, povećanje fizičke aktivnosti, regulaciju prehrambenih navika uz medikamentozno liječenje i posljedičnu modifikaciju imunosupresivne terapije.

Debljina

Dobitak na tjelesnoj masi nakon transplantacije jetre nužan je za oporavak, međutim kod dijela pacijenata veći je nego što je potrebno. Incidencija debljine u prvoj godini nakon TJ kreće se od 15,5% do 40,7%, te nastavlja rasti s dobi.[9,10] Oko 22% osoba koje su prije TJ imale normalnu tjelesnu masu u dvije godine praćenja po provedenoj TJ postale su pretile.[11] Čimbenici odgovorni za razvitak debljine su glukokortikoidna terapija, terapija ciklosporinom, poslijetransplantacijska fizička inaktivnost, visoki indeks tjelesne mase prije transplantacije (BMI, engl. *body mass index*), starija životna dob i povećan unos kalorija.[10–13] Uslijed težine jetrene bolesti prije transplantacije, pacijenti nemi-

novno smanjuju razinu tjelesne aktivnosti, a ujedno i dio pacijenata odlazi u prijevremenu mirovinu. Nakon transplantacije većina se ne vraća na posao[14], a tek manjina (24%) povrati zadovoljavajuću razinu tjelesne aktivnosti[15]. Također, nakon transplantacije postoji tendencija prekomjerne konzumacije kalorija, dijelom stoga što se gube prethodne prehrambene restrikcije, a ujedno se smanjuje anksioznost pacijenata. Prekomjerni dobitak na tjelesnoj masi nakon transplantacije neizostavno je povezan s komorbiditetima kao što su šećerna bolest, hipertenzija, metabolički sindrom te apneja u spavanju.[8] Program prevencije prekomjerne tjelesne težine potrebno je započeti rano nakon transplantacije u sklopu transplantacijskih centara, pri čemu je potrebno pacijenta naučiti pravilnoj prehrani i važnosti fizičke aktivnosti.[12] Uloga obiteljskih liječnika ključna je u dugoročnoj kontroli i praćenju kroz kontinuiranu edukaciju o modifikaciji životnog stila, a uključuje umjerenu balansiranu prehranu, redovite aerobne vježbe i apstinenciju od alkohola. U slučaju da navedeni temeljni postupci ne dovedu do željenog učinka i smanjenja tjelesne mase, u obzir dolazi i konzultacija s transplantacijskim centrom radi procjene o mogućnostima modifikacije imunosupresivnog liječenja (smanjivanje doze ili ukidanje glukokortikoida).[11,13,16] Liječenje orlistatom se ne preporučuje pacijentima na terapiji ciklosporinom, dok se primjena orlistata pokazala sigurnom u pacijenata na terapiji takrolimusom, iako upitne učinkovitosti.[17,18] Postupci barijatrijske kirurgije općenito su učinkoviti u postizanju željene tjelesne mase i smanjivanju pridruženih čimbenika rizika, no za sada ne postoje jasne smjernice o primjeni ovog oblika liječenja kod bolesnika nakon TJ.[19]

Šećerna bolest

Posttransplantacijska šećerna bolest (engl. *post-transplant diabetes mellitus*, PTDM) česta je komplikacija koja se javlja se u oko 30% transplantiranih osoba.[20] Rizični čimbenici za razvoj PTDM su inzulinska rezistencija ili šećerna bolest prije transplantacije, muški spol, virusne infekcije (HCV i CMV), nealkoholna masna bolest jetre te imunosupresivni lijekovi (glukokortikoidi, kalcijneurinski inhibitori, mTOR inhibitori).[21,22] PTDM povećava rizik za razvoj kardiovaskularnih događaja, što utječe na povećan mortalitet ovih bolesnika. PTDM je povezana i s većom incidencijom infekcija i epizoda odbacivanja presatka.

PTDM se dijagnosticira jednako kao i u općoj populaciji, a najbolji test za probir ove skupine pacijenata je OGTT test. OGTT se ne preporučuje u prva dva mjeseca nakon TJ ili u razdoblju kada još nije postignuta stabilna razina imunosupresivnih lijekova.[23] Određivanje HbA1c se ne preporučuje kao jedini test probira u prvoj godini nakon TJ zbog učestale anemije prije i nakon TJ te kronične bubrežne bolesti.[24] Prema smjernicama Američkoga dijabetološkog društva i Svjetske zdravstvene organizacije dijagnoza PTDM-a postavlja se temeljem slijedećih kriterija: 1) glukoza natašte (GUK) >7 mmol/l u više od jednog slučajnog mjerenja, 2) slučajno izmjerena GUK >11.1 mmol/l uz simptome, 3) GUK> 11,1 mmol/l 2 h nakon 75g-OGTT testa, 4) HbA1c> 6,5%.[21,25]

U liječenju PTDM-a preporučuje se isti pristup kao i u liječenju DM tipa 2 u općoj populaciji; modifikacija životnih navika, oralni antidijabetici po principu *step-up* (ukoliko se nakon 3 mjeseca terapije ne postigne ciljni HbA1c preporučuje se dodatak drugog lijeka) te inzulinska terapija. Ciljne vrijednosti u liječenju PTDM-a su: GUK 3,8 – 6,1 mmol/l prije jela i GUK 3,8 – 7,7 mmol/l nakon jela te HbA1c u rasponu 6,5 – 7% kod mlađih bolesnika odnosno 7 – 7,5% kod starijih bolesnika i onih s komorbiditetima.[23,25] U ranom posttransplantacijskom razdoblju, za vrijeme primjene visokih doza glukokortikoida, preporučuje se glukoregulacija inzulinom uz ciljne vrijednosti GUK <7 mmol/L natašte i GUK <10 mmol/l postprandijalno. Kada je potrebno <20 i.j. inzulina dnevno može se prijeći na terapiju oralnim antidijabeticima, tj. ukoliko je potrebno >20 i.j. inzulina dnevno potrebno je razmotriti dugotrajno liječenje inzulinom.[23] Najčešće korišteni antidijabetici koji ne utječu na koncentracije imunosupresivne terapije i koji se mogu sigurno primijeniti za liječenje PTDM-a su: inzulin, pioglitazon i inhibitori dipeptidil peptidaze-4 (DDP-4). Metformin se može se primjenjivati u liječenju PTDM-a, međutim ne preporučuje se ukoliko je snižena glomerularna filtracija (GF) (oprez u slučaju primjene ukoliko je eGFR 30–60 ml/min, odnosno izbjegavanje ukoliko je GF<30 ml/min), u infektivnim stanjima, kod povišenih jetrenih enzima, srčanog popuštanja i akutne bubrežne insuficijencije. Preparati sulfonilureje se ne preporučuju zbog rizika hipoglikemije, posebice kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, kao i zbog utjecaja razinu ciklosporina. Meglitinid (repaglinid) može se sigurno primjenjivati jer ne interferira s koncentracijom kalcijneurinskih inhibitora i nosi manji rizik od hipoglikemije kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom u usporedbi s preparatima sulfonilureje. Agonisti glukagonu-nalik peptida-1 (engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) mogu uzrokovati odgođeno pražnjenje želuca i utjecati na koncentraciju imunosupresivnih lijekova, a zbog nedovoljno istraženog djelovanja u liječenju PTDM-a ne preporučuje se njihova primjena. DDP-4 inhibitori sve su češće korišteni lijekovi u ovoj skupini bolesnika jer ne utječu na koncentraciju imunosupresiva, nose mali rizik od hipoglikemije i ne doprinose povećanju tjelesne mase.[20,23,25]

Dislipidemija

Prije transplantacije razine kolesterola su uglavnom snižene zbog smanjene sintetske funkcije jetre, me-

đutim nakon transplantacije čak 45 – 69% pacijenata razvija dislipidemiju.[26] Rizični faktori za njezin nastanak uključuju pretilost, šećernu bolest, kolestatsku bolest jetre te imunosupresivnu terapiju. Kalcijneurinski inhibitori povisuju razinu LDL i ukupnog kolesterola (ciklosporin više nego takrolimus).[16] Također mTOR inhibitori (sirolimus) dovode do razvitka dislipidemije.[27] Preporučuje se kontroliranje lipidograma svakih 4 – 6 mjeseci nakon transplantacije te nastavak redovite kontrole jedanput godišnje. Dijetetske mjere preporučene su svim pacijentima, ali ne zamjenjuju potrebu za farmakoterapijom u slučaju da nisu postignute ciljne vrijednosti liječenja. Statini su lijek prvog izbora kao i u općoj populaciji.[28] Statini se metaboliziraju preko CYP3A4 metaboličkog puta jednako kao i kalcijneurinski inhibitori, zbog čega postoji povećan rizik od nuspojava i potreban je veći klinički i laboratorijski nadzor. Pravastatin i fluvastatin se ne metaboliziraju tim putem, zbog čega se perferiraju kod transplantiranih, a također i rosuvastatin pokazuje manji potencijal za interakcije.[29,30] Preporučuje se započinjanje liječenja niskim dozama statina uz postupno titriranje doze lijeka.[29,31] Kod bolesnika s povišenim vrijednostima LDL kolesterola kod kojih nije moguće primjenjivati statine, ezetimib je mogući izbor.[32] Fibrati se također mogu primjenjivati (npr. fenofibrat) uz oprez da u kombinaciji sa statinima povećavaju rizik od miotoksičnosti. Hipertrigliceridemiju je moguće liječiti i omega-3 masnim kiselinama u početnoj dozi 2 x 1000 mg dnevno, do max 4000 mg dnevno.[12,33] Ako je kontroliranje hiperlipidemije otežano indicirano je pacijenta uputiti u transplantacijski centar.

Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija (AH) javlja se u 50 – 90% bolesnika nakon TJ s rastućom incidencijom proporcionalno vremenu proteklom od TJ.[33,34] Oko 50% bolesnika razvije AH u prvih 6 mjeseci nakon TJ, dok ju preostali razviju tijekom slijedeće dvije godine.[35] AH je jedan od glavnih čimbenika rizika za razvoj neželjenih kardiovaskularnih događaja kao i za povećan mortalitet transplantiranih bolesnika.[12] Čimbenici koji utječu na pojavu AH nakon TJ su dob bolesnika, AH prije TJ i imunosupresivni lijekovi, među kojima su najznačajniji CNI i glukokortikoidi.[34] AH je češća kod bolesnika liječenih ciklosporinom u usporedbi s onima liječenima takrolimusom.[36] Ciljne vrijednosti krvnog tlaka u ovoj skupini identične su kao i za opću populaciju, 130/80 mmHg.[37] U cilju regulacije krvnog tlaka osim farmakoloških preporučuju se i nefarmakološke mjere koje uključuju: povećanje fizičke aktivnosti, redukciju tjelesne mase, prestanak pušenja i smanjen unos soli.[37]

Lijekovi prvog izbora su dihidropiridinski blokatori kalcijskih kanala (amlodipin, nifedipin) zbog njihovog vazodilatacijskog učinka koji nadmašuje vazokonstriktivno djelovanje CNI i ne utječu značajno na serumske razine CNI.[12] Diltiazem i verapamil se ne preporučuju jer mogu povisiti serumsku razinu CNI.

Tablica 2. Mogući izbor antihipertenzivne terapije nakon transplantacije jetre

Table 2. Antihypertensive therapy after liver transplantation

Arterijska hipertenzija nakon TJ / Antihypertensive therapy after liver transplantation	
<12 mj / months	> 12 mj / months
dihidropiridinski blokatori kalcijskih kanala / dihydropyridine calcium channel blockers	dihidropiridinski blokatori kalcijskih kanala / dihydropyridine calcium channel blockers
beta-blokatori / beta blockers	beta-blokatori / beta blockers
	ACE-inhibitori / ACE inhibitors
	blokatori angiotenzinskih receptora / angiotensin receptor blockers

Beta-blokatori lijekovi su koji imaju povoljan učinak kod pacijenata sa znakovima hiperdinamske cirkulacije ili kod onih s tahikardijom uzrokovanom kalcijskim blokatorima. Prednost imaju bisoprolol i nebivolol koji se mogu dati u jednoj dnevnoj dozi. Oprez je potreban u slučaju primjene karvedilola koji može utjecati na razine CNI te je potrebna korekcija doze imunosupresivnih lijekova.[38] Beta-blokatori su lijek izbora za bolesnike s koronarnom bolešću nakon TJ, a prema potrebi u terapiju se mogu dodati i kalcijski blokatori.[35]

ACE-inhibitori (ACEi) i blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) ne preporučuju se u liječenju hipertenzije tijekom prve godine nakon TJ jer povećavaju rizik za razvoj hiperkalemije i bubrežne insuficijencije. U kasnijem poslijetransplantacijskom razdoblju ovi lijekovi mogu se koristiti te imaju povoljan učinak kod bolesnika sa šećernom bolešću ili kongestivnim srčanim zatajenjem[35] (Tablica 2).

Diuretici se najčešće koriste kao dodatna antihipertenzivna terapija te ujedno imaju suprotan učinak od CNI koji nose rizik od hiperkalemije. Diuretici Henleove petlje (furosemid, torasemid) imaju bolji metabolički učinak u usporedbi s tiazidskim diureticima. Diuretici se mogu koristiti kao dodatna terapija kod bolesnika na terapiji ACEi ili ARB radi prevencije hiperkalemije. Kod bolesnika na tiazidskim diureticima preporučuje se kontrola urata radi rizika od hiperuricemije.[13]

Kardiovaskularne bolesti

Kardiovaskularne bolesti (KVB) među vodećim su uzrocima morbiditeta i mortaliteta u ranom i kasnom

posttransplantacijskom razdoblju.[39,40] Sve veća incidencija nealkoholne masne bolesti jetre, metaboličkog sindroma i pretilosti nakon TJ povezana je s većim rizikom za KVB.[41] Incidencija akutnoga koronarnog sindroma kod bolesnika s TJ iznosi 5% godišnje.[42] Oko 10% transplantiranih bolesnika doživi prvi KV događaj u prvoj godini nakon TJ, a taj broj raste tijekom daljnjeg praćenja i iznosi 20% nakon 5 godina te 30% nakon 8 godina od TJ.[39] Čimbenici koji povećavaju rizik za razvoj KV događaja nakon TJ su: dob, šećerna bolest ili intolerancija glukoze, hipertenzija, bubrežna insuficijencija (GF<60 ml/min), vrijednosti troponina I >0,07 ng/ml prije TJ te ranije preboljeli kardiovaskularni događaj.[39]

Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest (KBB) jedna je od najčešćih komplikacija nakon transplantacije jetre. Njezina 5-godišnja kumulativna incidencija iznosi 18 – 22%.[43] Završni stadiji kronične bubrežne bolesti (stadiji 4 i 5) nakon TJ povezani su s visokim rizikom smrtnosti.[43,44] U razvoj KBB uključeni su multipli čimbenici koji sugeriraju složenost i multifaktorijalnost patogeneze, a uključuju stanje bubrežne funkcije prije transplantacije, komorbiditete prije i nakon transplantacije (arterijsku hipertenziju, šećernu bolest, infekcije virusom hepatitisa C ili B), perioperativne incidente, razvoj akutnoga bubrežnog zatajenja nakon transplantacije te osobito imunosupresivne lijekove – kalcijneurinske inhibitore.[45] Kalcijneurinski inhibitori, ciklosporin i takrolimus, imaju centralnu ulogu u razvoju bubrežne bolesti nakon transplantacije, zbog svoje nefrotoksičnosti koju ostvaruju direktnim učinkom, ali i povećanjem rizika za razvitak metaboličkih komplikacija (Tablica 1). U ranoj fazi nakon transplantacije često se javlja akutna CNI nefrotoksičnost zbog vazokonstriktornog učinka CNI na bubrežne arteriole, koja dovodi do smanjenja glomerularne filtracije. Uz smanjenje doze CNI ili promjenu terapije, takvo stanje najčešće je reverzibilno. Međutim, ako se ne prepozna i zbrine, dovodi do kroničnih i ireverzibilnih tubulointersticijskih promjena u bubregu. Kronična bubrežna bolest zbog nefrotoksičnosti CNI većinom je asimptomatska i očituje se progresivnim pogoršanjem bubrežnih funkcionalnih testova uz blagu proteinuriju.[46,47]

U slučaju razvitka akutne ili kronične bubrežne bolesti potrebno je pacijenta usmjeriti u transplantacijski centar kako bi se utvrdila etiologija te prilagodila doza ili izvršila promjena imunosupresivnih lijekova. Za smanjenje razvoja ili progresije KBB nakon transplantacije jetre preporučuje se adekvatna rehidracija, optimizacija imunosupresivne terapije, adekvatna kontrola krvnog tlaka i šećerne bolesti te izbjegavanje nefrotoksičnih lijekova i kontrastnih sredstava.[47] U početnim stadijima kroničnoga bubrežnog zatajenja blokatori kalcijevih kanala i ACE inhibitori imaju nefroprotektivan učinak.[45,47] Svakako bi trebalo izbjegavati istovremeno propisivanje CNI s ostalim potencijalno nefrotoksičnim lijekovima (aminoglikozidi, NSAR, amfotericin B, kolhicin itd.) ili lijekovima koji mogu podizati serumsku razinu kalija (spironolakton).

Hiperuricemija i giht

Hiperuricemija se javlja u 14 – 47% pacijenata nakon TJ, uglavnom u onih s pridruženom bubrežnom bolesti.[48] Glavni faktori rizika za nastanak su viša životna dob, muški spol, debljina, šećerna bolest, bolest bubrega, hipertenzija te primjena CNI (ciklosporina i takrolimusa).[48,49] Hiperuricemija je najvažniji faktor rizika za razvitak gihta, koji se javlja u 13% transplantiranih pacijenata.[50] Liječenje se provodi prema istim principima kao i za opću populaciju te uključuje dijetu s niskim udjelom purina, smanjen unos alkohola (osobito piva), gubitak na tjelesnoj težini, izbjegavanje diuretika, regulaciju hipertenzije te sniženje serumske razine urata alopurinolom u sklopu prevencije budućih napadaja. Primjena alopurinola je sigurnija kod pacijenata liječenih MMF-om u odnosu na liječene AzA-om, zbog učestalije pojave interakacije lijekova i razvoja gastointestinalnih i mijelosupresivnih komplikacija. Kod akutnog napadaja gihta moguća je primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova, kolhicina i glukokortikoida, no uz povećan oprez.[50]

Osteoporoza

Rizik osteoporotičnih fraktura povećan je prije transplantacije osobito u osoba s prekomjernom konzumacijom alkohola, pušenjem, neadekvatnom prehranom i kolestatskim bolestima jetre.[51] U prvih 3 – 6 mjeseci nakon TJ dolazi do značajnog gubitka gustoće kostiju, prvenstveno zbog primjene glukokortikoida i CNI, nakon čega obično nakon prve godine uslijedi povratak na vrijednosti prije transplantacije. U dugoročnom praćenju nakon transplantacije osteoporoza je česta komplikacija i zahvaća više od trećine pacijenata (37%).[52] Pacijente s povišenim rizikom za razvoj osteoporotičnih fraktura potrebno je identificirati probirom koji uključuje denzitometriju, serumske razine kalcija, fosfora te 25-hidroksivitamin D. Liječenje se provodi kao i u netransplantiranih pacijenata te uključuje promjenu životnog stila: prestanak pušenja, povećanje fizičke aktivnosti, poboljšanje prehrambenih navika, uz dnevni unos 1500 mg kalcija i 800 IU vitamina D, uz moguću primjenu oralnih bifosfonata.[52]

Psihološki aspekti skrbi za pacijenta s transplantiranom jetrom

Pacijenti s transplantiranom jetrom izloženi su značajnim tjelesnim i psihološkim stresogenim čimbeni-

Tablica 3. Najčešće neoplazme nakon transplantacije jetre i njihovi faktori rizika
Table 3. Most common neoplasms after liver transplant and their risk factors

Tip neoplazme / Type of neoplasm	Incidencija / Incidence	Faktori rizika / Risk factors	Reference / References
Tumori kože (nemelanomski) / Skin cancer (non-melanoma)	0,9 – 3,2%	izlaganje suncu, tip kože, dob >40 godina, muški spol, akoholna ciroza / sun exposure, skin type, age >40 y.o., male, alcoholic liver disease	61,67
PTLD	0,9 – 2,6%	EBV infekcija, dob>50 godina, HCV ili alkoholna ciroza / EBV infection, age >50 y.o., HCV or alcoholic liver disease	61,62,67
Glava, vrat i pluća / Head and neck, lung	0,1 – 2%	pušenje, alkoholna ciroza / smoking, alcoholic liver disease	61,66,67
Kolorektalni karcinom / Colorectal carcinoma	do 0,6%	upalna bolest crijeva, PSC / inflammatory bowel disease, PSC	61,62

PTLD – post-transplantacijska limfoproliferativna bolest / post-transplant lymphoproliferative disease

cima, uključujući životno ugrožavajaću bolest jetre, transplantacijski kirurški zahvat, skrb u jedinici intenzivnog liječenja, bol, doživotno liječenje imunosupresivnim lijekovima, što ih sve čini osjetljivima za nastanak poremećaja psihičkog zdravlja. Iako je kvaliteta života pacijenata nakon TJ nedvojbeno veća u odnosu na vrijeme prije TJ, posebno u domeni tjelesnog zdravlja, seksualnog funkcioniranja, dnevnih aktivnosti te socijalnog funkcioniranja, za dio pacijenata ona ipak ostaje niža u odnosu na opću populaciju i to prvenstveno u domeni psihičkog zdravlja.[53,54] Čimbenici povezani s prisutnošću psiholoških problema nakon TJ uključuju postojanje psihičke bolesti prije TJ, nedovoljnu obiteljsku i socijalnu podršku, virusni hepatitis (hepatitis C), alkoholnu bolest jetre te nuspojave imunosupresivnih lijekova.[55,56] Kod 22 – 33% pacijenata nakon TJ prisutan je neki oblik poremećaja raspoloženja, od kojih najčešće anksioznost (28,7%), depresija (16,5%) te posttraumatski stresni poremećaj (1 – 16%).[55–57] Također je u oko 20% pacijenata nakon TJ prisutno problematično i štetno pijenje alkohola.[58] Prisutnost navedenih stanja rezultira smanjenom kvalitetom života pacijenata, ali i slabijom adherentnosti u pogledu uzimanja lijekova, što povećava rizik za nastanak komplikacija i odbacivanje presatka.[57] Intervencija usmjerena na zbrinjavanje problema mentalnog zdravlja na razini primarne zaštite uključuje pravodobno prepoznavanje ovih stanja, savjetovanje, osiguravanje adekvatne psihosocijalne podrške, poticanje tjelesne aktivnosti i povratka na posao te farmakoterapijsko liječenje.[59] Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina predstavljaju sigurne i učinkovite lijekove u ovoj skupini pacijenata, pri čemu je citalopram lijek izbora s obzirom na njegov minimalan inhibicijski učinak na citokrom P-450 sustav, uslijed čega ne dovodi do porasta razine CNI (ciklosporina i takrolimusa).[33] Mirtazapin se također može smatrati sigurnim u liječenju, dok se inhibitori monoaminooksidaze ne preporučuju.[31] S obzirom na trajni teret imunosupresivnog liječenja također je važna kontinuirana podrška u zbrinjavanju nuspojava liječenja kao dio rutinske skrbi za pacijente nakon TJ.[55]

Maligne bolesti

Produžena izloženost imunosupresivnim lijekovima povezana je s povećanom incidencijom neoplazmi. Petnaestogodišnja kumulativna incidencija nakon transplantacije jetre iznosi 34,7%, što je značajno više u odnosu na netransplantiranu populaciju (8,9%).[60] Najčešći malignomi su nemelanomski kožni tumori, poslijetransplantacijska limfoproliferativna bolest (engl. *post-transplant lymphoproliperative disease*, PTLD), tumori vrata i pluća te kolorektalni karcinom[61,62] (Tablica 3). Kožni karcinomi (bazocelularni i planocelularni) čine 50% svih malignoma nakon transplantacije, pri čemu je pojavnost planoncelularnog kacinoma 100 puta veća u nego u općoj populaciji.[63,64] Na drugom se mjestu nalazi PTLD koji predstavlja heterogenu skupinu bolesti koju karakterizira pojačana B stanična proliferacija u T stanično suprimiranih pacijenata uslijed imunosupresije. Incidencija PTLD-a u odraslih iznosi 0,9 – 2,6%, dok u pedijatrijskoj populaciji transplantiranih pacijenata doseže čak do 10%. Razvoj PTLD-a najčešće se povezuje s reaktivacijom Epstein-Barr virusne infekcije, određenim tipovima imunosupresije i virusom hepatitisa C. Kod pacijenata koji se prezentiraju B simptomima (vrućicom, noćnim znojenjem, gubitkom na tjelesnoj težini), limfadenopatijom i citopenijama potrebno je posumnjati na razvoj PTLD-a.[61,65]

Bolesnici s prethodnom prekomjernom konzumacijom alkohola i pušenjem imaju povećani rizik od tumora glave, vrata i pluća[61,66,67], dok bolesnici transplantirani zbog primarnoga sklerozirajućeg kolangitisa (PSC) i s upalnom bolesti crijeva imaju povećani rizik od kolorektalnog karcinoma[61] (Tablica 3). *De novo* neoplazme jedan su od najčešćih uzroka kasnog mortaliteta transplantiranih osoba.[12]

Postupci prevencije malignih bolesti nakon transplantacije jetre uključuju primjenu najmanje učinko-

Tablica 4. Postupci prevencije i probira na maligne bolesti nakon transplantacije jetre
Table 4. Prevention and screening methods for malignancies after liver transplant

Postupci prevencije / Preventive procedures	
• minimalna doza imunosupresivne terapije / minimization of immunosuppressive therapy • izbjegavanje izlaganja suncu / sun exposure avoidance • tretman premalignih promjena na koži / treatment of premalignant skin lesions • nepušenje / non-smoking	
Postupci probira / Screening tests (61,69)	
jedanput godišnje / annually	2 – 5 godina / years
• dermatološki pregled / dermatological examination • ginekološki pregled i Papa test / gynecological examination and pap test • urološki pregled i PSA / urological examination and PSA • stolica na okultno krvarenje / fecal occult blood test • rendgen / CT prsnog koša (pušači, pacijenti s alkoholnom cirozom prije TJ) / chest X-ray / CT (smokers, alcoholic liver disease patients before liver transplant) • orofaringoskopski pregled (pušači, pacijenti s alkoholnom cirozom prije TJ) / oropharyngoscopy (smokers, alcoholic liver disease patients before liver transplant) • UZV/CT abdomena / abdomen US/CT • kolonoskopija s biopsijama (pacijenti transplanirani zbog PSC-a i s upalnim bolestima crijeva) / colonoscopy with biopsy (PSC patients before liver transplant, IBD patients)	mamografija / mammography kolonoskopija / colonoscopy

vite doze imunosupresije koja sprječava odbacivanje presatka, izbjegavanje prekomjernog izlaganja suncu, liječenje premalignih promjena na koži (npr. aktinička keratoza) te izbjegavanje izlaganja poznatim karcinogenima poput onih sadržanih u cigaretnom dimu.

Protokoli probira za maligne bolesti značajno variraju i nisu validirani na transplantiranoj populaciji, no svima je cilj rano otkivanje malignih promjena, čime se povećavaju mogućnosti daljnjeg liječenja i bolje prognoze.[68,69] Neke od preporučenih strategija uključuju godišnji dermatološki pregled, ginekološki pregled s Papa testom, testiranje stolice na okultno krvarenje, pregled prostate i određivanje prostata specifičnog antigena te rendgen ili CT prsnog koša ili orofaringoskopski pregled kod osoba s povećanim rizikom od karcinoma pluća odnosno grla (pušača ili transplantiranih zbog alkoholne ciroze), ultrazvuk ili CT abdomena te mamografiju i kolonoskopiju prema smjernicama za opću populaciju. Iznimka su pacijenti s PSC-om i upalnim bolestima crijeva kod kojih su potrebni godišnji kolonoskopski pregledi s biopsijama zbog povišenog rizika od kolorektalnog karcinoma (Tablica 4).

Liječenje maligne bolesti nakon transplantacije jetre jednako je liječenju kod imunokompetentnog pacijenta u domeni kirurgije, kemoterapije i radioterapije. Glavna razlika sadržana je u potrebi modifikacije i/ili minimalizacije imunosupresivne terapije kod transplantiranih osoba, osobito kod tumora koji su osjetljivi na imunosupresiju poput PTLD-a. Zbog antiangiogenetskog učinka u inhibiciji rasta tumora i direktnog učinka na tumorske stanice, mTOR inhibitori sve više se primjenjuju u liječenju bolesnika s neoplazmama nakon transplatacije jetre.[70]

Rasprava

Suvremena skrb za bolesnike u obiteljskoj medicini podrazumijeva prije svega trajnu i sveobuhvatnu skrb za bolesnike s kroničnim bolestima, uključujući bolesnike nakon transplantacije jetre. Nakon inicijalnoga kirurškog liječenja i intenzivnog praćenja bolesnika od strane transplantacijskog tima tijekom prve godine nakon transplantacije nastupa razdoblje postupne tranzicije skrbi u kojoj uloga obiteljskog liječnika postaje sve značajnija, uz povremene procjene specijalista u transplantacijskim centrima. U navedenom procesu iznimno je važna dobra komunikacija između liječnika specijalista u transplantacijskim centrima i obiteljskih liječnika kao i osposobljenost obiteljskih liječnika za zbrinjavanje najčešćih dugoročnih komplikacija nakon transplantacije jetre koji osiguravaju uspješnu podjelu skrbi.[13]

Dugoročna skrb za bolesnike nakon TJ u obiteljskoj medicini podrazumijeva praćenje nuspojava i interakcija imunosupresivnih lijekova, praćenje funkcije transplantirane jetre, pravodobno prepoznavanje i zbrinjavanje stanja koja predstavljaju kasne komplikacije nakon TJ, u prvom redu metaboličkog sindroma, kardiovaskularnih bolesti, kronične bubrežne bolesti i malignih bolesti te očuvanje kvalitete života bolesnika.[33,58] Prva procjena bolesnika nakon TJ u skrbi obiteljskog liječnika trebala bi uključivati podatak o indikaciji za transplantaciju jetre (procjena rizika za reaktivaciju osnovne bolesti i zatajivanje presatka), poznavanje CMV i EBV statusa primatelja i donora (rizik oportunističke CMV infekcije najveći je kod CMV pozitivnog donora i CMV negativnog primatelja, kao i rizik nastanka poslijetransplantacijske limfoproliferativne bolesti (PTLD) kod EBV pozitivnog donora i EBV negativnog primatelja), podatak o uspješnosti prijašnjih transplantacija (o ranijem odbacivanju

presatka), dosadašnjim infektivnim komplikacijama (oportunističkim i drugim ozbiljnim infekcijama), pridruženim kroničnim bolestima te vrsti i dozi imunosupresivnih i drugih lijekova koje bolesnik primjenjuje, uključujući podnošenje navedenih lijekova te adherentnosti na propisano liječenje.[31] S obzirom na usku terapijsku širinu i veliki rizik interakcija imunosupresivnih lijekova, prije uvođenja bilo kojega novog lijeka obiteljski liječnik bi trebao provjeriti rizik od interakcija navedenog lijeka s imunosupresivnim lijekovima koje bolesnik uzima.[58] U procjeni funkcije transplantirane jetre potrebno je redovito praćenje vrijednosti transaminaza, bilirubina, alkalne fosfataze i INR-a te CD UZV transplantirane jetre.[31] Također je uslijed nefrotoksičnog učinka imunosupresivnih lijekova, posebice takrolimusa i ciklosporina kao najčešće primjenjivanih imunosupresivnih lijekova, potrebno nadzirati bubrežnu funkciju praćenjem vrijednosti ureje, kreatinina i elektrolita u krvi te procjenom vrijednosti glomerularne filtracije (eGFR).[19,31] U procjeni metaboličkih poremećaja i rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti potrebno je praćenje vrijednosti glukoze, lipida i urata u krvi, uz redovito bilježenje vrijednosti arterijskog tlaka; intervencije uključuju savjetovanje o zdravim životnim navikama: prestanku pušenja, regulaciji tjelesne težine, povećanju tjelesne aktivnosti, primjerenim prehrambenim navikama te medikamentozno liječenje.[19,31,58] Najčešće korišteni antidijabetici koji se mogu sigurno primijeniti kod bolesnika nakon TJ su DPP-4 inhibitori, pioglitazon i inzulin, dok se metformin može primjenjivati uz oprez i praćenje bubrežne funkcije.[20,23,25] Antihipertenzivi prvog izbora su dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala amlodipin i nifedipin, od beta-blokatora prednost treba dati bisoprololu i nebivololu, a ACEi ili ARB imaju povoljan učinak kod bolesnika sa ŠB ili kongestivnim srčanim zatajivanjem, ali se ne preporučuju u liječenju tijekom prve godine nakon TJ.[12,35] Od statina prednost treba dati pravastatinu i fluvastatinu te rosuvastatinu, pri čemu se preporučuje započinjanje liječenja niskim dozama uz postupno titriranje doze lijeka.[29–31] U slučaju da navedeni temeljni postupci ne dovedu do željenog učinka, u obzir dolazi konzultacija s transplantacijskim centrom radi procjene o mogućnostima modifikacije imunosupresivnog i drugog liječenja. Iako je kvaliteta života pacijenata nakon TJ nedvojbeno veća u odnosu na vrijeme prije TJ, za dio pacijenata ona ipak ostaje niža u odnosu na opću populaciju i to prvenstveno u domeni psihološkog zdravlja.[53,54] U tom je smislu prepoznavanje depresije i problematičnog ili štetnog pijenja alkohola kod bolesnika nakon TJ trajna briga obiteljskih liječnika.[58]

Zaključak

Aktualni rastući trend transplantiranih bolesnika kao i sve dužeg preživljenja nakon transplantacije jetre navedenoj populaciji nameće teret kroničnih komplikacija, stoga se u budućnosti može očekivati proporcionalni porast razvoja metaboličkih komplikacija, kronične bubrežne bolesti i kardiovaskulanih bolesti te malignoma.

Prevencija, prepoznavanje i zbrinjavanje komplikacija i komorbiditeta nakon transplantacije jetre ključni su za poboljšanje dugoročnih ishoda. Kako bi se navedeno ostvarilo, nužna je bliska suradnja obiteljskih liječnika i specijalista u transplantacijskim centrima. Transplantirani pacijenti zahtijevaju kontinuiranu skrb i nadzor koji uključuju redovite procjene razvoja komplikacija, što smanjuje mortalitet i poboljšava dugoročno preživljenje pacijenata.

LITERATURA

1. www.irodat.org. Pristupljeno 3. kolovoza 2019.
2. *Malat G, Culkin C.* The ABCs of Immunosuppression: A Primer for Primary Care Physicians. Med Clin North Am 2016;100:505–18.
3. *O'Grady JG1, Hardy P, Burroughs AK, Elbourne D; UK and Ireland Liver Transplant Study Group.* Randomized controlled trial of tacrolimus versus microemulsified cyclosporin (TMC) in liver transplantation: poststudy surveillance to 3 years. Am J Transplant 2007;7:137–41.
4. *Haddad EM, McAlistar VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, GluuD LL.* Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. CochraneDatabase Syst Rev 2006;(4):CD005161.
5. *O'Grady JG1, Burroughs A, Hardy P, Elbourne D, Truesdale A; UK and Republic of Ireland Liver Transplant Study Group.* Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. Lancet 2002;360:1119–25.
6. *Adam R, Karam V, Delvart V i sur.* Improved survival in liver transplant recipients receiving prolonged-release tacrolimus in the European Liver Transplant Registry. Am J Transplant 2015;15:1267–82.
7. *Finn RS.* Current and future treatment strategies for patients with advanced hepatocellular carcinoma: role of mTOR inhibition. Liver cancer 2012;1:247–56.
8. *Watt KD, Charlton MR.* Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. J Hepatol 2010;53:199–206.
9. *Richards J, Gunson B, Johnson J, Neuberger J.* Weight gain and obesity after liver transplantation. Transpl Int 2005;18:461–6.
10. *Anastacio LR, Ferreira LG, Ribeiro Hde S, Liboredo JC, Lima AS, Correia MI.* Metabolic syndrome after liver transplantation: prevalence and predictive factors. Nutrition 2011;27:931–7.
11. *Everhart JE, Lombardero M, Lake JR, Wiesner RH, Zetterman RK, Hoofnagle JH.* Weight change and obesity after liver transplantation: incidence and risk factors. Liver Transpl Surg 1998;4(4):285–96.
12. *Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DR i sur.* Practical Recommendations for Long-term Management of Modifiable Risks in Kidney and Liver Transplant Recipients: A Guidance Report and Clinical Checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation (COMMIT) Group. Transplantation 2017;101(2):1–56.

13. *Issa DH, Alkhouri N.* Long-term management of liver transplant recipients: A review for the internist. Cleve Clin J Med 2015;82:361–72.
14. *Saab S, Wiese C, Ibrahim AB i sur.* Employment and quality of life in liver transplant recipients. Liver Transpl 2007;13: 1330–8.
15. *Painter P, Krasnoff J, Paul SM, Ascher NL.* Physical activity and health-related quality of life in liver transplant recipients. Liver Transpl 2001;7:213–9.
16. *Neal DA, Gimson AE, Gibbs P, Alexander GJ.* Beneficial effects of converting liver transplant recipients from cyclosporine to tacrolimus on blood pressure, serum lipids, and weight. Liver Transpl 2001;7:533–539.
17. *McGuire BM, Rosenthal P, Brown CC i sur.* Long-term management of liver transplant patient: recommendations for the primary care doctor. Am J Transplant 2009;9:1988–2003.
18. *Cassiman D, Roelants M, Vandenplas G i sur.* Orlistat treatment is safe in owerweight and obese liver transplant recipients: a prospective open label trial. Transpl Int 2006;19: 1000–15.
19. *Cheung A, Levitsky J.* Follow-up of the post-liver transplantation patient. A primer for the practising gastroenterologist. Clin Liver Dis 2017;21:793–813.
20. *Peláez-Jaramillo MJ, Cárdenas-Mojica AA, Gaete PV, Mendivil CO.* Post-Liver Transplantation Diabetes Mellitus: A Review of Relevance and Approach to Treatment. Diabetes Ther 2018;9:521–43.
21. *Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J.* Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes. Endocr Rev 2016;37:37–61.
22. *Han E, Kim MS, Kim YS, Kang ES.* Risk assessment and management of post-transplant diabetes mellitus. Metabolism 2016;65:1559–69.
23. *Jenssen T, Hartmann A.* Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. Nat Rev Endocrinol 2019;15:172–88.
24. *Boerner BP, Shivaswamy V, Wolatz E, Larsen J.* Post-transplant diabetes: diagnosis and management. Minerva Endocrinol 2018;43:198–211.
25. *Pérez-Sáez MJ, Marín-Casino M, Pascual J.* Treating post-transplantation diabetes mellitus. Expert Opin Pharmacother 2015;16:1435–48.
26. *Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, Pinna AD, Zoli M.* Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. Liver Transpl 2008;14:1648–54.
27. *Holdaas H, Potena L, Saliba F.* mTOR inhibitors and dyslipidemia in transplant recipients: a cause for concern? Transplant Rev (Orlando) 2015;29:93–102.
28. *Martin JE, Cavanaugh TM, Trumbull L i sur.* Incidence of adverse events with HMG-CoA reductase inhibitors in liver transplant patients. Clin Transplant 2008;22:113–9.
29. *Catapano AL, Graham I, DeBacker G i sur.* 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Hearth J 2016;2999–3058.
30. *Page RL 2nd, Miler GG, Lindenfeld J.* Drug therapy in the heart transplant recipient: part IV: drug-drug interactions. Circulation 2005;111:230–9.
31. *Wong CJ, Pagalilauan G.* Primary care of the solid organ recepients. Med Clin N Am 2015;99:1075–103.
32. *Shaw SM, Chaggar P, Ritchie J i sur.* The efficacy and tolerability of ezetimibe in cardiac transplant recipients taking cyclosporin. Transplantation 2009;87:771–5.
33. *Singh S, Watt KD.* Long-term medical management of the liver transplant recipient: what the primary care physician needs to know. Mayo Clin Proc 2012;87:779–90.
34. *Di Stefano C, Vanni E, Mirabella S i sur.* Risk factors for arterial hypertension after liver transplantation. J Am Soc Hypertens 2018;12:220–9.
35. *Najeed SA, Saghir S, Hein B i sur.* Management of hypertension in liver transplant patients. Int J Cardiol 2011;152:4–6.
36. *Gojowy D, Adamczak M, Dudzicz S, Gazda M, Karkoszka H, Wiecek A.* High Frequency of Arterial Hypertension in Patients After Liver Transplantation. Transplant Proc 2016;48: 1721–4.
37. *Weir MR, Burgess ED, Cooper JE i sur.* Assessment and management of hypertension in transplant patients. J Am Soc Nephrol 2015;26:1248–60.
38. *Galioto A, Semplicini A, Zanus G i sur.* Nifedipine versus carvedilol in the treatment of de novo arterial hypertension after liver transplantation: results of a controlled clinical trial. Liver Transpl 2008;14:1020–8.
39. *Fussner LA, Heimbach JK, Fan C i sur.* Cardiovascular Disease After Liver Transplantation: When, What, and Who Is at Risk. Liver Transpl 2015;21:889–96.
40. *Schoeing W, Neidel N, Buescher N i sur.* Cardiovascular risk and events after liver transplantation. Experiences from 313 consecutive transplants with a follow-up of 20 years. Clin Transplant 2015;29:343–50.
41. *Sanchez-Torrijos Y, Ampuero J, Romero-Gómez M.* Cardiovascular assessment in liver transplant for non-alcoholic steatohepatitis patients: What we do, what we should do. World J Hepatol 2017;9:697–703.
42. *Ripoll C, Yotti R, Bermejo J, Bañares R.* The heart in liver transplantation. J Hepatol 2011;54:810–22.
43. *Ojo AO, Held PJ, Port FK i sur.* Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. N Engl J Med 2003; 349:931–40.
44. *Sharma P, Schaubel DE, Guidinger MK i sur.* Impact of MELD--Based Allocation on End-Stage Renal Disease After Liver Transplantation. Am J Transplant 2011;11(11):2372–8.
45. *Guitard J, Ribes D, Kamar N i sur.* Predictive factors for chronic renal failure one year after orthotopic liver transplantation. Ren Fail 2006;28:419–25.
46. *Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J, Perloth M.* Cyclosporine-associated chronic nephropathy. N Engl J Med 1984;311: 699–705.
47. *Pham PT, Pham PC, Wilkinson AH.* Management of renal dysfunction in the liver transplant recipient. Curr Opin Organ Transplant 2009;14:231–9.
48. *Longenecker JC, Waheed S, Bandak G i sur.* Hyperuricemia after orthotopic liver transplantation: divergent associations with progression of renal disease, incident end-stage renal disease, and mortality. BMC Nephrol 2017;18:103.
49. *Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK.* Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. Arthritis Rheum 2011;63(10):3136–41.
50. *Sullivan PM, William A, Tichy EM.* Hyperuricemia and gout in solid-organ transplant: update in pharmacological management. Prog Transplant 2015;25:263–70.
51. *Guichelaar MM, Schmoll J, Malinchoc M, Hay JE.* Fractures and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: long-term follow-up and predictive factors. Hepatology 2007;46(4):1198–1207.

52. *Chauhan V, Ranganna KM, Chauhan N, Vaid M, Kelepouris E.* Bone disease in organ transplant patients: pathogenesis and management. Postgrad Med 2012;124(3):80–90.
53. *Bravata DM, Olkin I, Barnato AE, Keeffe EB, Owens DK.* Health-related quality of life after liver transplantation: a meta-analysis. Liver Transpl Surg 1999;5(4):318–31.
54. *Nickel R, Wunsch A, Egle UT i sur.* The relevance of anxiety, depression and coping in patients after liver transplantation. Liver Transpl 2002;8:63–71.
55. *Annema C, Roodbol PF, Stewart RE, Porte RJ, Ranchor AV.* Prevalence of psychological problems and associated transplant-related variables at different time periods after liver transplantation. Liver Transplant 2015;21:524–38.
56. *Dawydow DS, Lease ED, Reyes JD.* Posttraumatic stress disorder in organ transplant recipients: a systematic review. Gen Hosp Psychiatry 2015;37(5):387–98.
57. *Rothenhausler HB, Ehrentraut S, Kapfhammer HP i sur.* Psychiatric and psychosocial outcome of orthoptic liver transplantation. Psychother Psychosom 2002;71:285–97.
58. *Sohn AJ, Jeon H, Ahn J.* Primary care of the liver transplant recipient. Prim Care Clin Office Pract 2011;38:499–514.
59. *McGuire BM, Rosenthal P, Brown CC i sur.* Long-term management of liver transplant patient: recommendations for the primary care doctor. Am J Transplant 2009;9:1988–2003.
60. *Wimmer CD, Angele MK, Schwarz B i sur.* Impact of cyclosporine versus tacrolimus on the incidence of de novo malignancy following liver transplantation: a single center experience with 609 patients. Transpl Int 2013;26:999–1006.
61. *Chak E, Saab S.* Risk factors and incidence of de novo malignancy in liver transplant recipients: a systematic review. Liver Int 2010;30:1247–58.
62. *Yao FY, Gautam M, Palese C i sur.* De novo malignancies following liver transplantation: a case-control study with long-term follow-up. Clin Transplant 2006;20:617–23.
63. *Jiménez-Romero C, Manrique Municio A, Marqués Medina E i sur.* Incidence of de novo nonmelanoma skin tumors after liver transplantation for alcoholic and nonalcoholic liver diseases. Transplant Proc 2006;38(8):2505–7.
64. *Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A.* Skin cancers after organ transplantation. N Engl J Med 2003;348(17):1681–91.
65. *Aucejo F, Rofaiel G, Miller C.* Who is at risk for post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after liver transplantation? J Hepatol 2006;44(1):19–23.
66. *Frezza EE, Fung JJ, van Thiel DH.* Non-lymphoid cancer after liver transplantation. Hepatogastroenterology 1997;44: 1172–81.
67. *Jimenez C, Rodriguez D, Marques E i sur.* De novo tumors after orthotopic liver transplantation. Transplant Proc 2002; 34:297–8.
68. *Wong G, Chapman JR, Craig JC.* Cancer screening in renal transplant recipients: what is the evidence? Clin J Am Soc Nephrol 2008;3(Supp. 2):S87–S100.
69. *Herrero JI, Alegre F, Quiroga J i sur.* Usefulness of a program of neoplasia surveillance in liver transplantation. A preliminary report. Clin Transplant 2009;23:532–6.
70. *Geissler EK, Schlitt HJ, Thomas G.* mTOR, cancer and transplantation. Am J Transplant 2008;8(11):2212–8.

Vijest | News

Hrvatsko društvo umirovljenih liječnika
Hrvatskoga liječničkog zbora
HDUL HLZ

Pozivamo umirovljene liječnike da nam se pridruže!

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

Pridruži se! Budi naš član!

Informacije: 098-350 108, 098-71 25 99, 098-457 117

E-pošta: brinarpeter@gmail.com, kaiczvonimir@gmail.com, ankica.salamon@gmail.com

Prim. mr. sc. Peter Brinar, dr. med.
Predsjednik HDUL HLZ

Liječ Vjesn 2020;142:215–217
https://doi.org/10.26800/LV-142-7-8-35

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Prikaz slučaja novorođenčeta s gastroshizom i duplikaturom žučnog mjehura

Case report: Duplication of gallbladder in a newborn with gastroschisis

Tomislav Bruketa[1]✉, Anko Antabak[1], Stanko Ćavar[1], Jurica Vuković[2]

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

Deskriptori
TRBUŠNA STIJENKA – anomalije, kirurgija;
GASTROSHIZA – kirurgija;
ŽUČNI MJEHUR – anomalije;
NOVOROĐENČE

SAŽETAK. Gastroshiza je defekt trbušne stijenke kroz koji protrudiraju trbušni organi i često je udružena s drugim malformacijama. Najčešće se radi o crijevnim (tri četvrtine), rjeđe ju prate urološke, srčane i malformacije ekstrahepatičkog bilijarnog stabla. Duplikature žučnog mjehura u općoj populaciji su relativno rijetke i javljaju se 1 na 3000–4000. U ovom prikazu slučaja prezentirat ćemo slučaj novorođenčeta s gastroshizom udruženom s duplikaturom žučnog mjehura. Kod novorođenčeta je pronađena kompletna duplikatura žučnog mjehura s dva odvojena duktusa cistikusa (tip 2 po Boydenu). Smjernica za postupak kod duplikature žučnog mjehura u novorođenčadi s gastroshizom nema, mi smo postupili po smjernicama za duplikaturu žučnog mjehura u općoj populaciji. Duplikature žučnog mjehura udružene s gastroshizom ne zahtijevaju aktivno kirurško liječenje ako nisu simptomatske ili ako ne postoji druga malformacija bilijarnog sustava.

Descriptors
ABDOMINAL WALL – abnormalities, surgery;
GASTROSCHISIS – surgery;
GALLBLADDER – abnormalities;
INFANT, NEWBORN

SUMMARY. Gastroschisis is a defect of the anterior abdominal wall through which viscera can protrude, and can be followed by additional malformations. Three quarters of the gastroschisis malformations are confined to the midgut. Other malformations are urologic and cardiac malformations and malformations of extrahepatic biliary tract. Duplication of gallbladder in general population is relatively rare, occurring once in every 3,000 to 4,000.In this case report we will present a case of an infant with gastroschisis accompanied with the duplication of gallbladder. In the newborn a complete duplication of gallbladder was found with two separate cystic ducts, i.e. type 2 by Boyden. Since the guidelines for duplication of the gallbladder associated with gastroschisis do not exist, we acted according to the guidelines for duplication of the gallbladder in the general population, i.e. nonsurgical intervention was performed on the biliary tree. Duplications of the gallbladder associated with gastroschisis do not require active surgical treatment, unless they are symptomatic or if there is other malformation of the biliary system.

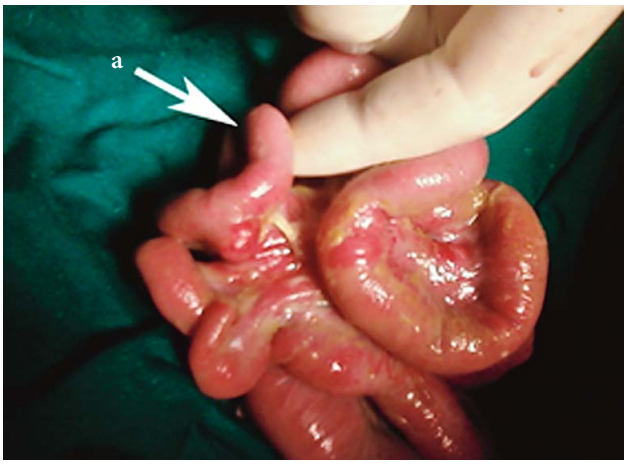
Gastroshiza je prirođena anomalija nepoznate etiologije. Nastaje zbog poremećenog, nepotpunog zatvaranja prednje trbušne stijenke.[1] U pravilu je smještena desno od umbilikalnih krvnih žila, a kroz nju protrudiraju trbušni organi. Pridružene anomalije vidimo u oko 10% novorođenčadi s gastroshizom, a tri četvrtine njih su malformacije crijeva, najčešće atrezije i stenoze. Ostale moguće malformacije su srčane (ventrikularni septalni defekt), urološke (hidronefroza, hipospadija i duplikatura uretera), malformacije ekstrahepatičkog bilijarnog stabla (duplikatura žučnog mjehura, djelomična i potpuna bilijarna atrezija), sindaktilija, artrogripoza i mikromelija.[2] Prevalencija gastroshize u općoj populaciji kreće se oko 2–3/10000 poroda.[3,4] Anatomske varijacije ekstrahepatalnog žučnog stabla su česte, no duplikatura žučnog mjehura rijetka je anomalija i javlja se 1 na 3000–4000.[5,6] O ovoj anomaliji publiciran je prikaz jednog bolesnika i pregled literature.[7,8] Detaljnim pretraživanjem literature ustanovljeno je da su opisana samo dva slučaja gastroshize uz duplikaturu žučnog mjehura.[9]

Prikaz novorođenčeta

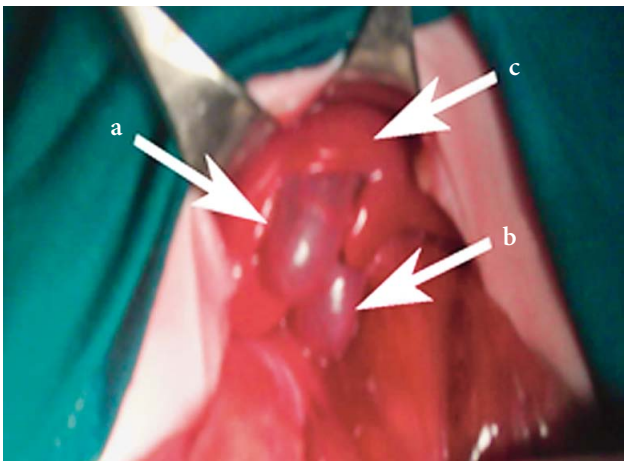
Žensko novorođenče, rođeno carskim rezom u 37. tjednu trudnoće. Antenatalna dijagnostika nije zamijetila defekt trbušne stijenke. Porod započet spontano. Indikacija za carski rez bila je patološki nalaz kardiotokografa i mekonij u amnionskoj tekućini. Ocjena ljestvicom Apgar bila je tri nakon prve minute i sedam nakon pete minute. Po rođenju novorođenče je bilo bradikardno i apnoično. Učinjena je aspiracija mekonija iz dišnog sustava i intubacija. Nakon 10 minuta novorođenče diše spontano te je ekstubirano. Odmah je prebačeno na pedijatrijski odjel intenzivnog liječenja, obaviješten dječji kirurg. U šestom satu života započela je operacija. Svi trbušni organi i slezena su

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Tomislav Bruketa, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-5892-2444
Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb,
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: tbruketa@kbc-zagreb.hr

Primljeno 27. svibnja 2019., prihvaćeno 2. prosinca 2019.

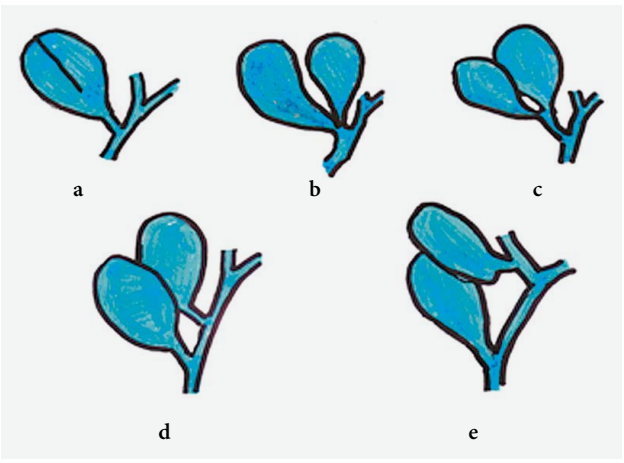


Slika 1. Meckelov divertikl (oznaka a)
Figure 1. Meckel's diverticulum (label a)



Slika 2. Duplikatura žučnog mjehura:
a) prvi žučni mjehur, b) drugi žučni mjehur, c) jetra
Figure 2. Duplication of gallbladder:
a) first gallblader, b) second gallbladder, c) liver

izvan trbuha. Crijeva zadebljala, usporene peristaltike. Seroza zamućena, prekrivena fibrinom. Na ileumu s antimezenterijske strane nađe se Meckelov divertikul (slika 1), oko 40 cm oralnije od ileocekalne valvule. Izgledom podsjeća na crvuljak. Nešto uže baze već je promjer ileuma, duljine oko 4 cm. Eksploracijom jetre zamijeti se duplikatura žučnog mjehura (slika 2). Žučni mjehuri potpuno su razdijeljeni, a veličinom i oblikom gotovo identični. Za razliku od crijeva, stijenka žučnjaka je tanka i sjajna, kroz koju prosijava sadržaj u njima. Kada se donji dio mjehura razdvoji, prate se zasebni i dobro formirani cistikusi, koji se zasebno na malom razmaku ulijevaju u koledokus. Cističnu arteriju nije bilo moguće identificirati. Učinjena je repozicija crijeva te odgođeno zatvaranje trbušne stijenke uz pomoć sintetske zakrpe *Dacron patcha* dimenzija 3 × 5 cm. Drugi dan djevojčica je ekstubirana u jedinici intenzivnog liječenja. Tu je boravila do drugoga



Slika 3. Antomska podjela dvostrukih žučnjaka po Harlaftisu. Primarno nepotpuno razdvojeni žučnjaci su: a) separirani, b) V-razdijeljeni, c) Y-razdijeljeni, a potpuno razdvojeni žučnjaci su: d) oba cistikusima na koledokusu, e) jedan žučnjak je na desnom hepatikusu
Figure 3. Anatomical classification of the double gallbladders by Harlaftis. Split primordium group are: a) separate, b) V-shaped, c) Y shaped, and accessory gallblladder group are: d) H or ductular, e) right trabecular

operacijskog zahvata. Na nazogastričnu sondu bistar želučani sadržaj. Laboratorijski nalazi uredni, bez znakova bilijarne staze. Nema retencije, tolerira peroralni unos. U drugom aktu, sedmi dan života, odstranjena je dakronska zakrpa te se primarno bez napetosti zašije prednja stijenka trbuha u jednom sloju, pojedinačnim šavovima. Nakon ovog zahvata boravi u jedinici intenzivnog liječenja dva tjedna i jedan tjedan u postintenzivnom odjelu. U tom vremenu djelomična nekroza kože, zacjeljuje *per secundam*. Nakon toga još četiri tjedna na odjelu dječje gastroenterologije. Intervencije na bilijarnom stablu nije bilo. Postoperativni tijek protrahiran, peroralni unos postupno se povećava, prirast težine se postigne u drugom mjesecu života. Petogodišnje praćenje djeteta prolazi uredno, bez potrebe za rehospitalizacijom i operativnim zahvatima.

Rasprava

Duplikatura žučnog mjehura rijetka je prirođena anomalija koja se javlja u 1 na 3000–4000 bolesnika. Brojne su anatomske kombinacije vanjskog bilijarnog stabla pa tako postoji više klasifikacija duplikature žučnog mjehura. Povijesno je najznačajnija klasifikacija po Boydenu.[10] Ona opisuje tri oblika duplikature: inkompletnu duplikaturu s jednim duktusom cistikusom, kompletnu duplikaturu s dva odvojena duktusa cistikusa i kompletnu duplikaturu s jednim zajedničkim duktusom cistikusom. Pedeset godina kasnije Harlaftis i sur. daju novu klasifikaciju, koja se danas češće koristi.[11] Ona ima pet podtipova. Prva tri čine skupinu primarno nepotpuno razdvojenih žučnjaka

(slika 3. a, b, c), a druga dva su posve razdvojeni žučnjaci s vlastitim cističnim vodom (slika 3. d, e). Naša djevojčica po ovoj podjeli ima dvostruki žučnjak, podskupina d. Prema dostupnim smjernicama za općenu populaciju, kod klinički asimptomatske duplikature žučnog mjehura liječenje nije potrebno.[5] Kod prisutnosti simptoma preporučuje se kolecistektomija obaju žučnih mjehura uz prethodnu evaluaciju anatomije hepatobilijarnog stabla. U dostupnoj literaturi Moore i sur. opisuju dva slučaja duplikature žučnog mjehura s gastroshizom bez operativnog liječenja duplikature.[9] Smjernice za postupak s duplikaturom žučnog mjehura udruženog s gastroshizom ne postoje. Iz navedenog razloga prilikom operacijskog liječenja nismo se odlučili za intervenciju na hepatobilijarnom sustavu. Sama duplikatura žučnog mjehura, ako nije prepoznata, može kompliciratи osobito hitne kirurške zahvate na bilijarnom stablu. Opisane su ozljede hepatobilijarnog sustava u laparoskopske kolecistektomije.[12]

Pojava duplikature žučnog mjehura u kombinaciji s gastroshizom vrlo je rijetka i prema literaturi ne stvara komplikacije niti probleme tijekom liječenja gastroshize.[9] Budući da djevojčica nije imala simptome vezane uz bilijarni sustav, a pratili smo je do pete godine života, smatramo da je naš postupak bio pravilan izbor.

LITERATURA

1. *Opitz JM, Feldkamp ML, Botto LD.* An evolutionary and developmental biology approach to gastroschisis. Birth Defects Research 2019;111:294–311.
2. *Kirby RS, Mai CT, Wingate MS i sur.* Prevalence of selected birth defects by maternal nativity status, USA, 1999–2007. Birth Defects Research 2019;1–10.
3. *Brebner A, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA.* Prevalence and predictors of mortality in gastroschisis: a population-based study of 4803 cases in the USA. J Matern Fetal Neonatal Med 2018;26:1–7.
4. *Anderson JE, Galganski LA, Cheng Y i sur.* Epidemiology of gastroschisis: A population-based study in California from 1995 to 2012. J Pediatr Surg 2018;53:2399–403.
5. *Kelly KB, Ponsky TA.* Pediatric abdominal wall defects. Surg Clin North Am 2013;93:1255–67.
6. *Cozacov Y, Subhas G, Jacobs M, Parikh J.* Total laparoscopic removal of accessory gallbladder: A case report and review of literature. World J Gastrointest Surg 2015;7:398–402.
7. *Musleh M, Burnett H, Rajashanker B, Ammori BJ.* Laparoscopic double cholecystectomy for duplicated gallbladder: a case report. Int J Surg Case Rep 2017; 41:502–4.
8. *Causey MW, Miller S, Fernelius CA, Burgess JR, Brown TA, Newton C.* Gallbladder duplication: evaluation, treatment, and classification. J Pediatr Surg 2010;45:443–6.
9. *Moore TC, Nur K.* An international survey of gastroschisis and omphalocele (490 cases). Pediatr Surg Int 1986;1:46–50.
10. *Boyden EA.* The accessory gallbladder-an embryological and comparative study of aberrant biliary vesicles occurring in man and domestic mammals. Am J Anast 1926; 38:177–231.
11. *Harlaftis N, Gray SW, Skandalakis JE.* Multiple gallbladders. Surg Gynecol Obstetr 1977; 145:928–34.
12. *Miyajima N, Yamakawa T, Varma A, Uno K, Ohtaki S, Kano N.* Experience with laparoscopic double gallbladder removal. Surg Endosc 1995;9:63–6.

Vijest | News

Hrvatsko vertebrološko društvo HLZ-a
u suradnji
s Klinikom za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
i Klinikom za neurokirurgiju KBC Sestre milosrdnice

organizira

Simpozij
OSTEOPOROZA KRALJEŽNICE

13. listopada 2020. godine, s početkom u 9 sati
Preporodna dvorana Narodnog doma Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti,
Opatička br. 18, Zagreb,
ili, shodno epidemiološkoj situaciji, virtualno, putem video-platforme

Voditelji simpozija: prof. dr. sc. Simeon Grazio i prof. dr. sc. Boris Božić
Kontakt osoba: Veronika Jurić, Mob. 098-594281, E-pošta: veronika.juric@moment.hr
Kotizacija: 100 kuna za članove HVD-a, 300 kuna za ostale
www.hvdsimp-2020.com

Liječ Vjesn 2020;142:218–221
https://doi.org/10.26800/LV-142-7-8-36

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Laparoskopska duodenoduodenostomija u novorođenčeta s anularnim pankreasom

Laparoscopic duodenoduodenostomy in a neonate with annular pancreas

Miram Pasini[1]✉, Andrea Šimić[2], Goran Augustin[3], Dorotea Ninković[4], Ruža Grizelj[4], Dino Papeš[1], Ivana Sabolić[1], Stanko Ćavar[1], Anko Antabak[1], Tomislav Luetić[1]

[1] Zavod za dječju kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb
[2] Odjel za opću i dječju kirurgiju, Služba za kirurgiju, OB Zadar
[3] Zavod za gastrointestinalnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb
[4] Zavod za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

Deskriptori
DUODENALNA OPSTRUKCIJA – etiologija, kirurgija, prirođena; DUODENUM – kirurgija;
DUODENOSTOMIJA – metode;
LAPAROSKOPIJA – metode;
PANKREAS – anomalije;
ISHOD LIJEČENJA; NOVOROĐENČE

SAŽETAK. Kongenitalna duodenalna opstrukcija je gastrointestinalna anomalija s incidencijom od 1 na 2500 do 10000 živorođene djece koja se tradicionalno liječi pristupom kroz laparotomiju. U protekla dva desetljeća u literaturi je sve više izvješća o laparoskopskoj duodenoduodenostomiji. Prednosti su minimalno invazivnog pristupa kraće vrijeme do početka peroralnog unosa, kraće vrijeme do potpunoga enteralnog unosa i kraće vrijeme hospitalizacije te bolji kozmetički izgled. U ovom radu prikazujemo novorođenče kod kojega je uspješno napravljena laparoskopska duodenoduodenostomija s osvrtom na literaturu. Radi se o djetetu rođenom na termin, kod kojega smo treći dan života pod kliničkom slikom visoke intestinalne opstrukcije i radiološkim znakom dvostrukog balona postavili dijagnozu duodenalne opstrukcije. Intraoperacijski je nađen anularni pankreas kao uzrok opstrukcije. Postoperacijski tijek je protekao bez komplikacija, osmi dan je postignut potpuni enteralni unos, a dijete je otpušteno kući deveti postoperativni dan. Radi se o prvoj takvoj operaciji u Hrvatskoj.

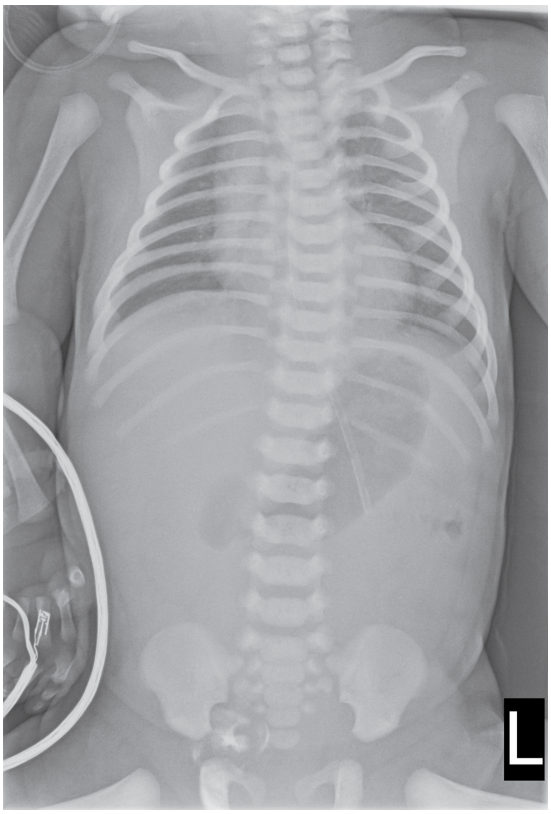
Descriptors
DUODENAL OBSTRUCTION – congenital, etiology, surgery; DUODENUM – surgery;
DUODENOSTOMY – methods;
LAPAROSCOPY – methods;
PANCREAS – abnormalities;
TREATMENT OUTCOME; INFANT, NEWBORN

SUMMARY. Congenital duodenal obstruction is one of the most common variants of intestinal atresia which is traditionally managed by laparotomy. In the last two decades there have been more reports of laparoscopic duodenoduodenostomy in neonates. Advantages of minimally invasive surgery are reduced time to initiation and completion of full enteral feeding, and shorter length of postoperative hospitalization. Here, we report a case of a successful laparoscopic duodenoduodenostomy and review the relevant literature. The child was born full term, on the third day of life she had clinical and radiological signs of duodenal obstruction. During the operation we found annular pancreas as a cause of duodenal obstruction. The postoperative period was uneventful, on the eighth day she was on full enteral feeding and was discharged home on the ninth postoperative day. This is the first neonatal laparoscopic duodedenoduodenostomy in Croatia.

Kongenitalna duodenalna opstrukcija (KDO) je gastrointestinalna anomalija male pojavnosti (1:2500 – 10000 živorođene djece) i uvijek zahtijeva kirurško intervenciju u novorođenačkoj dobi.[1] U oko 50% djece s KDO-om postoje pridružene kongenitalne anomalije. Opstrukcije duodenuma mogu biti potpune ili djelomične, a uzroci su intrinzični i ekstrinzični. Intrinzični su duodenalna atrezija, stenoza, membrana, duplikatura/cista crijeva, a ekstrinzični anularni pankreas, malrotacija i preduodenalna portalna vena. Standardni pristup liječenju KDO-a je otvorena kirurgija i duodenoduodenostomija (ODD) koju je prvu opisao Ladd 1931. godine.[2] Za popravak duodenalne atrezije postoji više tehnika. Najzastupljenija je ona oblika dijamanta (oralna poprečna i aboralna uzdužna duodenotomija s formiranjem laterolateralne anastomoze) koju je osmislio Kimura 1977. godine. Zbog najmanje stope stenoze, dehiscence i najkraćeg vremena potrebnog do potpunog peroralnog unosa, metoda je opće prihvaćena kao zlatni standard.[2] Prvu laparoskopsku duodenoduodenostomiju (LDD) napravio je Bax 2001. godine.[4] Zbog kratkog oporavka i boravka u bolnici te boljeg kozmetskog ishoda u odnosu na otvorenu kirurgiju, u iskusnim centrima dječje kirurgije LDD postaje metoda izbora.[5] U ovom radu prikazujemo laparoskopsku duodenoduodenostomiju u novorođenčeta s duodenalnom opstrukcijom uslijed anularnog pankreasa. Riječ je o prvoj takvoj operaciji novorođenčeta u Hrvatskoj.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Miram Pasini, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-0256-1330
Zavod za dječju kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, e-pošta: miram.pasini@gmail.com

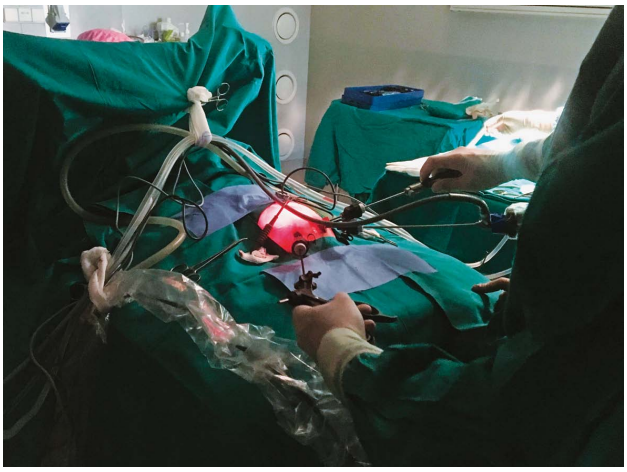
Primljeno 30. rujna 2019., prihvaćeno 19. prosinca 2019.



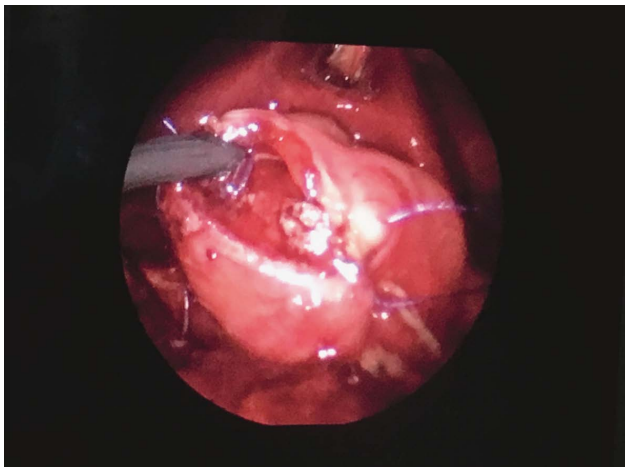
Slika 1. Babygram: znak dvostrukog balona
Figure 1. Babygram: double bubble sign

Prikaz djeteta i metode

Žensko novorođenče je rođeno iz prve trudnoće, a zbog majčine dobi (38 godina) u 16. tjednu trudnoće učinjena je amniocenteza. Kariogram je bio urednog nalaza. Trudnoća je redovito kontrolirana, a zbog položaja zatkom u 38. tjednu gestacije dovršena je elektivnim carskim rezom. Porođajna masa je bila 3140 g, dužina 48 cm i Apgar zbroj jednak u prvoj i petoj minuti života 8/10. Novorođenče je u prvim satima života povratilo rijetki hematinizirani sadržaj bez primjesa svježe krvi. Drugog dana života započeto je hranjenje mliječnom formulom. Kratko nakon toga, kroz dan nastavlja povraćati smeđi, potom hematinizirani sadržaj uz primjese majčinog mlijeka. Zbog navedenoga se obustavilo hranjenje, uvedena je nazogastrična sonda i započeta je parenteralna prehrana. Učinjen je ultrazvuk abdomena kojim se prikaže izrazito dilatiran želudac, ispunjen djelomice tekućim gušćim sadržajem, dok se područje piloričnog kanala nije prikazivalo. Pod kliničkom slikom opstrukcije premještena je u neonatološku intenzivnu jedinicu KBC Zagreb. Kod primitka trbuh je bio mekan, aplaniran i bezbolan na palpaciju, ostali status bio je bez osobitosti. Učinjen je *babygram*, gdje se vidio znak dvostrukog balona s jednim oskudnim tračkom zraka u proksimalnim vijugama tankog crijeva (Slika 1). Nalaz je upućivao na djelomičnu opstrukciju duodenuma izazvanu postojanjem duodenalne membrane ili anularnog pankreasa. U 3. danu života (tjelesna masa 2810 grama), temeljem kliničke i radiološke slike visoke crijevne opstrukcije, indicirano je kirurško liječenje. Uz suglasnost roditelja učinjena je laparoskopska eksploracija standardnim neonatološkim laparoskopskim instrumentima i troakarima promjera 3 mm. Dijete je u supinacijskom položaju bilo smješteno uz kraj stola tako da je operater stajao kod njenih nogu. Kroz infraumbilikalnu inciziju otvorenim putem postavljen je prvi 3 mm troakar i insufliran CO_2 do tlaka od 6 mmHg, potom druga dva 3 mm troakara u donjem lijevom i desnom kvadrantu abdomena (Slika 2). S obzirom na djelomično propuštanje plina kroz infraumbilikalnu inciziju, bio je smanjen intraabdominalni radni prostor te je tlak tijekom dijela operacije povećan na 8 mmHg bez hemodinamskih i respiratornih reperkusija na dijete. Kroz trbušnu stijenku postavljen je šav preko ligamenta *teres hepatis* kako bi se odignula jetra u svrhu bolje vizualizacije duodenuma, koju je slijedila koherizacija duodenuma. Uzrok opstrukcije bio je anularni pankreas. Nakon duodenotomije iznad i ispod anularnog pankreasa te postavljanja transabdominalnih podržnih šavova u uglove crijeva napravljena je bez tenzije laterolateralna duodenoduodenostomija po tipu dijamanta. Prvo je produžno šivana stražnja stijenka, potom prednja stijenka dudodenuma koristeći polyglactin 4-0 šav (Slika 3). Eksploracijom abdomena nismo našli pridružene anomalije. Nakon evakuacije plina koža je adaptirana Steri-strip trakicama, a operacija je trajala 200 minuta. Novorođenče je postoperacijski bilo intubirano 19 sati. Četvrtoga postoperativnog dana započeta je enteralna prehrana majčinim mlijekom, a potpuni enteralni unos postiže se osmog dana. Devetoga postoperativnog dana dijete je otpušteno kući, spontane peristaltike, s tjelesnom masom od 3080 grama. Od



Slika 2. Položaj abdominalnih troakara
Figure 2. Position of the abdominal trocars



Slika 3. Intraoperativna slika šivanja stražnje stijenke duodenodudenostomije

Figure. 3 Intraoperative view during formation of posterior duodenoduodenostomy

operacije je prošlo pet mjeseci i do sada je bila bez komplikacija (Slika 4).

Rasprava

Prošlo je 18 godina od prve laparoskopske operacije kongenitalne duodenalne opstrukcije. Obilježje ovih prirođenih anomalija jest visoka opstrukcija probavnog sustava. Aboralno od duodenuma sva su crijeva kolabirana, što je pogodno za laparoskopski pristup. Tako u malom trbuhu novorođenčeta ima dovoljno radnog prostora za dobru vizualizaciju s optičkim povećanjem, što olakšava izradu anastomoze. U odnosu na otvorenu kirurgiju, kod laparoskopskog pristupa veća je vjerojatnost previda pridružene distalne atrezije crijeva. U većoj seriji od 408 djece s duodenalnom opstrukcijom incidencija pridružene atrezije bila je manja od <1%.[6] Nakon prvih nekoliko uspješnih LDD uslijedilo je višegodišnje zatišje radi neprihvatljivo visokih stopa komplikacija, zbog čega su pioniri ove metode privremeno i napustili laparoskopski pristup.[7] Nakon stjecanja iskustva, analize i promjene tehnike intrakorporalnog šivanja nastavili su s minimalno invazivnim pristupom. Do sada je objavljeno 9 retrospektivnih studija koje uspoređuju otvorenu i laparoskopsku duodenoduodenostomiju. U prvoj su Spilde i sur. (2008.) u maloj seriji od 14 LDD i 15 ODD našli značajno kraće vrijeme boravka (20,1 vs 12,9 dana), kraće vrijeme do prvog hranjenja (11,3 vs 5,4 dana) i kraće vrijeme do potpunog peroralnog unosa (16,9 vs 9 dana) uz prosječno duže vrijeme operacije za 30 minuta.[8] Ni u jednoj grupi nije bilo komplikacija. Hill (2011.) i Jensen (2013.), analizirajući 57 i 64 pacijenata, nisu našli razliku u vremenu potrebnom do potpunoga enteralnog unosa kao ni u broju postoperativnih dana u bolnici, dok je Jensen opisao visoku stopu



Slika 4. Dobar postoperativni izgled 4 mjeseca nakon operacije

Figure 4. Good cosmetic results four months postoperatively

konverzije iz LDD u ODD od 35%[9,10]. Parmentier i sur. (2015.) imali su drugačije rezultate, na 10 LDD i 19 ODD. Za LDD je bilo duže vrijeme do početka i do potpunog hranjenja (8 vs. 4 dana i 36 vs 16,5 dana) uz duže vrijeme boravka u grupi LDD (45,5 vs 20,5 dana).[11] Kroz dvanaestogodišnji period Chiareza i suradnici (2017.) su analizirali ukupno 18 djece. Imali su kraći boravak (25 vs. 13 dana) i kraći period do početka peroralnog unosa uz duže vrijeme operacije (120 vs. 190 min) i jednu komplikaciju kod ODD.[12] Najveća retrospektivna studija objavljena je 2017. godine. Provedena je u šestogodišnjem periodu, sa 68 LDD i 44 ODD. Laparoskopska operacija je imala manje postoperativnih komplikacija (5,9% vs 36,4%), kraće prosječno vrijeme do početka oralnog unosa i postoperativnog vremena boravka u bolnici (3,9 vs 7,1 dana i 8,6 vs 12,9 dana p<0.0001) uz bolje kozmetičke rezultate.[5] Gfroerer i sur. (2018.) su na ukupno 47 djece za komparaciju komplikacija koristili standardnu Clavien-Dindo klasifikaciju (CDK) i noviji opsežan indeks komplikacija (*Comprehensive complication index* – CCI) koji uključuje sve, a ne samo kirurške komplikacije i time daje potpuniju sliku postoperativnog morbiditeta. Kao i kod prethodnih studija, statistički značajno bilo je kraće vrijeme do početka peroralnog unosa, vrijeme do potpunog enteralnog unosa i vrijeme od operacije do otpusta. Nije bilo statistički značaj-

ne razlike CDK I-II stupnja niti III-IV stupnja između grupa, dok je CCI bio statistički značajno manji u djece koja su operirana laparoskopski (0 vs 4,3)[13]. Zadnja objavljena komparativna studija Arafa i sur. (2018.) s uključenih 11 bolesnika koji su podvrgnuti LDD pokazala je slične rezultate kao i prethodne studije u korist LDD.[14] Kod naše bolesnice proteklo je 4 dana od operacije do početka hranjenja na usta i još 4 dana do potpunoga enteralnog unosa, što je jednako vremenu u drugim studijama. Brzoj uspostavi peristaltike pridonijelo je to što nije imala udružene anomalije probavnog sustava niti kongenitalnu srčanu manu. Također je zbog anularnog pankreasa minimalna količina zraka ipak uspijevala proći u aboralni dio crijeva, što smo vidjeli na nativnoj snimci abdomena prije operacije, tako da nije imala preveliku distenziju duodenuma i želuca i nije bilo potrebe za intraoperacijskim krojenjem dilatiranog duodenuma. S obzirom na minimalno invazivni pristup nije bilo niti eksteriorizacije crijeva, što je također pogodovalo kratkom vremenu do potpunoga enteralnog unosa.

Zaključak

Laparoskopka duodenoduodenostomija je jedan od tehnički zahtjevnijih postupaka neonatalne kirurgije. Unatoč dužem laparoskopskom operativnom vremenu, brojne su prednosti u odnosu na otvorenu kirurgiju u liječenju novorođenačke duodenalne opstrukcije. U iskusnim centrima ovo je sigurna metoda i adekvatna alternativa otvorenoj kirurgiji.

LITERATURA

1. *Lawrence MJ, Ford WD, Furness ME, Hayward T, Wilson T.* Congenital duodenal obstruction: early antenatal ultrasound diagnosis. Pediatr Surg Int 2000;16:342–5.
2. *Ladd W.* E. Congenital obstruction of the duodenum in children. N Engl J Med 1932;206:277–83.
3. *Kimura K, Tsugawa C, Ogawa K, Matsumoto Y, Yamamoto T, Asada S.* Diamond-shaped anastomosis for congenital duodenal obstruction. Arch Surg 1977;112:1262–3.
4. *Bax NM, Ure BM, van der Zee DC, van Tuijl I.* Laparoscopic duodenoduodenostomy for duodenal atresia. Surg Endosc 2001;15:217.
5. *Son TN, Kien HH.* Laparoscopic versus open surgery in managment of congenital duodenal obstruction in neonates; a single center experience with 112 cases. J Pediatr Surg 2017; 52:1949–51.
6. *St Peter SD, Little DC, Barsness KA i sur.* Should we be concerned about jejunoileal atresia during repair of duodenal atresia? J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2010;20:773–5.
7. *van der Zee DC.* Laparoscopic repair of duodenal atresia: revisited. World J Surg 2011;35:1781–4.
8. *Spilde TL, St Peter SD, Keckler SJ, Holcomb GW 3rd, Snyder CL, Ostlie DJ.* Open vs laparoscopic repair of congenital duodenal obstructions: a concurrent series. J Pediatr Surg 2008; 43:1002–5.
9. *Hill S, Koontz CS, Langness SM, Wulkan ML.* Laparoscopic versus open repair of congenital duodenal obstruction in infants. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2011;21:961–3.
10. *Jensen AR, Short SS, Anselmo DM i sur.* Laparoscopic versus open treatment of congenital dodenal obstruction: multicenter short-term outcomes analysis. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2013;23:876–80
11. *Parmentier B, Peycelon M, Muller CO, El Ghoneimi A, Bonnard A.* Laparoscopic management of congenital duodenal atresia or stenosis: a single-center early experience. J Pediatr Surg 2015;50:1833–6
12. *Chiarenza SF, Bucci V, Conighi ML i sur.* Duodenal atresia: open versus MIS repair-analysis our experience over the last 12 years. Biomed Res Int 2017:4585360 Dostupno na https://doi.org/10.1155/2017/4585360. Pristupljeno 24. 10. 2019.
13. *Gfroerer S, Theilen TM, Fiegel HC, Rolle U.* Laparoscopic versus open surgery for the repair of congenital duodenal obstructions in infants and children. Surg Endosc 2018;32: 3909–17.
14. *Arafa A, Mohamed W, Yassin T, Wishahy A, Anwar S.* Clinical impact of open versus laparoscopic approach on the outcome in cases of congenital duodenal obstruction: a comparative study. Ann Pediatr Surg 2018;14:231–5.

Liječ Vjesn 2020;142:222–229
https://doi.org/10.26800/LV-142-7-8-37

CC BY NC ND

Lijekovi i metode | Drugs and procedures

Medikamentozni prekid neželjene trudnoće

Medical termination of unplanned pregnancy

Natalija Vuletić[1], Jelena Ivandić[1], Nataša Smajla[1], Marko Klarić[1], Herman Haller[1]✉

[1]Klinika za ginekologiju i porodništvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka; Katedra za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci

Deskriptori
POBAČAJ, ARTIFICIJELNI – metode; MIFEPRISTON; MISOPROSTOL; ABORTIVI

SAŽETAK. Medicinski pobačaj se definira kao prekid trudnoće pomoću lijekova. Mifepriston u kombinaciji s mizoprostolom najčešći je oblik medikamentoznog prekida trudnoće. Cilj je ovoga rada predstaviti primjenjivost i učinkovitost medikamentoznog prekida neželjene trudnoće u Kliničkom bolničkom centru Rijeka gdje se primjenjuje od sredine 2015. godine. Medicinski pobačaj u KBC Rijeka vrši se prema protokolu Svjetske zdravstvene organizacije za medikamentozni prekid trudnoće od 9. do 12. tjedna trudnoće, a sastoji se od jednokratne peroralne primjene mifepristona u dozi od 200 mg i nakon 36–48 sati vaginalne ili bukalne primjene mizoprostola u dozi od 800 mcg. Nakon 6 sati od primjene prve doze mizoprostola učini se procjena stanja ginekološkim i ultrazvučnim pregledom te u slučajevima nedovršenog pobačaja nastavlja se svaka 3 sata s primjenom mizoprostola bukalnim putem u dozi od 400 mcg do najviše 4 dodatne primjene (2400 mcg kumulativne doze mizoprostola). Kombinacijom navedenih lijekova u 860 slučajeva postignuta je uspješnost od 99% (N=851) prekida trudnoće, a u 9 (1,0%) neuspjelih slučajeva prekid trudnoće dovršen je sljedećeg dana kirurškim putem. Ukupna stopa ostatnog tkiva trofoblasta (tzv. rezidua) u navedenoj studiji iznosila je 1,9%. Medikamentozni pobačaj predstavlja sigurnu i učinkovitu metodu prekida neželjenih trudnoća.

Descriptors
ABORTION, INDUCED – methods; MIFEPRISTONE; MISOPROSTOL; ABORTIFACIENT AGENTS

SUMMARY. Medical termination is defined as a termination of pregnancy by medications. Mifepristone in combination with misoprostol is the most common protocol of use for medical termination of pregnancy. The aim of this paper is to present the applicability and efficiency of medical termination of unplanned pregnancies at Clinical Hospital Center (CHC) Rijeka, where it has been practiced since the mid-2015. In CHC Rijeka we follow the protocol of the World Health Organization for medical termination of pregnancy from nine up to 12 weeks of gestation. It consists of a single dose of mifepristone 200 mg administered orally, followed by vaginal or buccal administration of misoprostol 800 mcg after 36–48 hours. After six hours of the first dose of misoprostol, gynecological and ultrasound examination determines whether the termination has occurred. In cases of uncompleted termination, the treatment is continued every three hours with the use of buccal misoprostol in a dose of 400 mcg to a maximum of four additional doses (2400 mcg of cumulative dose of misoprostol). Following the above procedure in 860 cases a success rate of 99% was achieved in the termination of pregnancies. Unresolved nine (0.1%) women underwent surgical removal of pregnancy. Total rate of residual tissue of the trophoblast (so-called residua) in this study was 1.9%. Medical termination of unwanted pregnancy represents a safe and effective method of abortion.

U Republici Hrvatskoj namjerni prekid neželjene trudnoće legalan je i obavlja se (u trenutku pisanja članka) prema još uvijek važećem zakonu iz 1978. godine.[1] Članak 15. navedenog zakona navodi: „Prekid trudnoće se može izvršiti do isteka deset tjedana od dana začeća", što podrazumijeva 12 tjedana gestacije, a može ga se izvoditi sukladno članku 17. istoimenog zakona isključivo „u bolnicama koje imaju organiziranu jedinicu za ginekologiju i porodiljstvo". Izuzetak od ovog pravila (član 17.) čine ustanove „koje za to posebno ovlasti republički organ uprave nadležan za zdravstvo".[1]

Kirurški prekid trudnoće i dalje je uobičajen u većini bolničkih zdravstvenih ustanova Republike Hrvatske koje su ovlaštene vršiti prekid trudnoće, a uključuje dilataciju vrata maternice i aspiraciju sadržaja materišta vakuum-pumpom. Noviju mogućnost prekida trudnoće predstavlja uporaba lijekova s ciljem dovršenja neželjene trudnoće, tzv. medikamentozni prekid trudnoće.[2]

Mifepriston kombiniran s mizoprostolom predstavlja najčešći oblik medikamentoznog prekida trudnoće.

Mifepriston je sintetički steroid koji se vezuje za progesteronski receptor sa znatno većim afinitetom u odnosu na progesteron, ali pritom bez aktivacije receptora te posljedično ima antiprogesteronski učinak. Mifepriston dovodi do nekroze decidue, smekšanja

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Herman Haller, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-1575-8936
Klinika za ginekologiju i porodništvo, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka, Katedra za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, Krešimirova 42, 51000 Rijeka, e-pošta: haller.herman@gmail.com

Primljeno 20. ožujka 2019., prihvaćeno 20. siječnja 2020.

vrata maternice, povećava kontraktilnost tijela maternice nakon 24–36 sati od primjene, te povećava 5 puta osjetljivost na prostaglandine.[3]

Mizoprostol je analog prostaglandina E1, a mehanizam djelovanja mizoprostola započinje vezanjem masne kiseline mizoprostola za specifične receptore na miometrijskim stanicama. Ova interakcija uzrokuje inhibiciju adenilciklaze koja posljedično smanjuje koncentraciju cikličnog adenozin-monofosfata (cAMP), pospješuje se ulazak kalcija kroz kalcijske kanale, intracelularna koncentracija kalcija raste te se shodno tome povećava uterina kontraktilnost.[4] Mizoprostol se vrlo dobro apsorbira kroz sluznicu te se može primjenjivati oralno, bukalno, sublingvalno, vaginalno i rektalno. Mizoprostol kao jedini lijek u medikamentoznom prekidu trudnoće značajno je manje učinkovit u odnosu na kombinaciju mifepristona i mizoprostola.[5,6] Američka uprava za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration* – FDA) odobrila je 2000. godine mizoprostol kao supstancu koju se može koristiti za prekid trudnoće.[7]

Mizoprostol je trenutno registriran u Republici Hrvatskoj, a registracija mifepristona je u trenutku pisanja ovoga članka upravo dovršena (15. veljače 2019. godine).

U svijetu su trenutno u uporabi različiti protokoli za medikamentozni prekid neželjene trudnoće s kombinacijom navedenih lijekova (mifepristona i mizoprostola).

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) izdala je brošuru o sigurnom pobačaju (*safe abortion*) u kojoj navodi potrebne elemente za sigurno dovršenje trudnoće uz ublažavanje bolova i rješavanje mogućih neželjenih događaja.[2] Protokol koji preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija kod namjernog prekida trudnoća do 9. tjedna gestacije računajući od zadnje menstruacije (63 dana) sastoji se od primjene mifepristona 200 mg oralno, potom ovisno o tjednima trudnoće slijedi mizoprostol u dozi od 400 µg (ako je trudnoća do 7 tjedana gestacije) ili mizoprostol u dozi od 800 µg (ako se radi o trudnoći iznad 7 tjedana gestacije). Kod trudnoća od 9 do 12 tjedana gestacije (63 – 84 dana) SZO preporučuje primjenu mizoprostola u dozi od 800 µg vaginalno, potom 400 µg vaginalno ili sublingvalno, svaka 3 sata do ukupno 5 doza i to 36 – 48 sati nakon primjene mifepristona.[2]

Europska agencija za lijekove (*European Medicines Agency* – EMA) preporučuje primjenu mifepristona u dozi od 600 mg oralno, a nakon 36 – 48 h slijedi jednokratna primjena mizoprostola od 400 µg.[8]

Cilj ovoga rada bio je predstaviti primjenjivost i učinkovitost medikamentoznog prekida neželjene trudnoće u Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničkoga bolničkog centra Rijeka (KBC Rijeka).

Ispitanice i metode

Prospektivno istraživanje obuhvatilo je razdoblje od travnja 2015. godine do prosinca 2017. godine u kojemu je primijenjen medikamentni pristup u dovršenju neželjenih trudnoća u KBC Rijeka.

Istraživanje je sprovedeno sukladno etičkim načelima Deklaracije iz Helsinkija iz 2000. godine i njenim dopunama iz 2002. i 2004. godine.

U navedenom razdoblju nakon ishodovanja potrebnih dozvola za interventni uvoz mifepristona i mizoprostola te odobrenja povjerenstva za lijekove KBC Rijeka, započeli smo s primjenom medikamentoznog pobačaja. Žene su detaljno informirane o postupku medikamentoznog prekida trudnoće te je nakon potpisivanja informiranog pristanka i uz priloženu medicinsku dokumentaciju (kompletna krvna slika, krvna grupa i Rh-faktor te nalaz izabranog ginekologa primarne zdravstvene zaštite koji je potvrdio trudnoću), započet je navedeni postupak. Korišten je protokol Svjetske zdravstvene organizacije za medikamentozni prekid trudnoće od 9. do 12. tjedna gestacije.[2] Navedeni protokol primijenjen je kod svih žena s neželjenom trudnoćom, a uključuje jednokratnu peroralnu primjenu mifepristona u dozi od 200 mg koji ženama ordinira specijalist ginekolog nakon ultrazvučnog pregleda u ambulanti Poliklinike. U pravilu 36 – 48 sati nakon primjene mifepristona žene su bile zaprimljene u sklopu jednodnevne kirurgije Klinike za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka te im se nakon ponovnog ultrazvučnog pregleda (na aparatu Aloka Prosound Alpha 6) aplicirao mizoprostol u dozi od 800 µg vaginalno ili bukalno. Nakon 6 sati od primjene prve doze mizoprostola učinjena je procjena stanja ponovljenim ultrazvučnim pregledom te u slučajevima nedovršenog pobačaja nastavljalo se svaka 3 sata s primjenom mizoprostola bukalnim putem u dozi od 400 µg do najviše 4 dodatne primjene, odnosno najviše 2.400 µg kumulativne primjene mizoprostola (800 + 400 + 400 + 400 + 400 µg) po jednom pokušaju dovršenja trudnoće. Žene koje tijekom 24 sata u Klinici nisu uspjele pobaciti bile su sljedećeg dana podvrgnute evakuaciji i kiretaži.

S ciljem provođenja detaljne analize izrađen je zasebni upitnik koji je sadržavao sljedeće podatke: dob žene, godine školovanja, trenutno zaposlenje, reprodukcijsku anamnezu, korištenje kontracepcije, datum zadnje menstruacije, tjedne trudnoće (prema amenoreji i prema ultrazvučnom nalazu), datum kada je ordiniran mifepriston, ishod nakon mifepristona, datum korištenja mizoprostola, način aplikacije mizoprostola, dodatnu dozu mizoprostola, način dodatne aplikacije mizoprostola, potrebu za kirurškim zahvatom radi dovršenja pobačaja, primijenjene analgetike, praćenje žene radi evidencije pojave komplikacija medikamentoznog pobačaja (krvarenje, potreba za kiretažom

Tablica 1. Opće značajke žena (N=860) koje su imale medikamentozni prekid neželjene trudnoće
Table 1. General characterstics of women (N=860) who underwent medical termination of unplanned pregnancy

Značajke žena / General characteristics of women	Broj / Number	(%)
Dobna raspodjela (pune godine života) /Age		
16 – 17	10	(1,2%)
18 – 19	39	(4,5%)
20 – 24	173	(20,1%)
25 – 29	176	(20,5%)
30 – 34	193	(22,4%)
35 – 39	170	(19,8%)
40 – 44	92	(10,7%)
45 – 49	7	(0,8%)
Godine školovanja / Years of education		
≤ 8	52	(6,0%)
9 – 12	593	(69,0%)
13 – 16	149	(17,3%)
≥ 17	66	(7,7%)
Vrsta zaposlenja / Employment		
Državna tvrtka / Public sector	189	(22,0%)
Privatni sektor / Private sector	301	(35,0%)
Vlastiti obrt / Own business	16	(1,9%)
Učenica / Schoolgirl	21	(2,4%)
Studentica / Student	118	(13,7%)
Nezaposlena / Unemployed	212	(24,7%)
Drugo / Other	3	(0,3%)

Tablica 2. Reprodukcijske značajke žena (N=860) koje su imale medikamentozni prekid neželjene trudnoće
Table 2. Reproductive characteristics of women (N=860) who underwent medical termination of unplanned pregnancy

Reprodukcijske značajke žena / Reproductive characteristics	Broj / Number	(%)
Broj prethodnih poroda / Number of previous deliveries		
0	375	(43,6%)
1	161	(18,7%)
2	241	(28,0%)
≥ 3	83	(9,7%)
Broj prethodnih namjernih pobačaja / Number of previous induced terminations		
0	643	(74,8%)
1	158	(18,4%)
2	34	(4,0%)
≥ 3	25	(2,9%)
Broj prethodnih spontanih pobačaja / Number of previous spontaneous miscarriages		
0	825	(95,9%)
1	24	(2,8%)
2	4	(0,5%)
≥ 3	7	(0,8%)
Broj ektopičnih trudnoća / Number of ectopic pregnancies		
0	857	(99,7%)
1	3	(0,3%)
Broj žena s prethodnim carskim rezom / Number of women with previous cesarean section	39	(4,5%)
Korištenje kontracepcije / Use of contraceptive methods		
Bez kontracepcije / Without contraception	583	(67,8%)
Prekinuti snošaj / Coitus interruptus	99	(11,5%)
OHK / COC	29	(3,4%)
Prezervativ / Male condoms	120	(13,9%)
Intraruterini uložak / IUD	2	(0,2%)
Ostale metode / Others	27	(3,1%)

isključivo kao metodom zaustavljanja obilnog krvarenja, potreba za transfuzijom krvnih pripravaka, kiretaža radi sumnje na reziduu, potvrda patohistološkog nalaza rezidue) koje su praćene do 60 dana nakon primijenjenog postupka.

Podatci su izraženi u apsolutnim brojevima i postocima. U analizi podataka korištena je deskriptivna statistika u programu *Statistica* (*Version 10*) te u *Microsoft Excelu*.

Rezultati

KBC Rijeka započeo je s primjenom medikamentoznog prekida neželjene trudnoće 20. travnja 2015. U razdoblju od travnja 2015. do prosinca 2017. učinjeno je ukupno 1052 prekida neželjenih trudnoća sukladno važećem Zakonu (NN 18/78).[1] Od navedenog broja, a sukladno želji žene i odsutnosti kontraindikacija, njih 860 (81,7%) inducirano je medikamentoznim putem. Osnovne karakteristike žena koje su imale medikamentozni prekid trudnoće (dob, godine školovanje i vrsta zaposlenja) prikazane su u tablici 1., a reprodukcijski podatci u tablici 2. Prema dobnoj raspodjeli nije bilo djevojaka mlađih od 16 godina u kojih je metoda medikamentoznog prekida trudnoće provedena, a najveći udio čine žene u dobi od 20 do 39 godina starosti, ukupno 712 žena (82,8%). Najveći udio čine žene sa srednjom stručnom spremom, njih 69,0% (Tablica 1). Žena bez prethodnog poroda (nulipara) ima 43,6%, a 74,8% žena je navelo da nisu prethodno imale namjerni prekid trudnoće (Tablica 2). U navedenoj skupini ispitanica bilo je 327 (38%) žena bez prethodnih trudnoća (primigravida).

Za medikamentozni prekid trudnoće odlučilo se i 39 žena (4,5%) čije su ranije trudnoće završile carskim rezom (Tablica 2).

U analiziranoj skupini žena u razdoblju od tri mjeseca prije namjernog prekida trudnoće najveći udio ispitanica (67,8%) nije koristilo nikakvu zaštitu, 11,5% ih je kao kontracepciju koristilo prekinuti snošaj, 3,4% žena uzimale su oralne hormonske kontraceptive, njih 14% koristilo je prezervativ, dok je 0,2% imalo intra-

Tablica 3. Uspješnost medikamentoznog prekida neželjene trudnoće
Table 3. Efficiency of medical termination of unplanned pregnancy

Uspješnost medikamentoznog pobačaja / Efficency of medical termination	Nulipare / Nulliparous N=375		Žene s najmanje jednim porodom / Pluriparous N=485		Ukupno (sve žene) / Total N=860	
	Broj / Number	(%)	Broj / Number	(%)	Broj / Number	(%)
Pobacila nakon mifepristona 200 mg (unutar 36–48 sati od primjene) / Termination after mifepristone 200 mg (within 36–48 h of administration)	11	(2,9%)	12	(2,5%)	23	(2,7%)
Pobacila nakon mifepristona 200 mg + mizoprostola 800 µg / Termination after mifepristone 200 mg + misoprostol 800 µg	285	(76%)	395	(81,4%)	680	(79,0%)
Potrebna 1 dodatna aplikacija mizoprostola od 400 µg / One additional application of misoprostol 400 µg is required	61	(16,3%)	55	(11,3%)	116	(13,5%)
Potrebne 2 dodatne aplikacije mizoprostola od 400 µg / Two additional applications of misoprostol 400 µg are required	13	(3,5%)	13	(2,7%)	26	(3,0%)
Potrebne 3 dodatne aplikacije mizoprostola od 400 µg / Three additional applications of misoprostol 400 µg are required	2	(0,5%)	1	(0,2%)	3	(0,4%)
Potrebne 4 dodatne aplikacije mizoprostola od 400 µg / Four additional applications of misoprostol 400 µg are required	2	(0,5%)	1	(0,2%)	3	(0,4%)
Neuspjeli medikamentozni prekid trudnoće – dovršen kirurški / Failed medical termination of pregnancy – completed by surgery	1	(0,3%)	8	(1,6%)	9	(1,0%)

uterini uložak. Preostalih 3,1% otpada na ostale oblike kontracepcije (postkoitalna kontracepcija, kombinirana kontracepcija, kemijska kontracepcija, prirodne metode i druge) (Tablica 2).

Rezultati uspješnosti primjene ranije navedenog protokola medikamentoznog prekida trudnoće prikazani su u Tablici 3. Prema našim rezultatima jednokratna uporaba mifepristona u dozi od 200 mg peroralno u 773 (89,9%) slučajeva ne uzrokuje nikakve smetnje, u 60 (7,0%) dovodi do pojave krvarenja, a započeti pobačaj je zabilježen u 3 (0,3%) slučaja. Od ukupnog broja žena u njih 23 (2,7%) uslijedio je potpuni pobačaj unutar 36 – 48 sati od primjene mifepristona.

Nakon primjene mifepristona unutar 36 – 48 sati u 1 (0,12%) slučaju bila je potrebna kiretaža. Naime, pacijentica je 15 sati nakon primjene mifepristona razvila epileptički napad (preegzistirajuća bolest pacijentice) te je učinjeno kirurško dovršenje neželjene trudnoće. Od ukupno 23 žene koje su pobacile unutar 36 – 48 sati od primjene mifepristona u dozi od 200 mg, u njih 19 je ordinirana terapija mizoprostolom 400 µg bukalno radi ultrazvučno vidljivih heterogenih odjeka u materištu, a radi poticanja kontrakcije maternice s ciljem eventualnog dovršenja ekspulzije ostataka trofoblasta i decidue kao i radi hemostatskog učinka.

Nakon 36 – 48 sati od primjene mifepristona u 837 žena učinjen je ultrazvučni pregled te se aplicirao mizoprostol u dozi od 800 mcg. U 96,9% slučajeva mizoprostol je bio apliciran vaginalno, dok je u preostalih 3,1% slučajeva bio apliciran bukalno. Odluka o vaginalnoj aplikaciji mizoprostola inicijalno se temeljila na preporuci SZO-a za prekid trudnoće do 12. tjedna. Štoviše, navodi se manja učestalost nuspojava kod navedenog načina aplikacije[2], a bukalna primjena mizoprostola komfornija je i jednostavnija jer žena sama primjenjuje tabletu.

Uspješnost medikamentoznog prekida neželjene trudnoće u 860 žena po ranije opisanom protokolu (mifepriston 200 mg + mizoprostol 800 mcg nakon 36 – 48 h) postignuta je u 680 slučajeva (79,0%) tako da je u njih prosječni boravak na Klinici trajao 6 h. Njih 116 (13,5%) je pobacilo nakon dodatne aplikacije mizoprostola u dozi od 400 µg (Tablica 3). Nakon 4 dodatne aplikacije mizoprostola od 400 mcg pobacilo je ukupno 99% žena. U 9 slučajeva (1,0%) medikamentozni pobačaj nije uspio, a za ponavljanje čitavog ciklusa nije se odlučila niti jedna žena i kod svih je pobačaj dovršen kirurškim putem sljedećeg dana. U ovu skupinu žena ubrojena je i prethodno opisana žena koja je prokrvarila nakon primjene mifepristona.

Svakoj ženi je nakon aplikacije mizoprostola bio ponuđen analgetik, peroralno ili parenteralno, najčešće nesteroidni antireumatik (ibuprofen).

S obzirom na tjedne trudnoće (Tablica 4), najviše trudnoća, njih 283 (32,9%) prekinuto je u gestaciji od

Tablica 4. Uspješnost medikamentoznog prekida trudnoće sukladno tjednima gestacije i ukupnoj dozi mizoprostola
Table 4. Efficiency of medical termination according to gestational age and total dose of misoprostol

	Mifepriston / Mifepristone	Broj aplikacija mizoprostola nakon mifepriston (200 mg) / Number of application of misoprostol after mifepristone (200 mg)				
Tjedni trudnoće / Gestational age	200 mg	1. (800 µg)	2. (400 µg)	3.–4.–5. (400 µg)	Neuspjeh / Failure	Ukupno / Total
6	11 (9,2%)	94 (79,0%)	8 (6,7%)	4 (3,4%)	2 (1,7%)	119 (13,8%)
7	5 (1,9%)	225 (83,3%)	32 (11,9%)	5 (1,9%)	3 (1,1%)	270 (31,4%)
8	5 (1,7%)	221 (78%)	46 (16,3%)	10 (3,5%)	1 (0,4%)	283 (32,9%)
9	1 (0,9%)	94 (80,3%)	14 (12%)	6 (5,1%)	2 (1,7%)	117 (13,7 %)
10	1 (2,2%)	33 (73,3%)	6 (13,3%)	5 (11%)	0	45 (5,2%)
11	0	13 (50%)	10 (38,5%)	2 (7,7%)	1 (3,8%)	26 (3,0%)
Ukupno / Total	23 (2,7%)	680 (79,1%)	116 (13,5%)	32 (3,7%)	9 (1,0%)	860 (100%)

8 tjedana (određenoj ultrazvukom). Najveća uspješnost po primjeni mifepristona 200 mg i jednokratnoj primjeni mizoprostola 800 µg postignuta je u 6. i 7. tjednu trudnoće. Udio neuspješno dovršenih medikamentoznih prekida trudnoće najveći je u 11. tjednu trudnoće (1 slučaj, što čini 3,8% i statistička obrada s obzirom na relativno mali broj nije moguća).

Od 860 medikamentozno prekinutih neželjenih trudnoća, njih 852 (99,1%) bile su jednoplodne, u sedam (0,8%) slučajeva radilo se o blizanačkoj trudnoći, a u jednom (0,1%) slučaju o troplodnoj trudnoći. Sve višeplodne trudnoće uspješno su prekinute primjenom navedenog protokola.

Analizirajući podatke o ranim komplikacijama medikamentoznog prekida trudnoće nije zabilježen niti jedan slučaj obilnijeg krvarenja unutar 48 sati od uspješnog pobačaja nakon primjene kombinacije lijekova. U skupini žena koje su uspješno dovršile trudnoću medikamentoznim putem (N=851) u 830 (97,5%) slučajeva nisu zabilježene kasne komplikacije. U 4 slučaja (0,5%) zabilježeno je produljeno krvarenje koje nije zahtijevalo medicinsku intervenciju. Navedene žene s kliničkom slikom produljenog krvarenja pratili smo ultrazvučnim pregledom i određivanjem serumske razine βhCG te tako isključili znakove za reziduu. Ostatak dijelova koncepta, rezidua trofoblasta koja je patohistološki dokazana zabilježena je u 16 (1,9%) slučajeva, dok je u jednom dodatnom slučaju (0,1%) učinjena kiretaža pod sumnjom na reziduu, no ista nije patohistološki dokazana. U dvije pacijentice s patohistološki dokazanom reziduom, a radi produljenog krvarenja i posljedične anemije, primijenjena je transfuzija krvnih pripravaka. Nije evidentiran niti jedan slučaj razvoja upalnog stanja u smislu endometritisa ili adneksitisa (engl. PID – *pelvic inflammatory disease*) (Tablica 5).

Nepredviđeni hitni prijem u bolnicu zabilježen je u 18 (2,1 %) slučajeva. Jedna pacijentica (0,1%) bila je hospitalizirana u razdoblju unutar 48 h – 7 dana od pobačaja radi obilnijeg krvarenja koje je sanirano intravenskom primjenom uterotonika. Hitni prijem u bolnicu unutar 8 – 30 dana od pobačaja zabilježen je u 8 slučajeva (0,9%), u 7 pacijentica učinjena je kiretaža pod sumnjom na reziduu, a jedna pacijentica je hospitalizirana radi obilnijeg krvarenja koje je sanirano primjenom uterotonika. Devet pacijentica (1,1%) primljeno je u hitnoći nakon 30. dana od pobačaja te su podvrgnute kiretaži pod sumnjom na reziduu trofoblasta.

Analizirajući podatke 399 pacijentica koje su došle na kontrolni UZV pregled u KBC Rijeka nakon završetka sljedeće menstruacije po medikamentoznom pobačaju, rezultati pokazuju da je u prosjeku krvarenje po pobačaju trajalo 10,5 dana, medijan iznosi 9, minimalno krvarenje iznosi dva dana, a maksimalno 58 dana. Standardna devijacija iznosi 6,72.

Prosječno trajanje bolova nakon pobačaja iznosi 1,2 dana, medijan iznosi 1, maksimalno 19 dana. Standardna devijacija iznosi 2,1.

U prosjeku je potrebno 1,3 dana da se pacijentice vrate u normalnu životnu i radnu aktivnost nakon uspješnog medikamentoznog pobačaja neželjene trudnoće.

Prva menstruacija nakon medikamentoznog prekida neželjene trudnoće nastupila je u prosjeku 34. dana s medijanom od 31 dana, uz standardnu devijaciju od 13,8. Minimalna vrijednost je 16 dana, a maksimalna 150 dana (Tablica 6).

Tablica 5. Kasne komplikacije medikamentozno dovršenih neželjenih trudnoća (N=851)
Table 5. Late complications of medical termination of unplanned pregnancy (N=851)

Kasne komplikacije medikamentoznog pobačaja / Late complications of medical termination	N	%
Nema komplikacija / No complication	830	97,5
Rezidua – histološki dokazana / Retained products of conception – histologically confirmed	16	1,9
Rezidua – histološki nije dokazana / Retained products of conception – histologically not verified	1	0,1
Produljeno krvarenje – nije kiretirana / Prolonged bleeding – without curettage	4	0,5
Ukupno / Total	851	100

Tablica 6. Praćenje nakon medikamentoznog prekida trudnoće N=399
Table 6. Follow up after medical termination of pregnancy N=399

	Dani / Days	Medijan / Median	Min	Max	Standardna devijacija / Standard deviation
Trajanje krvarenja / Duration of bleeding	10,5	9	2	58	6,72
Trajanje bolova / Duration of pain	1,2	1	0	19	2,10
Vrijeme potrebno da se vrati u normalnu životnu aktivnost / Time required to return to normal life activity	1,3	1	0	30	2,7
Broj dana od pobačaja do menstruacije / Days from medical abortion to menstruation	34	31	16	150	13,8

Rasprava

Prema podatcima SZO-a u svijetu se svake godine učini 40 – 50 milijuna pobačaja, tj. 125.000 prekida neželjenih trudnoća na dan.[9] U Hrvatskoj je u 2017. godini učinjeno 2.416 legalno induciranih pobačaja.[10]

Procjenjuje se da se svake godine u svijetu izvede 22 miljuna ilegalnih (nesigurnih) pobačaja koji uzrokuju smrt oko 47.000 žena. Oko 5 milijuna žena ima neku od komplikacija uslijed izvođenja nesigurnih pobačaja.[11] Siguran pobačaj trebao bi ostati dostupan ženama putem zakonske regulative i putem organizirane zdravstvene zaštite.[1]

Kirurški prekid trudnoće, bilo vakuum aspiracijom, bilo evakuacijom i kiretažom, poznata je metoda još od 1960-ih godina.[12] Medicinski pobačaj je postao alternativna metoda prekida trudnoće u prvom tromjesečju pojavom prostaglandina sedamdesetih godina i antiprogesterona osamdesetih godina prošlog stoljeća. Lijekovi koji su se najviše proučavali su prostaglandini, mifepriston i metotreksat kao zasebni lijekovi te kao njihove kombinacije.[13]

Danas u svijetu postoje različiti protokoli primjene lijekova u prekidu trudnoće. U SAD-u po preporuci FDA prvi način primjene uključuje 600 mg mifepristona i 400 µg mizoprostola, nakon čega je slijedila ginekološka kontrola 14. dan nakon pobačaja. U slučaju da nije došlo do ekspulzije, u obzir je dolazila vakuum aspiracija. Učinkovitost takvog načina prekida trudnoće do 7 tjedana gestacije iznosi 92%. Potpuni pobačaj se navedenim protokolom postiže u 96 – 98% trudnoća do 6 tjedana gestacije, 91 – 95% trudnoća do 7 tjedana gestacije i manje od 85% u gestaciji većoj od 7 tjedana. Obje medikamentozne komponente (mifepriston i mizoprostol) primjenjivale su se po ovom protokolu oralno.[4]

Uz prethodno opisane protokole Svjetske zdravstvene organizacije i Europske agencije za lijekove sličan pristup ima i Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) koji kod medikamentoznog prekida trudnoće do 63 dana gestacije preporučuje dozu mifepristona od 200 mg oralno, nakon čega 24 – 48 h kasnije slijedi vaginalna, bukalna ili sublingvalna primjena mizoprostola od 800 mcg. Kod trudnoća do 49. dana gestacije nakon primjene mifepristona od 200 mg nakon 24 – 48 h slijedi primjena mizoprostola od 400 µg oralno. U slučaju da pobačaj ne nastupi četiri sata nakon primjene mizoprostola kod žena koje su između 50 i 63 dana gestacije, preporučuje se slijedeća doza mizoprostola od 400 µg vaginalnim ili oralnim putem. Kod medikamentoznih pobačaja od 9 – 13 tjedana gestacije preporučuje se 36 – 48 sati nakon primjene mifepristona od 200 mg primjena mizoprostola od 800 µg vaginalno, nakon čega slijedi mizoprostol od 400 µg u trosatnim intervalima do maksimalno 4 doze vaginalno ili bukalno.[14]

Metaanaliza četiriju randomiziranih studija pokazuje da je djelotvornost mifepristona u dozi od 200 mg u protokolu SZO-a jednaka kao i 600 mg u FDA protokolu.[15] Manja doza lijeka smanjuje rizik od nuspojava te smanjuje trošak, a različiti načini primjene mizoprostola (vaginalni, bukalni i sublingvalni) povećavaju učinkovitost medikamentoznog prekida trudnoće.[15]

Prema provedenim randomiziranim komparativnim studijama koje su uspoređivale različite načine primjene mizoprostola nakon mifepristona, dokazana je veća stopa uspjeha u grupi gdje je mizoprostol apli-

ciran vaginalno (95 – 98%) u usporedbi s oralnom primjenom (87 – 90%) gdje je i pojavnost nuspojava nešto veća.[15] Sublingvalni način primjene pokazao je sličnu učinkovitost kao i vaginalni, ali s više nuspojava, dok je bukalni način primjene pokazao najvišu stopu uspjeha u usporedbi sa vaginalnim načinom primjene.[15]

U Klinici za ginekologiju i porodništo KBC Rijeka primijenjen je protokol koji preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija za trudnoće do 84. dana gestacije. U relativno kratkom razdoblju (ukupno 32 mjeseca) u kojem smo analizirali sve žene koje su se odlučile za medikamentozni prekid neželjene trudnoće uspjeli smo potvrditi kako je medikamentozni prekid trudnoće sigurna i učinkovita metoda.

Uspjeh medikamentoznog prekida trudnoće definira se kao pobačaj koji ne zahtijeva vakuum aspiraciju.[16] Uspjeh medikamentoznog prekida neželjene trudnoće u KBC Rijeka iznosi 99%, a prema podatcima iz literature pobačaj učinjen po identičnom protokolu (mifepriston 200 mg nakon kojeg slijedi mizoprostol bukalno ili vaginalno) iznosi 95 – 99%.[17]

Prema drugim podatcima iz literature, uspoređujući kirurški i medikamentozni prekid trudnoće, uspješnost kirurškog prekida trudnoće iznosi 97,7%, a uspješnost medikamentoznog pobačaja iznosi 94,1%.[18] Postotak komplikacija je nešto veći kod kirurškog prekida trudnoća te tako pojava zdjelične upalne bolesti (PID) iznosi 0,5% u usporedbi s medikamentoznim prekidom gdje iznosi 0,01 – 0,21%[19], stoga je potreba za antibiotskom zaštitom veća kod kirurškog prekida trudnoće. Jedna od prednosti medikamentoznog pobačaja u usporedbi s kirurškim jest neinvazivnost, a samim time mogućnost komplikacije perforacije maternice smanjena je na minimum. Stopa perforacije maternice kod kirurškog prekida trudnoće iznosi prema podatcima iz literature 0,05%.[20]

Stopa neuspjeha medikamentoznog prekida trudnoće u ovoj analizi iznosi 1%, tj. potrebno je bilo kirurško dovršenje (aspiracija materišta) po neuspjeloj primjeni mifepristona i mizoprostola, dok se prema podatcima iz literature stopa neuspjeha kreće od 2% do 8%.[21,22]

Rani neželjeni učinci uglavnom su povezani s djelovanjem mizoprostola i očituju se kao mučnina s pojavnošću od 29 – 66%, povraćanje (5 – 40%), proljev (5 – 35%), glavobolja (13 – 40%), vrtoglavica (12 – 37%), te promjene u regulaciji tjelesne temperature (9 – 41%). Potonja se manifestira kao povišena tjelesna temperatura bez znakova infekcije.[17] U KBC-u Rijeka analizirali smo rane neželjene učinke djelovanja mizoprostola na uzorku od 126 žena (N=126). Zabilježene najčešće nuspojave lijeka tijekom primjene mizoprostola jesu grčevi (70%), bolovi (67%) te umor (30%).

Pojavnost neželjenih učinaka ovisi o vrsti primijenjenog protokola, načinu primjene analoga prostaglandina i tjednima trudnoće. Gastrointestinalne smetnje su najslabije kod vaginalnog puta u odnosu na oralni, bukalni ili sublingvalni način primjene.[17]

Kod kliničke slike produljenog, nepravilnog krvarenja, tj. krvarenja koje traje duže od tri tjedna, potrebno je postaviti sumnju na kasnu komplikaciju medikamentoznog prekida trudnoće, tj. na ostatni trofoblast odnosno reziduu trofoblasta. U KBC-u Rijeka u 17 pacijentica bilo je potrebno učiniti kiretažu radi sumnje na ostatno tkivo trofoblasta. Od navedenog broja kod 16 (94,1%) pacijentica rezidua je bila patohistološki potvrđena. Na našem materijalu udio rezidue trofoblasta iznosi 1,9%. Prema podatcima iz literature udio rezidue iznosi 2,9%.[23]

Provedeno retrospektivno istraživanje na više od 11.000 žena pokazalo je kako prethodni medikamentozni prekid trudnoće nema negativni utjecaj na buduću fertilnost (spontane pobačaje, ektopične trudnoće, prijevremeni porod ili rađanje djece niske porođajne težine).[24]

Kod odluke o vrsti prekida neželjene trudnoće potrebno je osobu informirati o nuspojavama i kontraindikacijama lijekova mifepristona i mizoprostola. Medicinske kontraindikacije za upotrebu mifepristona su sumnja ili dokazana ektopična trudnoća, dulja kortikosteroidna terapija, kronična adrenalna insuficijencija, znana koagulopatija ili antikoagulantna terapija, intolerancija ili alergija na mifepriston. Bolesnicama s ozbiljnim jetrenim, bubrežnim ili respiratornim bolestima, nekontroliranom hipertenzijom ili kardiovaskularnim bolestima (stenokardija, bolesti valvula, aritmije ili srčano zatajenje) također je kontraindiciran medicinski pobačaj.[17]

Mizoprostol ne treba upotrijebiti u slučaju alergije na navedeni lijek. Smatra se kako astma nije kontraindikacija jer je mizoprostol blagi bronhodilatator. U slučaju anemije Hb<95 g/L medikamentozni prekid trudnoće se ne preporučuje. Medikamentozni prekid neželjene trudnoće također nije preporučljiv u osoba koje ne mogu i/ili ne žele pratiti upute o načinu korištenja lijekova, ne razumiju jezik ili ne žele dolaziti na kontrolni pregled.[17]

Zaključak

Posljednjih se desetak godina u Hrvatskoj bilježi pad broja namjernih prekida trudnoće, što se može pripisati većoj samosvijesti i edukaciji žena, ali i informiranosti o metodama kontracepcije i njihovu korištenju. No, ukoliko ipak dođe do neželjene trudnoće, potrebno je ženama omogućiti izbor suvremenih metoda prekida neželjene trudnoće uključujući i primjenu medikamenata odnosno medikamentoznog pobačaja.

Medikamentozni pobačaj predstavlja siguran način prekida trudnoće, a prema primijenjenom protokolu (mifepriston 200 mg uz nastavak mizoprostola u dozi od 800 μg do najviše 2.400 μg) prema našem iskustvu

osigurava uspješnost postupka u 99% slučajeva. Stopa neuspjeha radi koje se mora pribjeći kirurškom načinu dovršenja neželjene trudnoće iznosi 1%, a ukupna stopa ostatnog tkiva trofoblasta (rezidua) prema našim podatcima iznosi 1,9%.

Medikamentozni prekid trudnoće predstavlja suvremenu i sigurnu opciju visoke učinkovitosti u rješavanju neželjene trudnoće.

Zahvala

Velika hvala svima koji su sudjelovali u izradi ovog rada. Posebnu zahvalu želimo izraziti svim specijalizantima i specijalistima koji sudjeluju u svakodnevnom radu od samih početaka uvođenja medikamentoznog pobačaja u rutinsku praksu na Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničkoga bolničkog centra Rijeka. Posebno hvala medicinskim sestrama Mirvani Kalik, Vlasti Petrović i Vinki Srdoč.

LITERATURA

1. Zakon o zdravstvenim mjerama za ostvarivanje prava na slobodno odlučivanje o rađanju djece, Narodne novine 18/78. Dostupno na: https://www.google.com/search? Pristupljeno 2. 11. 2019.
2. *WHO.* Clinical Practice Handbook for Safe Abortion. Geneva: World Health Organization; 2014.
3. En.wikipedia.org. Mifepristone. 2019. Dostupno na: https://en.wikipedia.org/wiki/Mifepristone. Pristupljeno 2. 11. 2019.
4. *Allen R, O'Brien BM.* Uses of Misoprostol in Obstetrics and Gynecology. Rev Obstetr Gynecol 2009;2(3):159–168.
5. *Jain JK i sur.* A prospective randomized, double-blinded, placebo-controlled trial comparing mifepristone and vaginal misoprostol to vaginal misoprostol alone for elective termination of early pregnancy. Hum Reprod 2002;17:1477–82.
6. *Blum J i sur.* Comparison of misoprostol-only and combined mifepristone-misoprostol regimens for home-based early medical abortion in Tunisia and Vietnam. Int J Gynaecol Obstetr 2012;118:166–71.
7. *Gatter M, Cleland K, Nucatola DL.* Efficacy and safety of medical abortion using mifepristone and buccal misoprostol through 63 days. Contraception 2015;91(4):269–273. doi: 10.1016/j.contraception. 2015.01.005.
8. Medicines.org.uk. (2019). Mifegyne – Summary of Product Characteristics (SmPC) – (emc). URL: https://www.medicines.org.uk/emc/product/3783/smpc (2019-11-2).
9. Worldometers.info. Abortion Statistics – Worldometers. 2019. Dostupno na: https://www.worldometers.info/abortions/. Pristupljeno 2. 11. 2019.
10. Hzjz.hr. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. 2019. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/cat/statisticki-podaci/. Pristupljeno 2. 11. 2019.
11. Women and health. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009.
12. *Kulier R, Cheng L, Fekih A, Hofmeyr GJ, Campana A.* Surgical methods for first trimester termination of pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. No.: CD002900. DOI: 10.1002/14651858.CD002900. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687167. Pristupljeno 2. 11. 2019.
13. *Bjelica A, Kapamadzija A, Pavlov-Mirkovic M.* Urgentna kontracepcija: savremene tendencije, mogucnosti i ogranicenja. Med Pregl 2004;57(9–10):445–8.
14. Rcog.org.uk. 2019. Dostupno na: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/abortion-guideline_web_1.pdf. Pristupljeno 2. 11. 2019.
15. *Fiala C, Gemzell-Danielssonb K.* Review of medical abortion using mifepristone in combination with a prostaglandin analogue. Contraception 2006;74:66–86.
16. *Fjerstad M, Sivin I, Lichtenberg ES, Trussell J, Cleland K, Cullins V.* Effectiveness of medical abortion with mifepristone and buccal misoprostol through 59 gestational days. Contraception 2009;80(3):282–286.
17. *Medical management of first-trimester abortion.* Contraception 2014;89(3):148–61.
18. *Rørbyea C, Nørgaard M, Nilasa L.* Medical versus surgical abortion efficacy, complications and leave of absence compared in a partly randomized study. Contraception 2004; 70(5):393–399.
19. *Russo J A, Achilles S, DePineres T, Gil L.* Controversies in family planning: postabortal pelvic inflammatory disease. Contraception 2012;87(4):497–503.
20. *Pridmore B R, Chambers DG.* Uterine perforation during surgical abortion: a review of diagnosis, management and prevention. Aust N Z J Obstetr Gynaecol 1999;39(3):349–53.
21. *Henshaw RC, Naji SA, Russell IT, Templeton AA.* A comparison of medical abortion (using mifepristone and gemeprost) with surgical vacuum aspiration: efficacy and early medical sequelae. Hum Reprod 1994;9(11):2167.
22. *Jensen JT, Astley SJ, Morgan E, Nichols MD.* Outcomes of suction curettage and mifepristone abortion in the United States. A prospective comparison study. Contraception 1999;59 (3):153.
23. *Kahn JG, Becker BJ, MacIsaac L i sur.* The efficacy of medical abortion: a meta-analysis. Contraception 2000;61:29–40.
24. *Virk J, Zhang J, Olsen J.* Medical Abortion and the Risk of Subsequent Adverse Pregnancy Outcomes. N Engl J Med 2007;357(7):648–53.

Liječ Vjesn 2020;142:230–238
https://doi.org/10.26800/LV-142-7-8-38

Lijekovi i metode | Drugs and procedures

Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova

Medication-overuse headache

Zlatko Hucika[1]✉, Damir Petravić[2]

[1] Odjel neurologije, Opća bolnica Zabok i bolnica hrvatskih veterana
[2] Odjel za glavobolje, neurogenu bol i spinalne poremećaje, Klinika za neurologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

Deskriptori
SEKUNDARNA GLAVOBOLJA – dijagnoza, kemijski izazvana, liječenje, patofiziologija, prevencija; ANALGETICI – neželjeni učinci, terapijska uporaba; TENZIJSKE GLAVOBOLJE – farmakoterapija; MIGRENA – farmakoterapija; KOMORBIDITET; PROGNOZA

SAŽETAK. Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova (GUPUL) definira se kao sekundarna glavobolja u bolesnika s prethodnom primarnom glavoboljom, najčešće migrenom ili tenzijskom glavoboljom, koja se javlja u prosjeku 15 i više dana mjesečno kao posljedica redovite prekomjerne primjene akutne simptomatske terapije za glavobolju (10 i više ili 15 i više dana mjesečno, ovisno o lijeku koji se upotrebljava) tijekom više od 3 mjeseca. Temeljem radova nađenih pretraživanjem baze podataka *PubMed* u zadnjih 15 godina raspravljamo o definiciji, epidemiologiji, patofiziologiji, kliničkoj slici, dijagnostici, terapiji, prognozi i prevenciji GUPUL-a. Cilj ovog preglednog rada jest probuditi svijest među liječnicima da je GUPUL česta dijagnoza u bolesnika s primarnim glavoboljama koju treba adekvatno tretirati, a čiji je razvoj moguće prevenirati već na razini primarne zdravstvene zaštite.

Descriptors
HEADACHE DISORDERS, SECONDARY – chemically induced, diagnosis, physiopathology, prevention and control; ANALGESICS – adverse effects, therapeutic use; TENSION-TYPE HEADACHE – drug therapy; MIGRAINE DISORDERS – drug therapy; COMORBIDITY; PROGNOSIS

SUMMARY. Medication-overuse headache (MOH) is defined as a secondary headache in patients with previous primary headache, mostly migraine or tension headache, present for 15 or more days *per* month due to the overuse of acute symptomatic therapy for headache (10 or more or 15 or more days *per* month, depending on the medication used) and persisting for more than 3 months. Based on the papers published in the past 15 years on the topic, identified by searching the PubMed database, definition, epidemiology, pathophysiology,clinical picture, diagnosis, therapy, prognosis and prevention of MOH are discussed. The aim of this review is to make physicians aware of the fact that MOH is a frequent diagnosis among patients with primary headaches, which needs to be treated appropriately but the development of which can be prevented at the primary healthcare level.

Definicija

Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova (GUPUL) prvi put je prepoznata još davne 1951. godine kao posljedica prekomjernog uzimanja ergotamina.[1] Osamdesetih godina prošlog stoljeća otkriveno je da i korištenje kombinacije analgetika dovodi do tog stanja, a prekid njihovog uzimanja do smanjivanja frekvencije glavobolje.[2] Poremećaj je prvi put definiran 1988. godine kao lijekom uzrokovana glavobolja (engl. *drug-induced headache*).[3] Kasnije je korišteno više od 30 sinonima, a najpoznatiji su povratna glavobolja (engl. *rebound headache*), lijekovima uzrokovana glavobolja (engl. *medication-induced headache*) i glavobolja zbog zloupotrebe lijekova (engl. *medication-missuse headache*).[4] U sklopu drugog izdanja Međunarodne klasifikacije glavobolja (engl. *International Classification of Headache, 2nd edition* – ICHD-2) 2004. godine prvi put je definiran pojam GUPUL-a (engl. *medication-overuse headache*).[5]

Važeća klasifikacija glavobolja *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition* (ICHD-3) iz 2018. godine definira GUPUL kao sekundarnu glavobolju u bolesnika s prethodnom prisutnom primarnom glavoboljom koja se javlja u prosjeku ≥ 15 dana mjesečno kao posljedica redovite prekomjerne primjene akutne simptomatske terapije za glavobolju, ≥ 10 ili ≥ 15 dana mjesečno ovisno o upotrebljavanom lijeku, tijekom > 3 mjeseca (Tablica 1).[6] U klasifikaciji je iznesena preporuka da se istodobno navedu svi podtipovi GUPUL-a (Tablica 2) budući da bolesnici često koriste više od jedne vrste lijeka za simptomatsku terapiju glavobolje te prethodno prisutne primarne glavobolje kada su za to zadovoljeni kriteriji.

Epidemiologija i socioekonomski aspekti

U literaturi se jednogodišnja prevalencija GUPUL-a u općoj populaciji navodi u rasponu od 0,5 – 2,6%[4] pa čak i do 7,2%[8]. Prevalencija u djece i osoba starijih od 65 godina niža je od gore navedenih i kreće se od 0,3% do 1,7%.[4,10] Češća je u žena u odnosu na muškarce 3 do 4 puta.[4,9] Najviša incidencija je u dobi od 40. do 50.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Zlatko Hucika, dr. med.,
Odjel neurologije, Opća bolnica Zabok i bolnica hrvatskih veterana,
Bračak 8, 49210 Zabok, e-pošta: zlatko_hucika@yahoo.com

Primljeno 14. prosinca 2018., prihvaćeno 3. veljače 2020.

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji GUPUL-a* (ICHD-3)**
Table 1. Diagnostic criteria of MOH* (ICHD-3)**

A. Glavobolja prisutna ≥ 15 dana mjesečno u bolesnika s prethodno postojećom glavoboljom / Headache occuring on ≥15 days per month in a patient with a pre-existing headache disorder
B. Redovita prekomjerna upotreba jednog ili više lijekova koji se koriste > 3 mjeseca za akutno i/ili simptomatsko liječenje glavobolje / Regular overuse for > 3 months of one or more drugs that can be taken for acute and/or symptomatic treatment of headache
C. Ne postoji bolja dijagnoza prema ICHD-3 dijagnostičkim kriterijima / Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis

Legenda / Legend:
* Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova (GUPUL) / Medication overuse headache (MOH)
** Međunarodna klasifikacija glavobolja, 3. izdanje (ICHD-3) / The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3)

godine života.[4,10] U populaciji bolesnika s kroničnim primarnim glavoboljama postotak onih koji su razvili GUPUL kreće se od 11% do 70%.[8,9,11] Većina bolesnika (70%) koristi više od jedne vrste lijeka za simptomatsku terapiju glavobolje (do najviše 7), a broj dnevno uzetih tableta kreće se od 1 do 30, u prosjeku 5.[7] U Limmrothovoj studiji za razvoj GUPUL-a bilo je potrebno mjesečno uzimanje 18 pojedinačnih doza triptana (tijekom 1,7 godina), 107 pojedinačnih doza opioida (tijekom 2,2 godine), 34 pojedinačnih doza metamizola (tijekom 2,3 godine), 37 pojedinačnih doza ergotamina (tijekom 2,7 godina), 74 pojedinačnih doza NSPUL-a (tijekom 4,8 godina).[12]

U zemljama u razvoju najčešća je upotreba neopioidnih analgetika i ergotamina koji su dostupni, dok je u razvijenim zemljama Zapada najčešća prekomjerna upotreba triptana.[10] Gledano socioekonomski, u bolesnika s GUPUL-om prevladavaju osobe nižeg obrazovanja i slabijeg imovinskog statusa koji imaju veći broj dana glavobolja mjesečno, rjeđe konzultiraju obiteljskog liječnika ili specijalista neurologa te rjeđe uzimaju profilaktičku terapiju.[13] Analiza ukupnih troškova pojedinih glavobolja za 2011. godinu u Europskoj uniji uključujući direktne (dijagnostika i liječenje) i indirektne (izostanak s posla i smanjena produktivnost) pokazuje da se godišnji trošak GUPUL-a kreće do 37 milijardi eura.[14]

Patofiziologija, rizični čimbenici i genetika

Za sada, prema dostupnoj literaturi, nije u potpunosti razjašnjena patofiziologija GUPUL-a, međutim, jasno je vidljiva veza s predstojećom primarnom glavoboljom najčešće tipa migrene ili tenzijske glavobolje.[15] GUPUL se rijetko javlja kod nove dnevno prisutne glavobolje te kronične *cluster* glavobolje, u potonjem slučaju prisutna je migrena u bolesnika ili u obitelji.[6,16] Strikiatkhachorn sa suradnicima predlaže hipotezu neuronalne hiperekscitabilnosti, što je u suštini osnova nastanka neuropatske boli.[17] Ključnim korakom nastanka svih primarnih glavobolja smatra se aktivacija trigeminalnog sustava s patomehanizmom periferne i centralne senzitizacije koja aktivira više strukture u mozgu odgovorne za nocicepciju, ali i antinocicepciju, kao što su *nucleus raphae magnus* moždanog debla, retikularna formacija, periakveduktalna siva tvar, talamus, limbički sustav i korteks velikog mozga.[17] U prilog tome govore studije koje su pokazale hiperekscitabilnost somatosenzornog i vidnog korteksa velikog mozga uz smanjenu habituaciju korištenjem tehnika nociceptivnih evociranih potencijala s CO_2 laserom[18], somatosenzornim evociranim potencijalima[19,20,26] te testom hladnoće[21]. Slikovna metoda magnetske rezonancije (MR) korištenjem *voxel-based* morfometrije mozga u bolesnika s GUPUL-om pokazuju povećanje volumena sive tvari određenih regija mozga (periakveduktalne sive tvari, frontalne regije, talamusa i striatuma) te njihovo smanjenje po izlječenju.[22,23] Nadalje, odmah nakon ukidanja uzrokujućeg lijeka funkcijski MR pokazuje hipoaktivnost mozga u primarnom somatosenzornom korteksu, inferiornom parijetalnom dijelu režnja i supramarginalnom girusu desne strane mozga.[24] Pozitronska emisijska tomografija s kompjutoriziranom tomografijom (PET CT) pokazala je hipometabolizam glukoze u već navedenim regijama, ali i u prednjem cingularnom girusu te inzuli, koji nestaje po prestanku upotrebe analgetika, dok u orbitofrontalnoj (OF) regiji prezistira i dalje, pogotvo kod korištenja kombinacije analgetika.[25] Redukcija sive tvari mozga OF regije dokazana MR-om pokazala je potencijal za procjenu terapijskog odgovora u bolesnika s GUPUL-om.[23]

U literaturi se navode razni čimbenici rizika za razvoj GUPUL-a. Primarna glavobolja tipa migrene najčešći je čimbenik rizika GUPUL-a. Do 80% pacijenata s GUPUL-om ima migrenu u podlozi, dok je kronična tenzijska glavobolja daleko manje prisutna, 15,9 %.[34] U recentnim radovima Dienera i sur. (2014.) i Shanda i sur. (2015.) navode se pregledno i ostali najčešći rizični faktori: demografski (dob; stariji > 50 godina, ženski spol, niska razina edukacije), medicinski poremećaji (metabolički sindrom, anksioznost i/ili depresija, kronična bol muskuloskeletnog sustava, insomnija), stil života (pušenje, fizička neaktivnost, visok dnevni unos kofeina > 540 mg, stres) te lijekovi (opioidi, ibuprofen, aspirin, sedativi / anksiolitici).[15,34,47] Vrlo važan faktor rizika jesu ranije spomenuti lijekovi za simptomatsku terapiju glavobolje, odnosno njihova prekomjerna ili produžena upotreba. Određene skupine lijekova pokazale su veći potencijal transformacije epizodične u kroničnu glavobolju, a time i GUPUL-a

Tablica 2. Klinički podtipovi GUPUL-A* (ICHD-3)**/***
Table 2. Clinical subtypes of MOH* (ICHD-3)**/***

8.2.1. ***Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom ergotamina / Ergotamin-overuse headache*** Redovito uzimanje ergotamina ≥ 10 dana mjesečno tijekom > 3 mjeseca / Regular intake of ergotamine on ≥ 10 days per month for > 3 months
8.2.2. ***Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom triptana / Triptan-overuse headache*** Redovito uzimanje ≥ 1 triptana ≥ 10 dana mjesečno tijekom > 3 mjeseca / Regular intake of one or more triptans, in any formulation, on ≥ 10 days per month for > 3 months
8.2.3. ***Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom neopiodinih analgetika / Non-opioid analgesic-overuse headache*** 8.2.3.1. Redovito uzimanje paracetamola ≥ 15 dana mjesečno tijekom > 3 mjeseca / Regular intake of paracetamol on ≥ 15 days per month for > 3 months 8.2.3.2. Redovito uzimanje ≥ 1 drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSPUL) koji nisu acetilsalicilna kiselina ≥ 15 dana mjesečno tijekom > 3 mjeseca / Regular intake of one or more non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) other than acetylsalicylic acid on ≥ 15 days per month for > 3 months 8.2.3.2.1. Redovito uzimanje acetilsalicilne kiseline ≥ 15 dana mjesečno tijekom > 3 mjeseca / Regular intake of acetylsalicylic acid on ≥ 15 days per month for > 3 months 8.2.3.3. Redovito uzimanje drugih neopioidnih analgetika koji nisu paracetamol ili NSPUL (uključujući i acetilsalicilnu kiselinu) ≥ 15 dana mjesečno tijekom > 3 mjeseca / Regular intake of a non-opioid analgesic other than paracetamol or NSAID (including acetylsalicylic acid) on ≥ 15 days/month for > 3 months
8.2.4. ***Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom opioida / Opioid-overuse headache*** Redovito uzimanje ≥ 1 opioida ≥ 10 dana mjesečno tijekom > 3 mjeseca / Regular intake of one or more opioids on ≥ 10 days per month for > 3 months
8.2.5. ***Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom kombiniranih analgetika / Combination-analgesic-overuse headache*** Redovito uzimanje ≥ 1 kombinacije analgetika ≥ 10 dana mjesečno tijekom > 3 mjeseca / Regular intake of one or more combination-analgesic medications on ≥ 10 days per month for > 3 months
8.2.6. ***Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom više različitih lijekova / Medication-overuse headache attributed to multiple drug classes not individually overused*** Redovito uzimanje bilo koje od kombinacija ergotamina, triptana, neopioidnih analgetika i/ili opioida ≥ 10 dana mjesečno tijekom > 3 mjeseca, bez prekomjerne upotrebe samo pojedinog lijeka ili pojedine klase lijeka / Regular intake of any combination of ergotamine, triptans, non-opioid analgesics and/or opioids on a total of ≥ 10 days per month for > 3 months without overuse of any single drug or drug class alone
8.2.7. ***Glavobolja uzrokovana neodređenom ili neverificiranom prekomjernom upotrebom različitih klasa lijekova / Medication-overuse headache attributed to unspecified or unverified overuse of multiple drug classes*** Redovito uzimanje bilo koje od kombinacija ergotamina, triptana, neopioidnih analgetika i/ili opioida ≥ 10 dana mjesečno tijekom > 3 mjeseca te vrsta, količina i/ili način upotrebe ili prekomjerne upotrebe navedenih klasa lijekova ne mogu biti sa sigurnošću ustanovljeni / Regular intake of any combination of ergotamine, triptans, non-opioid analgesics and/or opioids on ≥ 10 days per month for > 3 months and the identity, quantity and/or pattern of use or overuse of these classes of drug cannot be reliably established
8.2.8. ***Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom ostalih lijekova / Medication-overuse headache attributed to other medication*** Redovita prekomjerna upotreba jednog ili više lijekova koji se koriste za akutnu ili simptomatsku glavobolju (osim gore nabrojenih) ≥ 10 dana tijekom > 3 mjeseca / Regular overuse, on ≥ 10 days per month for > 3 months, of one or more medications other than those described above, taken for acute or symptomatic treatment of headache

Legenda / Legend:
* Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova (GUPUL) / Medication-overuse headache (MOH)
** Međunarodna klasifikacija glavobolja, 3. izdanje (ICHD-3) / The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3)
*** Svaka od nabrojenih kliničkih podtipova glavobolja mora zadovoljiti kriterije GUPUL-a (Tablica 1.) / Each of the listed headache must fulfill the criteria for MOH (Table 1.)

kad je riječ o prekomjernoj upotrebi. Tako su, primjerice, opioidi i triptani potentniji nego ergotski pripravci, a NSPUL pojedinačno najmanje potentni.[12,30,78] Recentna studija (meta-analiza 29 studija) pokazala je drugačiji odnos skupine lijekova kada se gleda rizik za GUPUL u osoba s migrenom; opiodi i klasični NPUL imali su veći rizik u odnosu na triptane i ergotamine s objašnjenjem da za njih nije potreban recept pa su dostupniji i uz napomenu da su za sada podatci u studiji limitirani.[33] Među najčešće upotrebljavane analgetike u razvijenim zemljama vezane uz uzrok GUPUL-a ubrajaju se klasični NSPUL, triptani, opioidi, kombinacije opioida i paracetamola, odnosno kombinacije više supstanci koje sadrže kofein i/ili kodein.[7,8,10] Većina klasičnih NSPUL-a (acetil-salicilna kiselina, diklofenak, ketoprofen, ibuprofen, indometacin, metamizol, piroksikam, naproksen, propifenazon) po svojoj farmakodinamici sprječavaju biosintezu prostaglandina reverzibilno i neselektivno inhibirajući ciklooksigenazu (engl. *cyclooxygenase – COX-1, COX-2*) na

periferiji te tako ostvaruju svoj analgetski, protuupalni i antipiretski učinak. Paracetamol je iznimka među njima jer inhibira ciklooksigenazu samo u mozgu, dok je na periferiji vrlo slab njezin inhibitor te stoga i nema značajnih perifernih učinaka.[77,80] Još uvijek se u potpunosti ne zna njegov analgetski mehanizam. Predložen je analgetski učinak preko serotoninskog, endokanabinoidnog sustava i kanabinoidnog tip 1 receptora (engl. *canabinnoid receptor type 1* – CB 1).[81] Njegova kronična upotreba na životinjskom modelu pokazala je da dovodi do hiperekscitabilnosti kortikalnih neurona i povećanja frekvencije kortikalne šireće depresije kao procesa koji može biti odgovoran za nastanak GUPUL-a.[82] Vjeruje se da je sličan patomehanizam i kod gore navedenih klasičnih NSPUL-a.[17] Iako su dostupni i vrlo često korišteni kombinirani pripravci s propifenazonom, nema selektivnih studija vezano za GUPUL uzrokovan samo propifenazonom.[32,35,83] Metamizol, također, prema farmakodinamici pripada u klasične NSPUL-e gore opisanog mehanizma djelovanja. U brazilskoj studiji iz 2015. godine metamizol ili kombinirani pripravci s metamizolom bili su najčešće upotrebljavani analgetici u liječenju primarne glavobolje, ali i za liječenje sekundarne, odnosno GUPUL-a.[84] Triptani su agonisti serotoninskih presinaptičkih receptora 5-$HT_{1B/1D}$ (5-hidroksi triptamin – 5-HT) u trigeminovaskularnom kompleksu i inhibiraju otpuštanje pronociceptivnih medijatora među kojima je najvažniji kalcitonin-gen povezani protein – KGPP (engl. *calcitonin gene-related peptide* – CGRP) i 5-HT_{1F} preko kojih ostvaruju vazokonstrikciju.[77] Njihova kronična upotreba na životinjskom modelu je pokazala da može dovesti do snižavanja koncentracije 5-HT u trombocitima i povećanja 5-HT2A receptora u mozgu, pogotovo u području periakveduktalne sive tvari i *locus coeruleusu*, a shodno tomu do pojačane latentne senzitizacije u trigeminovaskularnom kompleksu, što predstavlja promjenu neuralne adaptacije u smislu smanjivanja praga podražaja čimbenika koji potiču migrenu. Navedeno se smatra mogućim mehanizmom za transformaciju epizodične u kroničnu migrenu, ali i za indukciju GUPUL-a.[30] Opioidi ostvaruju svoje centralno analgetsko djelovanje preko opioidnih receptora *μ, κ i δ* koji se u najvećoj koncentraciji nalaze u stražnjim rogovima kralježnične moždine te se preko njih vrši neuromodulacija boli.[77] Međutim, kronična upotreba opioida preko navedenih receptora povećava koncentraciju supstancije P, protein kinaze C te KGPP molekule u neuronima dorzalnih ganglija i aktivaciju glija stanica stimulacijom TLR-4 receptora (engl. *toll-like receptor 4*), što uzrokuje hiperalgeziju i neurogenu inflamaciju, a posljedično tomu može inducirati i GUPUL.[78,79] Ne mogu se zanemariti ni potencijalni genetski utjecaji. Do sada je testirano oko 50 polimorfizama u 33 gena koji su vezani za serotoninergičku, odnosno dopaminergičku transmisiju, ovisnost o lijekovima, metabolizam lijekova, oksidativni stres i KGPP vezano u bolesnika s migrenom.[36] Često su spominjani polimorfizmi gena za angiotenzin-konvertirajući enzim (engl. *angiotensin-converting enzyme* – ACE), neurotrofni moždani faktor (NMF; engl. *brain-derived neurotrophic factor* – BDNF), katekol-O--metiltransferazu (engl. *catechol-O-methyltransferase* – COMT) i serotoninski trasporter, koji mogu povećavati rizik nastanka GUPUL-a.[15,26–29] Polimorfizam gena za serotoninski transporter, označen kao SLC6A4, zanimljiv je jer se povezuje s povišenim rizikom neuspješne terapije GUPUL-a i povišenim rizikom od relapsa nakon uspješne terapije.[28] Polimorfizam gena za NMF sudjeluje u centralnoj senzitizaciji nocicepcijskog sustava[70], a serotoninski (5-HT) sustav zajedno s endokanabinoidnim sustavom utječe na smanjenje centralne senzitizacije nocicepcijskog sustava. Serotonin je nizak u trombocitima dok je istodobno povećan broj 5-HT_{2A} receptora na trombocitima kod GUPUL-a i kronične primarne glavobolje tipa migrene u odnosu na zdrave kontrole. Nadalje, reducirane su koncentracije i anandamida i 2-acilglicerola (predstavljaju 2 glavna endogena kanabinoida) u trombocitima bolesnika s GUPUL-om i kroničnom migrenom.[32]

U bolesnika s kroničnom migrenom i GUPUL-om pronađena je povišena razina oreksina A i kortikotropin-oslobađajućeg hormona (KTOH; engl. *corticotropin-releasing hormone* – CRH) u likvoru.[35] Oreksin A i B, znani i kao hipokretin A i B, spadaju u neuropeptide koji se sintetiziraju u laterodorzalnom dijelu talamusa. Imaju ulogu u regulaciji spavanja, apetita, emocionalnog uzbuđenja, aktivnosti autonomnog živčanog sustava te centralne endokrine regulacije kao i neuromodulacije boli.[35] Za sada nije razjašnjeno je li povišena razina oreksina i KTOH u likvoru specifična za kroničnu migrenu i GUPUL.[35]

Klinička slika

Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova klinički se različito prezentira, najčešće kao kronična glavobolja migrenskog ili tenzijskog tipa, što može ovisiti o vrsti prekomjerno korištenog lijeka.[38] Triptani su danas najčešći uzrok GUPUL-a i to brže i u nižoj dozi od ostalih lijekova te izazivaju migreni nalik glavobolju, dok nasuprot tomu neopioidni analgetici dovode do tenzijskog tipa glavobolje.[37,49] Broj tableta lijeka uzetih u bolesnika s GUPUL-om kreće se od 10 do 180 mjesečno – prosječno 50.[38] Glavobolja može biti promjenjive lokacije, može se pojaviti rano ujutro ili se bolesnici već bude s njom, često je praćena depresijom ili anksioznošću te nesanicom koja se povezuje s povećanim unosom kofeina ili apstinencijskim sindromom posljedično neuzimanju lijeka noću.[39] Mogu se pojaviti lakrimacija, rinoreja i nazalna kongestija kao dio simptoma sindroma sustezanja, što diferenci-

Tablica 3. Klinički kriteriji za definiciju jednostavnog i složenog GUPUL-a
Table 3. Clinical criteria for defining simple and complicated MOH

Jednostavni GUPUL / *Simple MOH*	Složeni GUPUL / *Complicated MOH*
1) bez značajne i kompliciranе medicinske bolesti / no significant and complicating medical illness	1) značajna i kompliciranа medicinska bolest* / coexistent significant and complicating medical illness*
2) bez trenutnog psihijatrijskog komorbiditeta / no current psychiatric comorbidity	2) trenutni psihijatrijski poremećaj** / a current psychiatric disorder**
3) mali/odsutni okolišni i psihosocijalni problemi / low/absent psycho-social and environmental problems	3) srednje teški/teški okolišni ili psiho-socijalni problemi / moderate/severe psycho-social and environmental problems
4) relativno manje doze lijekova / relatively modest doses of drugs	4) uzimanje višekratnih doza simptomatske terapije na gotovo svakodnevnoj ili dnevnoj bazi ili ranija upotreba lijekova*** / daily or almost daily use of multiple doses of symptomatic medication or anticipatory use of medication***
5) bez prethodnog detoksikacijskog liječenja / no previous detoxification treatment	5) povijest relapsa bolesti / history of relapse
6) bez ranijeg uzimanja simptomatske terapije / no anticipatory use of symptomatic medication	

Legenda/Legend:
Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova (GUPUL) / Medication overuse headache (MOH), * npr. kronični bolni sindrom, neuropatska bol, fibromijalgija / e.g. chronic pain syndrome, neuropathic pain, fibromyalgia; ** poremećaj raspoloženja, hranjenja, anksioznosti ili ovisnosti o nekoj supstanci u zadnjih mjesec dana prema strukturiranom kliničkom intervjuu za DSM –IV Axis I poremećaje/mood disorder, anxiety disorder, substance addiction disorder as assessed using the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders; *** > 3 doze analgetika/dan ili > 2 doze triptana, ergota i akutne kombinacije analgetika/dan / >3 doses/day of analgesics or > 2 doses/day of triptans, ergots and combinations of acute medications

jalno dijagnostički može stvarati problem prema trigeminalnim autonomnim cefalalgijama.[39,50] Radi što bolje evaluacije bolesnika s GUPUL-om predloženi su unaprijeđeni kriteriji koji razlikuju jednostavan od složenog oblika (Tablica 3).[40]

Komorbiditeti i komplikacije

Postoji jasna veza GUPUL-a s određenim komorbiditetima. Najvažniji su psihijatrijski poremećaji u smislu anksioznosti i depresije koji su, prema recentnim radovima, značajno češći u bolesnika s kroničnim (40–64%) nego u onih s epizodičnim glavoboljama (17–41%).[41,42] Navodi se i opsesivno-kompulzivni poremećaj koji se češće javlja u GUPUL-u (36%) nego u epizodičnoj (10%) odnosno kroničnoj migreni (25%).[46] Stoga se predlaže procjena psihološkog profila bolesnika s GUPUL-om što bi pomoglo u daljnjem tretmanu i praćenju.[45] Nadalje, postoji i povezanost s ostalim kroničnim bolnim sindromima kao što su kronična bol leđa, fibromialgija, facijalna bol, temporomandibularna bol i muskuloskeletna bol.[44] Od ostalih komorbiditeta navodi se pojava insomnije (43,8%) i alkoholizma (17,5%).[34]

Komplikacije se mogu javiti u vidu nuspojava prekomjerno uzimanih lijekova. NSPUL najčešće uzrokuju gastrointestinalne komplikacije (ulkusna bolest, akutno gastrointestinalno krvarenje) te renalnu insuficijenciju i kardijalnu dekompenzaciju.[60,61] Prekomjerna upotreba paracetamola može najčešće uzrokovati oštećenje jetre, a potencijalno i nefropatiju, rjeđe su zabilježeni pancitopenija, kožne reakcije i bronhospazam.[38,60,76,77] Najpoznatije su nuspojave vezane uz upotrebu metamizola: agranulocitoza, alergijske kutane reakcije, provokacija astmatskog napadaja te arterijska hipotenzija, a u većim dozama i gore opisane gastrointestinalne komplikacije.[77] Vezano uz ergotamine (ergotizam) javljaju se nuspojave kao što su promjene strukture stijenki krvnih žila u vidu produžene vazokonstrikcije ili čak i disekcije, senzorne neuropatije i psihomotorne usporenosti.[38,60] Triptani mogu uzrokovati kardiovaskularne nuspojave (vazokonstrikciju koronarnih krvnih žila), mučninu i povraćanje, parestezije te serotoninski sindrom ako se uzimaju u kombinaciji sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, inhibitorima monoaminooksidaze, fentanilom, tramadolom te metoklopramidom.[58,60] Opioidi mogu najčešće uzrokovati ovisnost i depresiju disanja, ali ponekad i retenciju urina, opstipaciju, posturalnu hipotenziju te povišeni intrakranijalni tlak.[77] Nadalje, komplikacije se mogu pojaviti kod naglog prekida uzimanja analgetika (najčešće opioida) u vidu sindroma ustezanja praćenog hipotenzijom, tahikardijom, rinorejom, lakrimacijom, nazalnom kongestijom, epiforom i insomnijom.[39]

Dijagnostika

Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova kao sekundarna glavobolja često ostaje neprepoznata zbog preklapanja s kroničnom primarnom glavoboljom – migrenom ili tenzijskom glavoboljom.

U svakodnevnoj kliničkoj praksi dijagnoza GUPUL-a se temelji na anamnestičkim podatcima (ne postoji specifična laboratorijska ili neuroradiološka obrada), posebno onima iz dnevnika glavobolje uz zadovoljavanje ICHD-3 dijagnostičkih kriterija (Tablica 1) i isključenje drugih dijagnoza. Bolesnikovo vođenje dnevnika glavobolje od posebne je važnosti zbog mogućnosti određivanja frekvencije primarne glavobolje te praćenja vrste i količine korištenih lijekova za simptomatsku terapiju, što je ključno u postavljanju dijagnoze podtipova GUPUL-a (Tablica 2).

Terapija

Prekid uzimanja uzrokujućeg lijeka osnova je liječenja GUPUL-a. Nema jasnih smjernica treba li lijek prekinuti naglo ili postupno.[51,52] Recentna randomizirana kontrolirana studija dokazala je da je kod jednostavnog GUPUL-a najučinkovitiji tretman nagli prekid lijekova.[53] No, treba biti oprezan kod zloporabe benzodiazepina, barbiturata i opioida zbog većeg rizika razvoja sindroma ustezanja te se u tom slučaju preporučuje postupni prekid.[51] Treba preferirati ambulantni način liječenja i praćenja, dok se bolničko liječenje indicira kod bolesnika s anamnezom prethodnoga neuspješnog ambulantnog liječenja, dugogodišnjeg trajanja GUPUL-a (više od 5 godina), uzimanja opioida i/ili barbiturata te prisutnoga psihijatrijskog komorbiditieta.[15] U slučaju izraženog sindroma ustezanja indicirana je prijelazna terapija (engl. *bridging therapy*). Recentne metaanalize pokazale su da postoji niska razina dokaza da pojedinačno ordinirani glukokortikoidi (prednizon, metilprednizolon) ili celekoksib ublažavaju sindrom ustezanja.[54–56] Međutim, pridoda li se metilprednizolonu i diazepam u 5-dnevnom bolničkom liječenju učinak je bolji, značajno pada frekvencija glavobolja i uzimanje analgetika u 3-mjesečnom intervalu (≥ 50% u odnosu na bolesnike kod kojih se primijeni samo nagli prekid lijeka) te se ostvaruje mogućnost ranijeg uvođenja preventivne terapije.[57] Kratkotrajno se mogu koristiti i druge skupine lijekova radi ublažavanja simptoma sindroma ustezanja (antiemetici, miorelaksansi, sedativi, narkoleptici).[59] U nastavku potrebne abortivne terapije primarnih glavobolja potrebno je po mogućnosti koristiti lijekove iz drugih farmakodinamskih skupina, a izbjegavati one iz iste skupine zluopotrebljavanog lijeka.

Edukacija bolesnika iznimno je važna kako bi shvatili da mehanizam razvoja GUPUL-a uključuje i prekomjernu upotrebu lijekova za simptomatsko liječenje primarne glavobolje.[51] Bolesnike je potrebno obavijestiti o cilju terapijskog postupka, a to je povratak u epizodički oblik prethodno prisutne primarne glavobolje.[51] Bolesnike je potrebno educirati o čimbenicima rizika razvoja GUPUL-a te, ukoliko su prepoznati, korigirati ih u smislu promjene stila života.[51] Uspješnost liječenja GUPUL-a kreće se od 45% do 84% u praćenju 2 – 18 mjeseci, ovisno o tome je li se radilo o jednostavnom ili složenom podtipu GUPUL-a te načinu provođenja liječenja ambulantno ili hospitalno.[62,63,65] Uspješnost liječenja veća je kod jednostavnog podtipa GUPUL-a te kod bolničkog liječenja.[62]

Prevencija i prognoza

Preporučuje se individualizirani pristup kod planiranja prevencije GUPUL-a. Prevenciju je potrebno uvijek primijeniti kod bolesnika s primarnom glavoboljom i visokim rizikom razvoja GUPUL-a (vidi ranije navedene rizične čimbenike), uz obvezno praćenje kroz dnevnik glavobolje u vremenskim intervalima (svaka 3 – 4 mjeseca).[15] Prevenciju bi trebali provoditi već i liječnici na razini primarne zdravstvene zaštite. Bolesnike s primarnim glavoboljama treba educirati te ih poticati na vođenje dnevnika glavobolje u cilju boljeg praćenja. Navedeno omogućava pravovremeno započinjanje profilaktičke terapije u primarne glavobolje u svakog pojedinog bolesnika, a u cilju prevencije razvoja kronične forme glavobolje odnosno GUPUL-a. Ako se problem ne može riješiti na razini primarne zdravstvene zaštite, tada treba konzultirati i specijalista neurologa s užim područjem bavljenja primarnim glavoboljama u sekundarnim odnosno tercijarnim zdravstvenim ustanovama.

Budući da nema specifične profilakse za GUPUL, ona se bazira na pravovremenom započinjanju profilaktičke terapije primarne glavobolje prisutne u pojedinog bolesnika.[71] Prema preporukama Europske federacije neuroloških društava (engl. *European Federation of Neurological Societies* – EFNS) iz 2009. godine indikacije za započinjanje profilaktičke terapije u bolesnika s migrenskom glavoboljom su sljedeće: ≥ 2 atake migrene mjesečno, bez terapijskog odgovora na akutno liječenje migrene, česta, vrlo duga ili neugodna pojava atake te kada je teško narušeno ispunjavanje svakodnevnih obveza ili kvaliteta života.[60] Prema preporukama EFNS-a profilaktička terapija migrene uključuje lijekove prvog izbora: beta-blokatore (propranolol i metoprolol), blokatore kalcijevih kanala (flunarazin) i antiepileptike (valproati i topiramat) te lijekove drugog izbora: amitriptilin, venlafaksin, naproksen, bisoprolol.[60] Prema preporukama EFNS-a iz 2010. godine indikacije za započinjanje profilaktičke terapije u bolesnika s tenzijskom glavoboljom postoje kada su zadovoljeni dijagnostički kriteriji za čestu epizodičku ili kroničnu tenzijsku glavobolju.[61] Prema preporukama EFNS-a za profilaktičku terapiju tenzijske glavobolje lijek prvog izbora je amitriptilin, dok su lijekovi drugog izbora mirtazapin i venlafaksin.[61]

Prognoza. Najviše relapsa GUPUL-a nastaje unutar 1 god. nakon uspješne terapije.[66,74] Jednogodišnja stopa relapsa kreće se od 16,7% do 41%.[38,73–75] Stope relapsa

jako variraju (0 – 49%, najčešće od 25% do 35%) između različitih studija zbog različite duljine perioda praćenja (od 1 mjeseca do čak 9 godina) te različitih tretmana provedenih hospitalno ili ambulantno.[38] Gledajući vrstu lijekova, najmanji rizik za relaps imaju ergotamini (2–5,9%) i triptani (21–35%), a najveći rizik je kod neopioidnih analgetika (29,5–71%) u jednogodišnjem periodu praćenja.[72,74] Stope relapsa za pojedinu vrstu lijekova ne razlikuju se značajno niti nakon četvorogodišnjeg perioda praćenja.[74] Jedan od važnih prediktora za relaps unutar godine dana jest i vrsta predležeće primarne glavobolje; kod migrene je najniža stopa relapsa, dok je kod tenzijske glavobolje najviša.[74] Može se očekivati da će rizik relapsa GUPUL-a biti veći što je veći broj čimbenika rizika prisutan. Neki od njih predstavljaju nezavisni rizik, kao npr. broj dana glavobolja prije i nakon prekida lijeka te trajanje primarne glavobolje.[67] Najvažniji prediktori dugoročne remisije su manji broj dana glavobolja u bolesnika s GUPUL-om te uspješan prekid korištenja uzrokujućeg lijeka.[66]

Zaključak

Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova jest kronična sekundarna glavobolja koja se razvija u bolesnika s primarnom glavoboljom, najčešće migrenom ili tenzijskom, posljedično prekomjernoj upotrebi lijekova za simptomatsku terapiju glavobolje. Važno je istaknuti da svi analgetici uz prekomjernu upotrebu nose rizik za kronifikaciju primarnih glavobolja te razvoja GUPUL-a, pogotovo kad je riječ o opioidima i kombiniranim preparatima. GUPUL se premalo prepoznaje u kliničkom radu liječnika. Cilj ovoga preglednog rada jest probuditi svijest među liječnicima da je to vrlo česta dijagnoza u bolesnika s migrenom odnosno tenzijskom glavoboljom koja se može uspješno spriječiti već na razini primarne zdravstvene zaštite. Za postavljanje dijagnoze GUPUL-a potrebna je detaljna anamneza s ciljanim pitanjima i podatcima iz bolesnikovog dnevnika glavobolje o frekvenciji glavobolje te vrsti i količini korištenih lijekova. U liječenju bolesnika s GUPUL-om prekidanje uzimanja uzrokujućeg lijeka je *conditio sine qua non*.[64] Za sada nema jedinstvenog stava treba li se to provesti postupno ili naglo, ambulantno ili hospitalno. Treba preferirati ambulantni način liječenja i praćenja, dok bi bolničko liječenje trebalo preferirati kod bolesnika s anamnezom prethodnoga neuspješnog ambulantnog liječenja, dugogodišnjeg trajanja GUPUL-a (više od 5 godina), uzimanja opioida i/ili barbiturata te prisutnoga psihijatrijskog komorbiditieta.[15] Također, ne manje važno, potrebno je organizirati daljnje praćenje bolesnika te kroz njegovu osobnu edukaciju, motivaciju i promjenu stila života (uključujući i fizičku aktivnost) pokušati spriječiti relaps GUPUL-a. Ako dođe do relapsa potrebno je bolesnika referirati neurologu s užim područjem bavljenja glavoboljama koji će odlučiti o daljnjim modalitetima liječenja. Pravodobnim prepoznavanjem kronifikacije epizodičke glavobolje te započinjanjem profilaktičke terapije sprječavamo prekomjenu upotrebu simptomatske terapije i razvoj GUPUL-a te mnoge posljedice kako za pojedinca (npr. strukturalne promjene mozga, loša kvaliteta života) tako i za društvo (negativni socioekonomski utjecaj – češće bolovanje). Ukoliko nema rezultata za 2–3 mjeseca, a pacijent ima i dalje kroničnu primarnu glavobolju i GUPUL, potrebno je uputiti bolesnika u tercijarni centar za glavobolje gdje će se odlučiti o postupku liječenja koji ponekad zahtijeva i uključivanje multidisciplinarnog tima.[15,69]

LITERATURA

1. *Peters GA, Horton BT.* Headache: with special reference to the excessive use of ergotamine preparations and withdrawal effects. Proc Staff Meet Mayo Clin 1951;26:153–61.
2. *Dichgans J, Diener HC, Gerber WD i sur.* Analgetika-induzierter Dauerkopfschmerz. Dtsch Med Wochenschr 1984;109: 369–73.
3. *Diener HC, Wilkinson MS.* Drug induced headache. 1. izd. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1988, str. 1–173.
4. *Westergaard ML, Hansen EH, Glumer C i sur.* Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review. Cephalalgia 2014;34:409–25.
5. *Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society.* The International Classification of Headache Disorders. 2. izd. Cephalalgia 2004;24(Suppl.1):9–160.
6. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS).* The International Classification of Headache Disorders. 3. izd. Cephalalgia 2018;38:1–211.
7. *Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Lipton RB.* Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre – clinical characteristics and treatment outcomes. Cephalalgia 2004;24:483–90.
8. *Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A i sur.* The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. Cephalalgia 2012;32:373–81.
9. *Katsarava Z, Dzagnidze A, Kukava M i sur.* Primary headache disorders in the Republic of Georgia: prevalence and risk factors. Neurology 2009;73:1796–803.
10. *Kristoffersen ES, Lundqvist C.* Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment. Ther Adv Drug Saf 2014;5(2):87–99.
11. *Shahbeigi S, Fereshtehnejad SM, Mohammadi N i sur.* Epidemiology of headaches in Tehran urban area: A population-based cross-sectional study in district 8, year 2010. Neurol Sci 2013;34:1157–66.
12. *Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, Przywara S, Diener HC.* Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. Neurology 2002;59(7): 1011–4.
13. *Jonsson P, Linde M, Hensing G, Hedenrud T.* Sociodemographic differences in medication use, health-care contacts and sickness absence among individuals with medication-overuse headache. J Headache Pain 2012;13(4):281–90.

14. *Linde M, Gustavsson A, Stovner L i sur.* The Cost of headache disorders in Europe: The Eurolight Project. Eur J Neurol 2012;19:703–11.
15. *Diener HC, Holle D, Solbach K, Gaul C.* Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management. Nat Rev Neurol 2016;12(10):575–83.
16. *Paemeleire K, Bahra A, Evers S, Matharu MS, Goadsby PJ.* Medication-overuse headache in patients with cluster headache. Neurology 2006;67:109–13.
17. *Srikiatkhachorn A, Maneesri le Grand S, Supornsilpchai W, Storer RA.* Pathophysiology of medication overuse headache – an update. Headache 2014;54(1):204–10.
18. *Ferraro D, Vollono C, Miliucci R i sur.* Habituation to pain in "medication overuse headache": a CO2 laser-evoked potential study. Headache 2012;52:792–807.
19. *Coppola G, Curra A, Di Lorenzo C i sur.* Abnormal cortical responses to somatosensory stimulation in medication-overuse headache. BMC Neurol 2010;30;10:126.
20. *Ayzenberg, Obermann IM, Nyhuis P i sur.* Central sensitization of the trigeminal and somatic nociceptive systems in medication overuse headache mainly involves cerebral supraspinal structures. Cephalalgia 2006;26:1106–14.
21. *Perrotta A, Serrao M, Sandrini G i sur.* Sensitisation of spinal cord pain processing in medication overuse headache involves supraspinal pain control. Cephalalgia 2010;30:272–84.
22. *Riederer F, Marti M, Luechinger R i sur.* Grey matter changes associated with medication-overuse headache: correlations with disease related disability and anxiety. World J Biol Psychiatry 2012;13:517–25.
23. *Lai TH, Chou KH, Fuh JL i sur.* Gray matter changes related to medication overuse in patients with chronic migraine. Cephalalgia 2016;36(14):1324–33.
24. *Ferraro S, Grazzi L, Mandelli ML i sur.* Pain processing in medication overuse headache: a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. Pain Med 2012;13:255–62.
25. *Fumal A, Laureys S, Di Clemente L i sur.* Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. Brain 2006;129:543–50.
26. *Di Lorenzo C, Coppola G, Curra A i sur.* Cortical response to somatosensory stimulation in medication overuse headache patients is influenced by angiotensin converting enzyme (ACE) I/D genetic polymorphism. Cephalalgia 2012;32: 1189–97.
27. *Di Lorenzo C, Di Lorenzo G, Sances G i sur.* Drug consumption in medication overuse headache is influenced by brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism. J Headache Pain 2009;10:349–55.
28. *Cargnin S, Viana M, Ghiotto N i sur.* Functional polymorphisms in COMT and SLC6A4 genes influence the prognosis of patients with medication overuse headache after withdrawal therapy. Eur J Neurol 2014;21:989–95.
29. *Kumar S, Ranjan P, Mittal B, Ghoshal UC.* Serotonin transporter gene (*SLC6A4*) polymorphism in patients with irritable bowel syndrome and healthy controls. J Gastrointestin Liver Dis 2012;21:31–8.
30. *De Felice M, Ossipov MH, Wang R i sur.* Triptan-induced latent sensitization: a possible basis for medication overuse headache. Ann Neurol 2010;67:325–37.
31. *Supornsilpchai W, le Grand SM, Srikiatkhachorn A.* Involvement of pro-nociceptive 5-HT_{2A} receptor in the pathogenesis of medication-overuse headache. Headache 2010:50:185–97.
32. *Rossi C, Pini LA, Cupini ML, Calabresi P, Sarchielli P.* Endocannabinoids in platelets of chronic migraine patients and medication-overuse headache patients: relation with serotonin levels. Eur J Clin Pharmacol 2008;64:1–8.
33. *Thorlund K, Sun-Edelstein C, Druyts E i sur.* Risk of medication overuse headache across classes of treatments for acute migraine. J Headache Pain 2016;17:107.
34. *Shand B, Goicochea MT, Valenzuela R i sur.* Clinical and demographical characteristics of patients with medication overuse headache in Argentina and Chile: Analysis of the Latin American section of COMOESTAS project. J. Headache Pain 2015;16:83.
35. *Sarchielli P, Rainero I, Coppola F i sur.* Involvement of corticotrophin-releasing factor and orexin-A in chronic migraine and medication-overuse headache: findings from cerebrospinal fluid. Cephalalgia 2008;28:714–22.
36. *Cargnin S, Viana M, Sances G, Tassorelli C, Terrazzino S.* A systematic review and critical appraisal of gene polymorphism association studies in medication-overuse headache. Cephalalgia 2018;38(7):1361–73.
37. *Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB.* Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: A longitudinal population-based study. Headache 2008;48:1157–68.
38. *Evers S, Marziniak M.* Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. Lancet Neurol 2010;9:391–401.
39. *Tepper SJ, Tepper DE.* Breaking the cycle of medication overuse headache. Cleve Clin J Med 2010;77(4):236–42.
40. *Rossi P, Faroni JV, Nappi G.* Short-term effectiveness of simple advice as a withdrawal strategy in simple and complicated medication overuse headache. Eur J Neurol 2011;18:296–401.
41. *Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, Papapetropoulos S, Lipton RB.* Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. J Neurol 2013;260:1960–9.
42. *Zebenholzer K, Lechner A, Broessner G i sur.* Impact of depression and anxiety on burden and management of episodic and chronic headaches – a cross-sectional multicentre study in eight Austrian headache centres. J Headache Pain 2016;17:15.
43. *Yoon MS, Manack A, Schramm S i sur.* Chronic migraine and chronic tension-type headache are associated with concomitant low back pain: results of the German Headache Consortium (GHC) study. Pain 2013;154:484–92.
44. *Katsarava Z, Obermann M.* Medication-overuse headache. Curr Opi Neurol 2013;26:276–81.
45. *Sarchielli P, Corbelli I, Messina P i sur.* Psychopathological comorbidities in medication-overuse headache: a multicentre clinical study. Eur J Neurol 2016;23(1):85–91.
46. *Cupini LM, De Murtas M, Costa C i sur.* Obsessive-compulsive disorder and migraine with medication-overuse headache. Headache 2009;49:1005–13.
47. *Radat F, Creac'h C, Guegan-Massardier E i sur.* Behavioral dependence in patients with medication overuse headache: a cross-sectional study in consulting patients using the DSM-IV criteria. Headache 2008;48:1026–36.
48. *Lauwerier E, Paemeleire K, Van Damme S, Goubert L, Crombez G.* Medication use in patients with migraine and medication-overuse headache: the role of problem-solving and attitudes about pain medication. Pain 2011;152:1334–9.
49. *De Felice M, Ossipov MH, Porreca F.* Update on medication overuse headache. Curr Pain Headache Rep 2011;15:79–83.

50. *Da Silva AN, Lake AE III.* Clinical Aspects of medication overuse headache. Headache 2014;54(1):211–7.
51. *Negro A, Martelletti P.* Chronic migraine plus medication overuse headache: two entities or not? J Headache Pain 2011; 12:593–601.
52. *Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, Dodick DW.* Treatment of medication-overuse headache: a systematic review. Cephalalgia 2016;36:371–86.
53. *Carlsen LN, Munksgaard SB, Jensen RH, Bendtsen L.* Complete detoxification is the most effective treatment of medication-overuse headache: A randomized controlled open-label trial. Cephalalgia 2018;38(2):225–36.
54. *Rabe K, Pageler L, Gaul C i sur.* Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia 2013;33:202–7.
55. *Taghdiri F, Togha M, Jahromi SR, Paknejad SMH.* Celecoxib vs prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind clinical trial. Headache 2015;55:128–35.
56. *Cevoli S, Giannini G, Favoni V i sur.* Treatment of withdrawal headache in patients with medication over-use headache: a pilot study. J Headache Pain 2017;18(1):56.
57. *Paolucci M, Altamura C, Brunelli N i sur.* Methylprednisolone plus diazepam i.v. as bridge therapy for medication overuse headache. Neurol Sci 2017;38(11):2025–9.
58. *González-Hernández A, Marichal-Cancino BA, MaassenVanDenBrink A, Villalón CM.* Side effects associated with current and prospective antimigraine pharmacotherapies. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2018;14(1):25–41.
59. *Rossi P, Jensen R, Nappi G, Allena M.* A narrative review on the management of medication overuse headache: the steep road from experience to evidence. J Headache Pain 2009; 10:407–17.
60. *Evers S, Afra J, Frese A i sur.* EFNS guidelines on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2009;16(9):968–81.
61. *Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J.* EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2010; 17:1318–25.
62. *Rossi P, Faroni JV, Tassorelli C, Nappi G.* Advice alone versus structured detoxification programmes for complicated medication overuse headache (MOH): a prospective, randomized, open-label trial. J Headache Pain 2013;14(1):10.
63. *Grande RB, Aaseth K, Benth JS, Lundqvist C, Russell MB.* Reduction in medication-overuse headache after short information. The Akershus study of chronic headache. Eur J Neurol 2011;18:129–37.
64. *Negro A, Curto M, Lionetto L, Guerzoni S, Pini LA, Martelletti P.* A Critical Evaluation on MOH Current Treatments. Curr Treat Options Neurol 2017;15:19:32.
65. *Zeeberg P, Olesen J, Jensen R.* Probable medication-overuse headache: the effect of a 2 month drug-free period. Neurology 2006;66:1894–8.
66. *Zidverc-Trajkovic JJ, Pekmezovic T, Jovanovic Z i sur.* Long-term predictors of remission in patients treated for medication-overuse headache at a specialized headache center: A prospective cohort study. Cephalalgia 2018;38:265–73.
67. *Yan Z, Chen Y, Chen C, Li C, Diao X.* Analysis of risk factors for medication-overuse headache relapse: a clinic-based study in China. BMC Neurol 2015;15:168.
68. *Gaul C, Bromstrup J, Fritsche G, Diener HC, Katsarava Z.* Evaluating integrated headache care: a one-year follow-up observational study in patients treated at the Essen headache centre. BMC Neurol 2011;11:124.
69. *Gaul C, Liesering-Latta E, Schäfer B, Fritsche G, Holle D.* Integrated multidisciplinary care of headache disorders: A narrative review. Cephalalgia 2016;36:1181–91.
70. *Gratacòs M, González JR, Mercader JM, de Cid R, Urretavizcaya M, Estivill X.* Brain-derived neurotrophic factor Val66Met and psychiatric disorders: meta-analysis of case--control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders and schizophrenia. Biol Psychiatry 2007;61:911–22.
71. *Evers S, Jensen R.* Treatment of medication overuse headache – guideline of the EFNS headache panel. Eur J Neurol 2011;18:1115–21.
72. *Rossi P, Faroni JV, Nappi G.* Medication overuse headache: predictors and rates of relapse in migraine patients with low medical needs. A 1-year prospective study. Cephalalgia 2008; 28:1196–200.
73. *Katsarava Z, Limmroth V, Finke M, Diener H, Fritsche G.* Rates and predictors for relapse in medication overuse headache: a 1-year prospective Study. Neurology 2003;60:1682–3.
74. *Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze A, Fritsche G, Diener H, Limmroth V.* Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. Cephalalgia 2005;25:12–5.
75. *Ghiotto N, Sances G, Galli F i sur.* Medication overuse headache and applicability of the ichd-ii diagnostic criteria: 1-year follow-up study (Care I Protocol). Cephalalgia 2009;29: 233–43.
76. *Brune K, Renner B, Tiegs G.* Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. Eur J Pain 2015; 19(7):953–65.
77. *Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ.* Temeljna i klinička farmakologija. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
78. *Johnson JL, Hutchinson MR, Williams DB, Rolan P.* Medication overuse headache and opioid-induced hyperalgesia: A review of mechanisms, a neuroimmune hypothesis and a novel approach to treatment. Cephalalgia 2013;33:52–64.
79. *Belanger S, Ma W, Chabot J, Quirion, R.* Expression of calcitonin gene-related peptide, substance p and protein kinase c in cultured dorsal root ganglion neurons following chronic exposure to mu, delta and kappa opiates. Neuroscience 2002; 115:441–53.
80. *Ćoso V, Rajić Z, Zorc B.* Inhibitori ciklooksigenaze i lipooksigenaze kao lijekovi. Farm Glas 2009;65:499–512.
81. *Mallet C, Daulhac L, Bonnefont J i sur.* Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia. Pain 2008;139:190–200.
82. *Supornsilpchai W, Le Grand S, Srikiatkhachorn A.* Cortical hyperexcitability and mechanism of medication-overuse headache. Cephalalgia 2010;30:1101–9.
83. *Ferrari A, Tiraferri I, Palazzoli F i sur.* Hair analysis to monitor abuse of analgesic combinations containing butalbital and propyphenazone. J Pharm Biomed Anal 2015;115:576–9.
84. *Chagas OF, Éckeli FD, Bigal ME, Silva MO, Speciali JG.* Study of the use of analgesics by patients with headache at a specialized outpatient clinic (ACEF). Arq Neuropsiquiatr 2015;73 (7):586–92.

Liječ Vjesn 2020;142:239–243
https://doi.org/10.26800/LV-142-7-8-39

Penoplastika i vakuum-terapija u djece s Fournierovom gangrenom penisa

Penoplasty and vacuum-assisted closure in children with Fournier's gangrene of the penis

Anko Antabak[1]✉, Dino Papeš[1], Krešimir Bulić[1], Tomislav Luetić[1], Ivan Dobrić[1]

[1]Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

Deskriptori
FOURNIEROVA GANGRENA – etiologija, kirurgija;
BOLESTI PENISA – etiologija, kirurgija;
IMUNOSUPRESIJA – neželjeni učinci;
TRANSPLANTACIJA KOŽE – metode;
REKONSTRUKCIJSKI KIRURŠKI ZAHVATI – metode;
LIJEČENJE RANE NEGATIVNIM TLAKOM – metode;
VAKUUM; CIJELJENJE RANE;
ISHOD LIJEČENJA

SAŽETAK. Fournierova gangrena (FG) penisa vrlo rijetko nastaje u djece. Liječenje započne odstranjenjem nekrotičnog tkiva i zaustavljanjem infekcije. Penoplastikom ogoljenog penisa, koja je zahtjevan i komplikacijama opterećen postupak, treba osigurati erektilnu funkciju i estetski prihvatljiv ishod. U radu se prikazuje tehnika penoplastike i primjene vakuum terapije u troje djece s FG penisa. U periodu 2000. do 2017. godine u KBC Zagreb je liječeno troje djece s FG penisa. Gangrena se razvila tijekom snažne imunosupresije zbog kemoterapija akutne limfatične leukemije, koja je krenula kao infekcija kože skrotuma, prepucija i perineuma. Nakon nekrektomije u općoj anesteziji, postavljen je i za glans fiksiran Foley urinarni kateter. Slobodni kožni presadak je uzet s lateralne strane natkoljenice u debljini 0,5 mm. Presadak je postavljan i šavovima fiksiran u nepotpunoj erekciji. Cirkularno punim opsegom obložen je prvo vazelinskom gazom, a preko nje spužvom debljine 20 mm. Preko svega je postavljena adherentna folija i vakuum-cijev. Negativni tlak je održavan aparatom kontinuirano na 75 mm Hg, kako bi penis bio u produženoj erekciji. Praćena je prokrvljenost penisa kontrolom kapilarnog pulsa na eksponiranom glansu. Sustav negativnog vakuum-tlaka (VAC, engl. *Vacuum Assisted Closure*) odstranjen je sedmog dana. Nije bilo poslijeoperacijskih komplikacija, a puna reepitelizacija trajala je deset dana. Petnaestogodišnji pacijent je godinu dana nakon operacije i izlječenja osnovne bolesti imao bezbolnu erekciju, a masturbacijom je postigao ejakulaciju. Kako bi se minimalizirala mogućnost naknadne kontrakcije, korišteni su nešto deblji presadci. Negativni tlak od 75 mm Hg sustavno je čitavim obujmom fiksirao presadak kože unatoč konveksitetu podloge. Druga mu je funkcija održavati kavernozna tijela penisa u nepotpunoj erekciji, kako bi se slobodni kožni presadak fiksirao punom površinom. Neki su autori koristili sličnu tehniku, s jačim negativnim tlakom, no oni bilježe značajnu razinu poslijeoperacijske boli. Izostanak komplikacija, uz zadovoljavajući estetski, ali i funkcionalni ishod, ovu metodu penoplastike i vakuum-terapije promovira kao metodu izbora u djece s Fournierovom gangrenom penisa.

Descriptors
FOURNIER GANGRENE – etiology, surgery;
PENILE DISEASES – etiology, surgery;
IMMUNOSUPPRESSION – adverse effects;
SKIN TRANSPLANTATION – methods;
RECONSTRUCTIVE SURGICAL PROCEDURES – methods;
NEGATIVE-PRESSURE WOUND THERAPY – methods;
VAKUUM; WOUND HEALING;
TREATMENT OUTCOME

SUMMARY. Fournier's gangrene (FG) of the penis rarely occurs in boys. Initial treatment consists of debridement and infection control. Penoplasty, a complex procedure burdened with complications, should ensure good erectile function and aesthetic outcome. This article presents the vacuum-assisted penoplasty procedure that was undertaken in three children with FG of the penis from 2000 to 2017 in University Hospital Centre Zagreb. FG started at the prepuce, penile skin or scrotum due to immunosuppression caused by chemotherapy for acute lymphatic leukaemia. Necrectomy of the whole penile shaft was performed in general anaesthesia, and urinary catheter was placed and fixated to the glans. A partial thickness skin graft (0.5 6 mm) was harvested from the lateral thigh, placed on the penile shaft while artificial erection was maintained (to ensure sufficient skin for later erections) and fixated with quilting sutures. The skin graft was covered by Vaseline gauzeVaseline® Petrolatum gauze, circular 20 mm thick VAC (Vacuum Assisted Closure) sponge and adhesive film. Negative pressure was maintained at 75 mm Hg and the penis was kept in erected state. Glans capillary refill was regularly checked. Vacuum therapy was removed on the seventh postoperative day. There were no postoperative complications and full re-epithelisation occurred on postoperative day 10. The 15-year-old patient reported painless postoperative erections and achieved ejaculation with masturbation. Thicker than usual grafts were used to minimize graft contraction. Negative pressure of 75 mm Hg and complete adherence of the sponge were achieved despite the cylindrical shape of the wound bed. The function of the vacuum system was not only to fixate the graft, but to maintain the penile shaft in the state of permanent artificial erection. The pressure of 75 mm Hg was chosen because the reports in which higher pressures were used reported a higher postoperative pain levels as well. Good functional and aesthetic outcome with no complications make this procedure the method of choice for the reconstruction of penile shaft skin defects after Fournier's gangrene in children.

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

Primljeno 27. svibnja 2019.,
prihvaćeno 3. veljače 2020.

Fournierova gangrena je rijetka akutna, galopirajuća, često smrtonosna nekrotizirajuća infekcija fascije vanjskog genitala, perianalnog ili perinealnog područja.[1] Uzrokovana je višestrukim anaerobnim i aerobnim mikroorganizmima. Češća je u muškaraca u dobi od 30 do 50 godina života, no javlja se u oba spola i bilo kojoj životnoj dobi.[2] Obično je povezana s oslabljenim staničnim imunitetom. Osnovni princip liječenja je što raniji agresivan kirurški debridment i antibiotska terapija širokog spektra.[3] Unatoč poduzetim mjerama smrtnost je 20–40%.[4] Izolirana Fournierova gangrena penisa vrlo je rijetka, osobito u djece, a u literaturi je do sada opisano samo stotinjak slučajeva.[5,6] Penis je zahvaćen širenjem gangrene iz perioneuma ili skrotuma. Kada je zahvaćen primarno penis, radi se o nekrozi čitavog penisa. U odrasloj dobi nastaje kao posljedica zastojnog edema kod srčane dekompenzacije, ekskorijacija i infekcija nakon oralnog i analnog seksa, ili je uzrok nepoznat (idiopatski). Započne bolovima, edemom čitavog penisa, slijedi gangrena, ulceracije, gnojni iscjedak. Glavica penisa ne ulcerira, umjerenog je edema. Koža prepucija, površna i duboka fascija penisa i tkivo između njih su nekrotični, a kavernozna tijela su netaknuta.[5] To je posljedica odvojenog dotoka krvi u kavernozna tijela penisa koji proizlazi iz unutarnje pudendalne arterije, dok se fascije i koža opskrbljuju vanjskim pudendalnim arterijama.[7] No opisan je i slučaj Fournierove gangrene cijelog penisa koji zahtijeva amputaciju penisa[8] i teški oblik penilne gangrene koju je pratila autoamputacija penisa.[9]

Fournierova gangrena većinom kreće od kože skrotuma, inguinuma i perineuma.[10] U djece je izolirani primarni oblik penilne nekroze izuzetno rijedak i viđa se kod imunokompromitirane djece koja su imala fimozu kompliciranu balanopostitisom.[11] U njih je nazočna i infekcija urina, koju prati striktura uretre. Rana sadrži polimikrobne organizme, najčešći su to *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli*.

Učinkovita primjena antibiotika širokog spektra i agresivno uklanjanje nekrotičnih i zaraženih tkiva do u zdravo temelj je uspješne terapije.[12] Demarkacijska linija zdravog i zahvaćenog tkiva u ranoj fazi je makroskopski nevidljiva. Devitalizirano tkivo propagira infekciju i novu daljnju nekrozu, stoga je precizna nekrektomija važna u zaustavljanju gangrene. No prekomjerno odstranjenje tkiva na penisu povlači problem rekonstrukcije (penoplastike). Kako bi se maksimalno sačuvalo zdravo tkivo penisa, u nejasnim stanjima čine se višekratne i česte revizije i dodatne nekrektomije. Time se sprječava prekomjerno odstranjenje tkiva koje bi moglo koristiti kod rekonstrukcije.

Nakon eradikacije infekcije i nekroze penisa, vraćanje kozmetski prihvatljivog pokrova penisa bez ugrožavanja erektilne funkcije predstavlja velik izazov. Strategija zatvaranja rane i dugoročni ishodi su neizvjesni. Neki kirurzi liječe i velike rane na penisu dugotrajnim previjanjem izbjegavajući postupak rane penoplastike[13], dok drugi preferiraju poštedni pristup i ranu penoplastiku uz upotrebu vakuum-tehnike (engl. *Vacuum Assisted Closure*, VAC).[14] Tehnika penoplastike nije standardizirana, može se koristiti koža skrotuma ili ostataka prepucija, ali većinom se koriste slobodni kožni presadci.[15–17] Pokrivanje defekta nakon Fournierove gangrene skrotuma, prepona, perineuma manje je zahtjevan postupak i primjena tehnike VAC je gotovo standardna.[18–19] Upotreba tehnike VAC u postupku liječenja Fournierove gangrene osigurava učinkovitu drenažu sekreta, smanjuje edem, povećava protok krvi i ubrzava zacjeljivanje tkiva. Bezbolna je, a bolesnicima omogućava ranu mobilizaciju. Pri tome se smanjuje broj previjanja i potrošnja materijala. Za korištenje tehnike VAC treba nešto iskustva i vještine, posebice u određenim regijama. Primjer je penoplastika slobodnim presatkom kože i tehnika VAC. To je tehnički zahtjevan postupak, osobito u djece. Penoplastika nakon Fournierove gangrene uporabom VAC-a opisana je u tek nekoliko radova, a serije čine nekoliko bolesnika.[20]

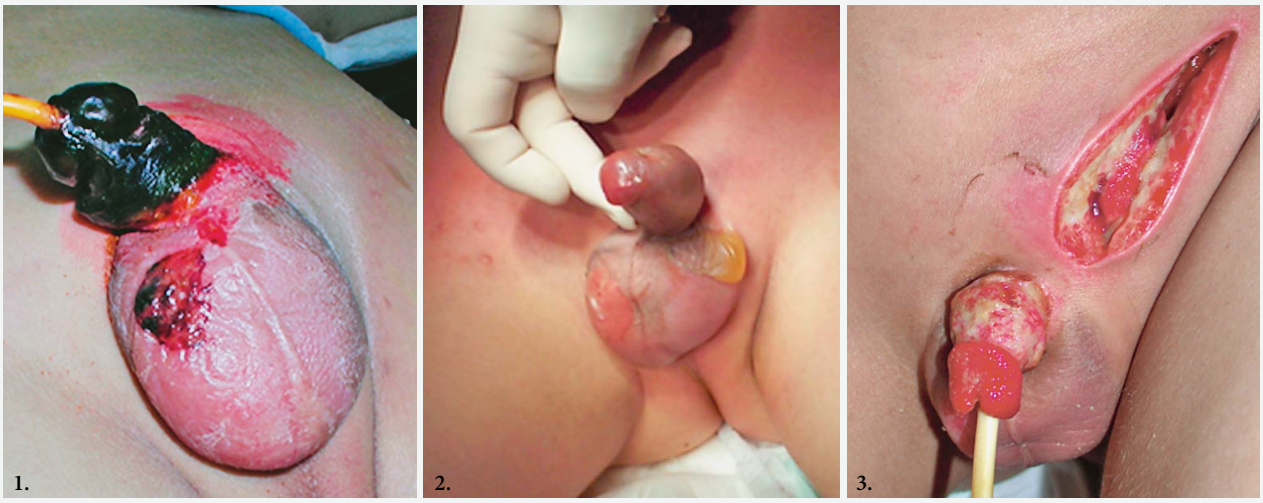
U ovom radu se prikazuje postupak penoplastike slobodnim kožnim presadkom uz primjenu vakuum tehnike, u djece s Fournierovom gangrenom penisa.

Ispitanici

U razdoblju od 2000. do 2017. godine u Zavodu za dječju kirurgiju KBC Zagreb liječeno je troje djece s Fournierovom gangrenom penisa u dobi od pet, sedam i petnaest godina. Osnovna dijagnoza u sve troje djece bila je akutna limfatična leukemija. Gangrena se razvila u vrijeme snažne imunosupresije tijekom kemoterapije ili pripreme za transplantaciju koštane srži, koja je krenula kao infekcija kože prepucija (slika 1), skrotuma (slika 2) i preponske regije (slika 3).

Prikaz postupka

Sve troje djece s Fournierovom gangrenom skrotuma i penisa liječeno je kirurškim odstranjenjem nekrotičnog tkiva, intravenskom nadoknadom tekućine i elektrolita i antibioticima: penicilinom G, gentamicinom, metronidazolom (prema bolničkim smjernicama antibiotskog liječenja KBC Zagreb). Svi zahvati učinjeni su u općoj anesteziji u operacijskoj sali. Prije postupka penoplastike u do tri navrata načinjena je nekrektomija i previjanje u dvodnevnim intervalima. Odstranjena je koža penisa, prepucij, površna fascija i vezivno tkivo zajedno s površnim venama do duboke fascije penisa. Duboke dorzalne vene, živci i dorzalne penilne arterije (uklopljene u duboku fasciju) ostale su intaktne. Prema koži baze penisa, na prijelazu u kožu skrotuma, posebnom pozornošću, pod kontrolom



Slika 1. Treći dan nakon akutnog balanopostitisa, potpuna gangrena penisa
Figure 1. The third day after acute balanopostitis, Fournier's gangrene of the entire penis

Slika 2. Fournierova gangrena skrotuma i penisa, 24 sata nakon prvih simptoma
Figure 2. Fournier's gangrene of the penis and scrotum, 24 hours after the first symptoms

Slika 3. Fournierova gangrena prepone i penisa, stanje nakon nekrektomija i eradikacije infekcije
Figure 3. The Fournier's gangrene of the penis and inguinal region, appearance after debridement and eradication of infection

kirurških lupa (povećanje 3,5 x) određena je granica nekrektomije. Penoplastika je učinjena nakon zaustavljanja progresije infekcije i pojave granulacija na dubokoj fasciji penisa (rana odgođena).

Postupak penoplastike čini se u općoj anesteziji, u položaju djeteta na leđima. Pere se ingvinoskrotalna regija i penis, postavlja se Foley urinarni kateter i jednim šavom fiksira za glans penisa. Pere se mjesto s kojeg se odiže kožni presadak, kod naših pacijenata lateralna strana desne natkoljenice. Dermatomom „Esculap Aculan 3 T" na baterijsko napajanje odignut je presadak u debljini 0,5 mm. Prethodno se zacrta površina kože koja veličinom prekriva defekt kože penisa u artificijelnoj erekciji (erekcija se postiže injiciranjem fiziološke otopine u korpora penisa). Tako priređen presadak pravokutnog je oblika, duljina mu odgovara duljini penisa, od baze do ruba glansa, a širina obujmu penisa. Na defekt baze penisa cirkularno se mobilizira koža skrotuma i s nekoliko šavova fiksira uz fasciju. Koriste se pojedinačni povratni šavovi, resorptivni konci 4–0, na atraumatskoj kožnoj igli. Slobodni kožni presadak postavljan je cirkularno punim opsegom i šavovima fiksiran uz glans i kožu skrotuma. Preko čitave površine postave se drenažne incizije u dužini nekoliko milimetara (slika 4).

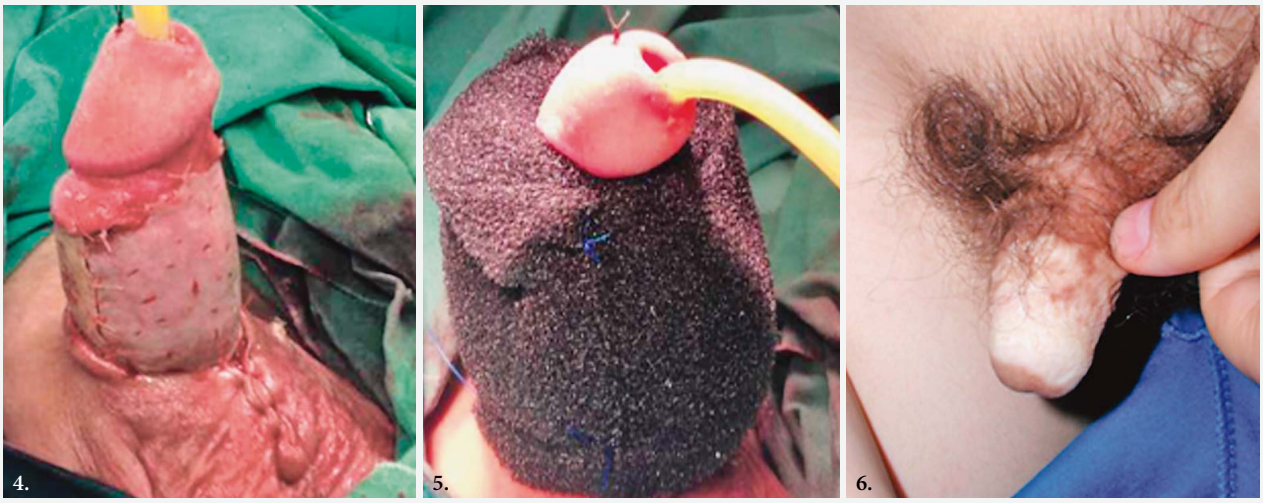
Prešiveni presadak obloži se prvo vazelinskom gazom, a preko nje spužvom debljine 20 mm. Spužva se kroji tako da unutarnji sloj površinom potpuno pokriva površinu fiksiranog presatka kože. S nekoliko pojedinačnih neresorptivnih šavova 3–0 zašije se tako načinjeni šuplji cilindar uzdužnom linijom spajanja (slika 5).

Preko tako oblikovanoga spužvastog valjka te kože skrotuma postavlja se adherentna folija i sustav za konekciju na vakuum cijev. Negativni tlak u ovako načinjenom zatvorenom sustavu održavan je aparatom (SIMEX 300, Medicintechnik GMbH, DE Deissling) kontinuirano na negativnih 75 mm Hg, koji je održavao penis u produženom nepotpunom erektilnom stanju. Praćena je prokrvljenost penisa kontrolom kapilarnog pulsa na eksponiranom glansu. Vakuum sustav je odstranjen sedmoga dana. Nije bilo poslijeoperacijskih komplikacija, a puna reepitelizacija trajala je deset dana. Petnaestogodišnji pacijent je godinu dana nakon operacije i izlječenja osnovne bolesti imao bezbolnu erekciju, a masturbacijom je postigao ejakulaciju. Penis je bio ravan, estetski prihvatljiva izgleda, uz naznačenu diskolorizaciju transplantirane kože (slika 6).

Rasprava

Fournierova gangrena penisa u odraslih većinom je vezana uz ozljede kože penisa (oralni, analni seks) ili injiciranje opioida, javlja se u osoba koje imaju diabetes mellitus, prekomjernu tjelesnu masu, ili u imunokompetentih osoba.[21–23]

U djece se viđa u pravilu u stanjima insuficijentne stanične imunosti.[7] Tako su sva tri naša pacijenta u vrijeme pojave gangrene penisa bila pod učincima lijekova koji se koriste u sustavnoj terapiji zloćudnih bolesti.



Slika 4. Penoplastika kožnim presadkom prije postavljanja sustava VAC
Figure 4. Penoplasty with skin graft before setting up the VAC system

Slika 5. Penoplastika, fiksiranje spužve sustava VAC na kožni presadak
Figure 5. Penoplasty, fixing the VAC system sponge on the skin graft

Slika 6. Izgled spolovila, godinu dana nakon penoplastike
Figure 6. The appearance of the genital area, one year after penoplasty

Oni uz pozitivan učinak na osnovnu bolest povećavaju sklonost infekcijama i ometaju cijeljenje rana, što daje posebitost postupku liječenja Fournierove gangrene penisa u djece.

Osnovni principi liječenja gangrene do eradikacije infekcije i pripreme podloge za rekonstrukcijske zahvate dobro su opisani u literaturi. Glavna uporišta liječenja Fournierove gangrene i dalje ostaju debridman, intravenska nadoknada tekućine i intravenski antibiotici širokog spektra. Odstranjenje mrtvoga i devitaliziranoga tkiva ima vrlo važnu ulogu u zaustavljanju širenja infekcije. Ipak, treba paziti da se izbjegne izrezivanje zdravog tkiva, osobito na penisu. Time se sprječava prekomjerni gubitak tkiva koje bi se moglo koristiti za rekonstrukciju. Zbrinjavanje defekta mekih tkiva perineuma i skrotuma muskulokutanim režnjevima mikrokirurški je postupak koji se često koristi u postupku liječenja Fournierove gangrene, a razvijene su različite tehnike.[24–27]

No, opisa penoplastike u imunokompromitirane djece s Fournierovom gangrenom gotovo da nema. Penoplastika se u djece koristi kao tehnika liječenja ukopanog penisa i o ovom postupku ima dosta literaturnih navoda.[28,29] Vraćanje kozmetički prihvatljivog pokrova kože penisa bez ugrožavanja erektilne funkcije izazov je penoplastike u djece nakon eradikacije Fournierove gangrene. Za pokrivanje defekta kožnog pokrova koristili smo u proksimalnim dijelovima transponiranu kožu skrotuma. Tako smo na korijenu penisa osigurali dobro vaskulariziran kožni pokrov. Ovo je kritično područje, tu se i minimalno pomicanje penisa može negativno odraziti na proces prihvaćanja presatka kože. No, glavninu pokrova penisa čini transplantat kože djelomične debljine. Pokrivanje transplantatom ima prednosti. Za potrebe penoplastike ima ga dostatno, a osim toga lako se uzima u potrebnoj površini i debljini. Kako su estetski rezultati puno slabiji kada se transplantiraju tanki presadci (tanji od 0,3 mm), mi smo koristili nešto deblje kožne presatke (oko 0,5 mm), kako bi se minimalizirala mogućnost naknadne kontrakcije. Kada se uzima puna debljina kože, tada se prenose i kožni adneksi (dlake i žlijezde).

Na kožni presadak prvo se postavi vazelinska gaza, a na nju spužva. Koristili smo spužvu debljine 20 mm. Ona daje dostatnu čvrstoću kako bi kompleks omotanog penisa i omotača bio stabilan. Mirovanje penisa u fazi cijeljenja podloge i kože koja je presađena prvi je preduvjet za dobar ishod. Stabilnost formacije dodatno je osiguravao kroz nju apliciran negativni tlak ograničen na 75 mm Hg. Negativni tlak odvodi sekret, smanjuje napetost i smanjuje postoperativnu bol. Sličnu tehniku primijenjenu u odraslih opisalo je nekoliko autora.[30,31] Druga zadaća ove „naše" konstrukcije pod negativnim tlakom bila je fiksacija kožnog presatka na konveksnu (cilindričnu) podlogu (tijelo ogoljenog penisa). Ne manje važna funkcija permanentnoga negativnog tlaka jest održavanje kavernoznih tijela penisa u nepotpunoj artificijelnoj erekciji, kako bi se slobodni kožni presadak fiksirao punom površinom u artificijelnoj erekciji. Iblher i sur. koristili su sličnu teh-

niku s jačim negativnim tlakom (125 mm Hg) koji je, čini se, bio prevelik pa je izazivao nelagodu i jaku poslijeoperacijsku bol.[32] Medikamentozna artificijelna erekcija nesigurna je u djece (tadalafil se koristi u liječenju plućne hipertenzije i u djece).

Izvođenje penoplastike u artificijelnoj nepotpunoj erekciji korištenjem tehnike VAC daje dobre rezultate kod djece s Fournierovom gangrenom penisa.

LITERATURA

1. *Obi A O.* Isolated Fournier's gangrene of the penis. Niger J Clin Pract 2016;19:426–30.
2. *Ghnnam W.* Fournier's gangrene in Mansoura Egypt: A review of 74 cases. J Postgrad Med 2008;54:106.
3. *Sorensen MD, Krieger JN, Rivara FP, Klein MB, Wessells H.* Fournier's gangrene: management and mortality predictors in a population based study. J Urol 2009;182:2742–7.
4. *Ersay A, Yilmaz G, Akgun Y, Celik Y.* Factors affecting mortality of Fournier's gangrene: Review of 70 patients. ANZ J Surg 2007;77:43–8.
5. *Deb PP, Choudhary A, Dey RK, Das RK.* Isolated Involvement of Penis in Fournier's Gangrene: A Rare Possibility. J Coll Physicians Surg Pak 2018;28:164–5.
6. *Ndubuisi E, Raphael JE.* Fournier's Gangrene. U: Vitin A, ur. Gangrene – Current Concepts and Management Options. IntechOpen; 2011.
7. *Ward L, Eisenson D, Fils JL.* Fournier's gangrene of the penis in a 12-year-old patient secondary to phimosis. R I Med J 2016;99:45–6.
8. *Bernstein SM, Celano T, Sibulkin D.* Fournier's gangrene of the penis. South Med J 1976;69:1242–4.
9. *Eke N, Onwuchekwa AC.* Fournier's gangrene of the penis associated with adenocarcinoma of the rectum and diabetes mellitus. Acta Urol Ital 1999;13:207–9.
10. *Anchi T, Tamura K, Inoue K i sur.* Localized Fournier's gangrene of the penis: A case report. Hinyokika Kiyo 2009;55:153–6.
11. *Yecies T, Lee DJ, Sorbellini M, Ramasamy R.* Penile Fournier's gangrene. Urology 2013;82:e31.
12. *Bernstein SM, Celano T, Sibulkin D.* Fournier's gangrene of the penis. South Med J 1976;69:1242–4.
13. *Lauerman M, Kolesnik O, Park H i sur.* Definitive Wound Closure Techniques in Fournier's Gangrene. Am Surg 2018;84:86–92.
14. *Perry TL, Kranker LM, Mobley EE, Curry EE, Johnson RM.* Outcomes in Fournier's Gangrene Using Skin and Soft Tissue Sparing Flap Preservation Surgery for Wound Closure: An Alternative Approach to Wide Radical Debridement. Wounds 2018;30:290–9.
15. *Black PC, Friedrich JB, Engrav LH, Wessells H.* Meshed unexpanded split-thickness skin grafting for reconstruction of penile skin loss. J Urol 2004;172:976–9.
16. *McAninch JW.* Management of genital skin loss. Urol Clin North Am 1989;16:387–97.
17. *Vincent MP, Horton CE, Devine CJ Jr.* An evaluation of skin grafts for reconstruction of the penis and scrotum. Clin Plast Surg 1988;15:411–24.
18. *Wallner C, Behr Z, Ring A, Mikhail BD, Lehnhardt M, Daigeler A.* Reconstructive methods after Fournier gangrene. Urologe A 2016;55:484–8.
19. *Comploj E, Pycha A.* Plastic reconstruction of external genitalia after Fournier's gangrene. Urologe A 2017;56:1289–92.
20. *Zhu T, Liao LG, Li YF i sur.* Vacuum sealing drainage as an adjuvant treatment of penile and scrotal gangrene: Clinical analysis of 4 cases. Zhonghua Nan Ke Xue 2017;23:237–42.
21. *Talwar A, Puri N, Singh M.* Fournier's gangrene of the penis: A rare entity. J Cutan Aesthet Surg 2010;3:41–4.
22. *Khan F, Mukhtar S, Anjum F i sur.* Fournier's gangrene associated with intradermal injection of cocaine. J Sex Med 2013;10,1184–6.
23. *Schneider PR, Russell RC, Zook EG.* Fournier's gangrene of the penis: A report of two cases. Ann Plast Surg 1986;17:87–90.
24. *Scaglioni MF, Fakin RM, Barth AA, Giovanoli P.* Bilateral pedicle anterolateral thigh (ALT) flap combined with bilateral sartorius muscle flap for reconstruction of extensive perineoscrotal and medial thigh defect because of Fournier's gangrene. Microsurgery 2017;37:669–73.
25. *Wallner C, Behr B, Ring A i sur.* Rekonstruktive Möglichkeiten nach Fournier-Gangrän. Urologe 2016;55:484.
26. *Comploj E, Pycha A.*[Plastic reconstruction of external genitalia after Fournier's gangrene]. Urologe A 2017;56:1289–92.
27. *Bryk DJ, Yamaguchi Y, Zhao LC.* Tissue transfer techniques in reconstructive urology. Korean J Urol 2015;56:478–86.
28. *Vincent MV, Dundas Byles SE, Duncan ND.* Penoplasty-Not Circumcision-for Buried Penis. West Indian Med J 2014;63:541–4.
29. *Lei J, Luo C, Wang X, Su X.* A novel "six stitches" procedures for pediatric and adult buried penis. Int Braz J Urol 2019;45:190–1.
30. *Weinfeld AB, Kelley P, Yuksel E i sur.* Circumferential negative-pressure dressing (VAC) to bolster skin grafts in the reconstruction of the penile shaft and scrotum. Ann Plast Surg 2005;54:178–183.
31. *Stokes TH, Follmar KE, Silverstein AD i sur.* Use of negative pressure dressings and split-thickness skin grafts following penile shaft reduction and reduction scrotoplasty in the management of penoscrotal elephantiasis. Ann Plast Surg 2006;56:649–53.
32. *Iblher N, Fritsche HM, Katzenwadel A i sur.* Refinements in reconstruction of penile skin loss using intra-operative prostaglandin injections, postoperative tadalafil application and negative pressure dressings. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2012;65:1377–83.

Liječ Vjesn 2020;142:244–250
https://doi.org/10.26800/LV-142-7-8-40

Pregled | Review

Genitalne HPV infekcije u trudnoći

Genital HPV infections in pregnancy

Karla Kovačević[1], Mihael Skerlev[2], Hrvoje Vrčić[3], Petra Kovačević[4], Suzana Ljubojević Hadžavdić[2]✉

[1] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[2] Klinika za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[3] Klinika za ženske bolesti i porode, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[4] Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

Deskriptori
INFEKCIJE HUMANIM PAPILOMA VIRUSOM – patologija, prijenos, virologija; KOMPLIKACIJE INFEKCIJA U TRUDNOĆI – patologija, virologija; INFEKCIJE GENITALNOG TRAKTA – patologija, virologija; SPOLNO PRENOSIVE BOLESTI – patologija, prijenos, virologija; VERTIKALNI PRIJENOS INFEKCIJE; INFEKCIJE ONKOGENIM VIRUSOM – prijenos, virologija; ŠILJASTI KONDILOMI – liječenje, virologija; INFEKCIJE DIŠNOG SUSTAVA – dijagnoza, liječenje, virologija; NOVOROĐENČE

SAŽETAK. Humani papiloma virusi (HPV) su mali, epitelotropni DNK virusi. Dosadašnji podatci ukazuju na postojanje više od dvjesto genotipova virusa, od kojih oko četrdeset uzrokuje infekcije genitalnog područja. S obzirom na onkogeni potencijal, razlikujemo genotipove visokog (HPV 16, HPV 18, itd.) i genotipove niskog rizika (HPV 6, HPV 11, itd.). Genitalni HPV najčešće se prenosi kontaktom s inficiranom kožom ili sluznicom. Ostali načini prijenosa uključuju neizravni kontakt s kontaminiranim predmetima te autoinokulaciju. HPV uzrokuje različite promjene genitalne regije poput kondiloma, intraepitelnih neoplazija i invazivnih karcinoma cerviksa, vulve, penisa ili anusa. Također, HPV može prouzročiti lezije u područjima izvan genitalne regije kao što su usna šupljina, ždrijelo, grlo i jednjak. Ne postoji suglasnost vezana uz prevalenciju HPV-a tijekom trudnoće, pa ona varira u različitim zemljama između 5,5% i 65%. Vertikalni prijenos HPV-a označava mogućnost prijenosa HPV-a s majke na dijete tijekom trudnoće. Do perikonceptualnog prijenosa HPV DNA dolazi u vrijeme fertilizacije, dok se antenatalni prijenos događa isključivo za vrijeme trudnoće. No, većina HPV infekcija novorođenčadi nastaje perinatalnim prijenosom tijekom porođaja. Incidencija anogenitalnih kondiloma u trudnoći iznosi između 11,6% i 28,2%. Oni predstavljaju rizik od kontaminacije novorođenčeta HPV-om tijekom porođaja. Porastom učestalosti pojavljivanja anogenitalnih kondiloma u odraslih uočen je i usporedni porast incidencije anogenitalnih kondiloma u djece. HPV u djece može uzrokovati i rekurentnu respiratornu papilomatozu koju karakterizira nastajanje multiplih papiloma glasnica. Rijetko dolazi do totalne opstrukcije dišnog puta ili progresije u karcinom.

Descriptors
PAPILLOMAVIRUS INFECTIONS – pathology, transmission, virology; PREGNANCY COMPLICATIONS, INFECTIOUS – pathology, virology; REPRODUCTIVE TRACT INFECTIONS – pathology, virology; SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES – pathology, transmission, virology; INFECTIOUS DISEASE TRANSMISSION, VERTICAL; TUMOR VIRUS INFECTIONS – transmission, virology; CONDYLOMATA ACUMINATA – therapy, virology; RESPIRATORY TRACT INFECTIONS – diagnosis, therapy, virology; INFANT; NEWBORN

SUMMARY. Human papilloma viruses (HPV) are small, epitheliotropic DNA viruses. More than two hundred different HPV genotypes are known today, of which around forty types cause genital infection. According to their oncogenic potential the viruses are divided in high-risk HPV genotypes (HPV 16, HPV 18, etc.) and low-risk genotypes (HPV 6, HPV 11, etc.). Genital HPV is most frequently transmitted through contact with infected skin or mucous membranes. Other routes of transmission are via contaminated fomites and autoinoculation. HPV causes genital warts, intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma of cervix, vulva, penis or anus.Also, HPV can cause lesions in non-genital areas such as oral cavity, pharynx, throat and esophagus. There is no consensus regarding the prevalence of HPV during pregnancy, so it varies in different countries between 5.5 % and 65 %. The otential route of HPV transmission from mother to child during pregnancy is known as vertical transmission. Periconceptual transmission of HPV DNA occurs during fertilization, while prenatal transmission happens only during pregnancy. Most infant HPV infections occur via perinatal transmission during delivery. The incidence of anogenital warts in pregnancy is between 11.6 % and 28.2 %. Anogenital warts increase the risk of infant HPV contamination during delivery. As the incidence of anogenital warts increased in adults, increased incidence was also reported in children. HPV can cause recurrent respiratory papillomatosis in children, a disease characterized with laryngeal papillomatosis. In rare cases, total obstruction of airway or progression in carcinoma can occur.

Humani papiloma virus (HPV) je mali DNK virus koji pripada porodici *Papovaviridae*, rodu *Papillomavirus*. Do sada je identificirano više od dvjesto genotipova virusa, od kojih više od četrdeset zahvaća genitalni trakt.[1] Genotipovi visokog rizika (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82) imaju sklonost perzistenciji i ugradnji u ljudski genom, dok genotiovi niskog rizika (6, 11, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81) imaju malen onkogeni potencijal.[1] Genitalni HPV prenosi se intimnim kontaktom s inficiranom kožom ili sluznicom, neizravnim kontaktom s kontaminiranim predmetima, autoinokulacijom iz okolnih područja kože te prolaskom ploda kroz porođajni kanal inficirane majke.[2] Virus može uzrokovati cijeli spektar genitalnih

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Suzana Ljubojević Hadžavdić, https://orcid.org/0000-0002-3640-9567
Klinika za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Šalata 4, 10000 Zagreb, e-pošta: suzana.ljubojevic@gmail.com

Primljeno 23. travnja 2019., prihvaćeno 16. prosinca 2019.

promjena poput šiljastih, keratotičkih, ravnih i gigantskih kondiloma, intraepitelnih neoplazija te invazivnih karcinoma. Infekcije često mogu biti i asimptomatske.

Bolesti povezane s genitalnim HPV-om uvrštene su u najčešće spolno prenosive bolesti te predstavljaju sve veći epidemiološki i javnozdravstveni problem.[1] Pri jednom heteroseksualnom spolnom odnosu vjerojatnost za prijenos HPV-a iznosi od 28% do 60%[3,4], pri čemu je veća vjerojatnost prijenosa kod žena nego u muškaraca. Ukupna prevalencija HPV infekcija među ženama SAD-a starosti 14 do 59 godina iznosi 26,8% te je najveća u dobnoj skupini od 20 do 24 godine.[5] Prevalencija HPV-a visokog rizika u Hrvatskoj je 36,3%, dok je prevalencija HPV-a niskog rizika 8,7%.[6] Na prvome mjestu po učestalosti nalazi se HPV 16 (19,8%) koji slijede HPV 6/11 (8,7%) te HPV 31 (8,3%).[6]

Ne postoji suglasnost vezana uz prevalenciju HPV-a tijekom trudnoće. Dok jedni autori govore o povećanoj HPV prevalenciji u trudnica[7,8], drugi smatraju da trudnoća ne utječe na povećanu učestalost otkrivanja HPV-a.[9–11] Schmeink i sur. proveli su prospektivno kohortno istraživanje u kojem ne nalaze razliku u prevalenciji HPV-a između trudnica i njihovih kontrola tijekom prvoga i drugoga trimestra u usporedbi s trećim trimestrom i postpartalnim razdobljem.[12] Tijekom trudnoće uzima se bris za Papa test samo u trudnica koje su nedavno prije trudnoće imale cervikalnu intraepitelnu leziju. Uzimanje brisa na HPV za vrijeme trudnoće nije pravilo jer trudnice vrlo rijetko imaju nove partnere. Povećana prevalencija HPV-a tijekom trudnoće te regresija HPV-a postpartalno objašnjava se hipotezom o smanjenom imunom odgovoru protiv HPV-a za vrijeme prva dva trimestra.[11,13] Također, smatra se kako prolaskom fetusa kroz vrat maternice može doći do odstranjenja promijenjenog epitela vrata maternice, čime je omogućena je obnova zdravog epitela na tim mjestima. Prevalencija HPV-a u trudnoći razlikuje se među različitim zemljama te iznosi od 5,5% do 65%.[14]

Prijenos HPV-a na novorođenče

Iako je infekcija HPV-om najčešće posljedica spolnog kontakta sa zaraženom osobom, do prijenosa HPV-a s majke na dijete može doći i za vrijeme trudnoće. Takvu vrstu vertikalnog prijenosa dijelimo u tri kategorije s obzirom na pretpostavljeno vrijeme prijenosa HPV-a: perikonceptualni, antenatalni te perinatalni prijenos.

Za vrijeme fertilizacije postoji mogućnost perikonceptualnog prijenosa HPV DNA preko inficiranog spermija.[15] HPV DNA također je nađena biopsijom sjemenovoda.[16]

Antenatalni prijenos HPV-a događa se za vrijeme trudnoće. HPV DNA prisutna je u amnionskoj tekućini, placenti i krvi iz pupkovine.[15] Prevalencija HPV DNA u krvi pupkovine varira između 0% i 13,5%[17–22], dok je detekcija HPV-a u amnionskoj tekućini od 15% do 65%[23–25]. U *in vitro* uvjetima HPV 11, 16, 18 i 31 mogu završiti cijeli životni ciklus u stanicama trofoblasta.[26–28] Upravo ta pojava podupire hipotezu koja govori o HPV infekciji kao mogućem uzroku spontanih pobačaja.[26] Syrjanen navodi kako je prevalencija HPV DNA u placenti tri puta veća među ženama koje su pušile u usporedbi s nepušačicama.[15]

Postoji i mogućnost ascendentnog širenja HPV infekcije iz genitalnog trakta majke kroz sitne otvore na fetalnoj membrani.[15] Time bi se moglo objasniti kako i novorođenče rođeno carskim rezom može biti kontaminirano HPV-om.

Većina HPV infekcija novorođenčadi nastaje vertikalnom transmisijom tijekom porođaja.[15] Kontaktom fetusa s inficiranim stanicama majke tijekom vaginalnog porođaja ili carskog reza dolazi do perinatalnog prijenosa HPV infekcije. Čimbenici rizika za perinatalnu transmisiju su: virusni titar[29], lezije genitalnog trakta majke[30] te HPV infekcija s više različitih genotipova[31]. Prijenos HPV-a na fetus u trudnica koje nisu imale kliničke znakove HPV infekcije je 1–18%, dok je prijenos u trudnica s kliničkim znakovima HPV infekcije 5–72%.[32] Madeiros L. R. i sur. napravili su meta-analizu prospektivnih kohortnih istraživanja u kojima se prijenos HPV-a s majke na dijete razlikovao između 1,5% i 46,6%.[14] Relativni rizik za prijenos HPV-a bio je 18% kod vaginalnog porođaja u usporedbi s 8% kod carskog reza.[14] Multiple infekcije HPV-om značajno povećavaju vjerojatnost prijenosa HPV-a na novorođenče.[31] Kongenitalni kondilomi otkriveni su i u novorođenčadi rođenih carskim rezom bez prijevremene rupture ovojnica, stoga porođaj carskim rezom ne eliminira u potpunosti mogućnost vertikalne transmisije HPV-a.[33]

HPV DNA nalazi se unutar majčinog mlijeka u 2–8%[34–36], međutim do danas ne postoje dokazi o prijenosu HPV infekcije s majke na novorođenče dojenjem[37].

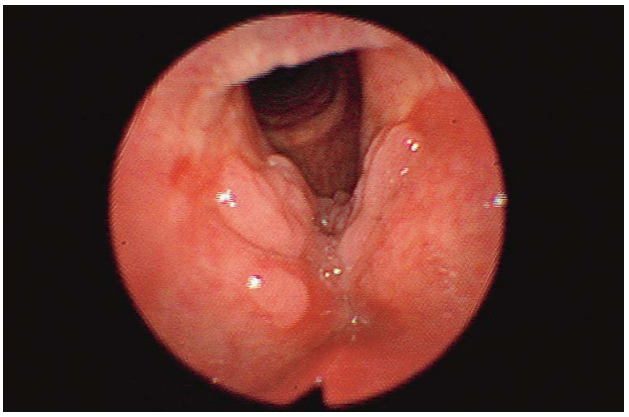
Podudarnost HPV genotipova između majki i novorođenčadi je 57–69%, što ukazuje na mogućnost horizontalnog prijenosa HPV infekcije nakon porođaja.[33] Horizontalni prijenos HPV-a uključuje direktan kontakt djeteta s osobom koja ima genitalne kondilome ili prijenos putem predmeta kontaminiranih HPV-om.[33] Posebnu pažnju treba posvetiti pojavi anogenitalnih HPV infekcija u djece koje mogu biti posljedica seksualnog zlostavljanja.[38]

U istraživanju Casona i sur. u 80% uzoraka zabilježena je perzistencija HPV-16 DNA do šestog mjeseca života novorođenčadi[39], dok su Kaye i sur. dokazali da

se HPV-16 može naći u uzorcima tkiva novorođenčadi u šestom tjednu te i do dvije godine starosti[40]. Istraživanje finskih obitelji bavilo se praćenjem perzistencije i regresije visokorizičnog HPV-a u 324 novorođenčadi.[41] Pri porođaju 14% oralnih briseva bilo je pozitivno na visokorizični HPV, dok je u 26. mjesecu 10% novorođenčadi imalo trajno oralno kliconoštvo.[41] Genitalni brisevi uzeti pri porođaju bili su pozitivni u 15% slučajeva, dok je u 26. mjesecu samo 1,5% novorođenčadi imalo perzistentni visokorizični genitalni HPV.[41] Trajno oralno kliconoštvo povezano je s perzistentnom oralnom infekcijom HPV-a u roditelja te prisutnošću bradavica na rukama majke.[41] Rintala i sur. zaključuju kako su gingivalni džepovi i zubi koji izrastaju glavni rezervoar oralnog HPV-a u novorođenčadi.[42] Detekcija HPV-a odmah nakon porođaja ne označava HPV infekciju novorođenčadi (mogućnost kontaminacije majčinim inficiranim stanicama), već samo kontaminaciju.[31] Stoga se samo ponavljajuća detekcija HPV-a na istom području smatra perzistentnom infekcijom.[31]

Rekurentna respiratorna papilomatoza

Rekurentna respiratorna papilomatoza (RRP) je bolest uzrokovana HPV-om (slika 1.). Javlja se kao adultni (između 20. i 40. godine) ili češći juvenilni oblik (prije 5. godine života).[43] Incidencija juvenilne RRP-e je oko 4 na 100.000, a adultne upola manja.[44–49] HPV-11 i HPV-16 stečeni za vrijeme trudnoće ili tijekom porođaja uzrokuju većinu RRP-a.[50–52] HPV-11 povezuje se s težim oblikom te ranijim početkom RRP-e.[50–52] Prijenos HPV-a s majke na dijete te posljedični razvitak juvenilne RRP-e pojavljuje se s učestalošću od 1:80 do 1:1500.[53] Carski rez se ne radi u svrhu prevencije RRP-e zbog toga što se potencijalni kirurški rizik smatra većim nego korist u sprječavanju razvitka RRP-e.[30] U sklopu RRP-e dolazi do razvitka multiplih papiloma na glasnicama koji se mogu proširiti na epiglotis, subglotičko područje te rjeđe na traheju ili čak bronhe.[54–57] Juvenilna RRP jedan je od najčešćih uzroka perzistentne dječje promuklosti.[43] Od ostalih simptoma koji prate RRP-u česti su kronična dispneja, kašalj[15] i karakterističan inspiratorni stridor[43]. RRP se dijagnosticira laringoskopijom, laringomikroskopijom te bronhoskopijom, a potvrđuje biopsijom.[43] Od terapijskih metoda za liječenje RRP-e koristi se kirurški zahvat kojim se uklanjaju papilomatozne lezije uz maksimalno očuvanje zdravog tkiva.[43] Postoji mogućnost intralezionalne primjene interferona ili cidofovira.[58] Tijek bolesti je nepredvidljiv pa je tako prosjek broja kirurških intervencija po pacijentu između 10 i 20.[43] Jedini način smanjenja učestalosti ove agresivne bolesti jest prevencija razvitka kondiloma u žena reproduktivne dobi, što se može postići imunizacijskim programima koji bi pokrili djevojčice i mlade žene.[59]



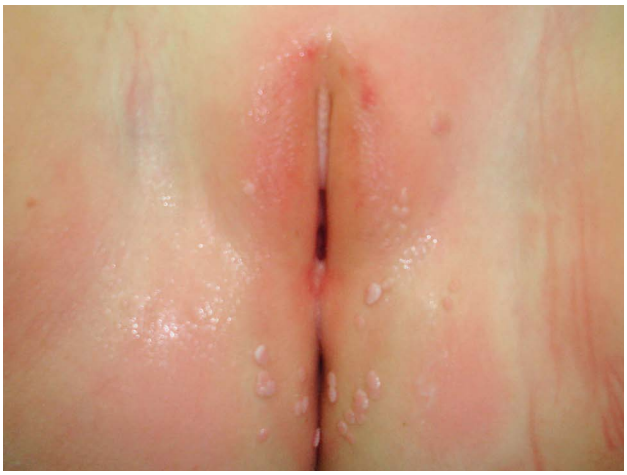
Slika 1. Rekurentna respiratorna papilomatoza
Figure 1. Recurrent respiratory papillomatosis

Upotreba lasera onemogućuje detaljnu patohistološku analizu odstranjenih rubova i može zamaskirati progresiju lezije.

Anogenitalni šiljasti kondilomi u novorođenčadi

Anogenitalni šiljasti kondilomi mogu se pojaviti u novorođenčadi i djece majki zaraženih HPV-om, a najčešće nastaju od 2,8 do 5,6 godina djeteta.[60] Mehanizam prijenosa HPV infekcije na pedijatrijsku populaciju uključuje vertikalni put, horizontalni put ili preko zaraženih predmeta.[60–64] Usporedno s epidemijom anogenitalnih kondiloma u odraslih, zabilježen je i porast incidencije anogenitalnog HPV-a u djece[65], no ipak ne postoje točni epidemiološki podatci vezani uz proširenost HPV-a među dječjom populacijom[66]. Uočena je veća učestalost genitalnih kondiloma kod djevojčica nego u dječaka (omjer 3:1,7).[67] Genitalne bradavice izgledaju poput ružičasto-bijelih izraslina veličine 1 – 5 mm (slika 2.) ili poput većih izraslina u obliku cvjetače koje mogu biti i do 5 cm u promjeru.[68] Subjektivno mogu biti popraćene svrbežom, mogu krvariti, no obično su bezbolne na palpaciju.[67]

Dijagnoza genitalnih bradavica temelji se prvenstveno na kliničkoj slici uz mogućnost korištenja kolposkopa za gledanje vulve (vulvoskopija), penisa (peniskopija), anusa (anoskopija), biopsije te histološkog pregleda.[67,69] Postoji vrlo malo podataka o učinkovitoj terapiji anogenitalnih kondiloma u djece. Nakon kirurškog liječenja (krioterapija, laser, elektrokoagulacija, ekscizija) često dolazi do recidiva. Nekirurška terapija, npr. podofilatoksinom te imikvimodom označuje manje invazivan pristup liječenju koji ne zahtijeva generalnu anesteziju.[70] Najčešće se koristi sintetski imunomodulator, 5-postotni imikvimod koji je u SAD-u odobren za liječenje djece starije od 12 godina.[67,70] Akpadjan F. opisuje slučaj rekurentnog vulvarnog kondiloma u novorođenčeta koji je uspješno liječen kirurškom ekscizijom te popratnom elektrokoa-



Slika 2. *Condylomata acuminata* anogenitalne regije u četverogodišnje djevojčice
Figure 2. Anogenital condylomata acuminata in a 4 year old girl



Slika 3. *Condylomata acuminata* perianalno u 32. tjednu trudnoće
Figure 3. Perianal condylomata acuminata at 32 weeks of gestation

gulacijom.[71] Šikanić Dugić N. i sur. objavljuju prikaz slučaja uspješnog liječenja anogenitalnih bradavica djevojčice stare osamnaest mjeseci 5-postotnom imikvimod kremom.[70] Ukoliko se kondilomi pojave u novorođenačkoj ili dječjoj dobi, preporučuje se obrada obaju roditelja te osobe koja skrbi o djetetu u dječjem vrtiću ili kod kuće kako bi se isključilo seksualno zlostavljanje.

Šiljasti kondilomi u trudnoći

Anogenitalne bradavice mogu biti smještene na labijama, vagini, uretri, oko anusa te na prepuciju, glansu penisa, gdje rastu u toploj i vlažnoj okolini.[1] Jedna od najčešćih kliničkih manifestacija infekcije HPV-om je šiljasti kondilom (lat. *condyloma acuminatum*). Šiljasti kondilomi su karakterizirani verukoznim papulama ružičaste, bijele ili smeđe boje. Subjektivno su asimptomatski, no mogu se pojaviti simptomi poput svrbeža, pečenja, osjetljivosti i bolnosti.[1] Zbog čestih subkliničkih HPV infekcija ne postoje točni podatci o učestalosti kondiloma[72] pa incidencija anogenitalnih kondiloma u trudnoći iznosi između 11,6% i 28,2%[73]. Šiljasti kondilomi su vrlo zarazni, najčešće se prenose spolnim putem[74] te su klinički vidljivi u oko 1% spolno aktivne populacije[75,76]. Anogenitalne bradavice često predstavljaju veliku psihološku traumu kod pacijentica zbog mogućnosti kontaminacije novorođenčeta HPV-om tijekom porođaja.[77,78] Diferencijalno dijagnostički u obzir treba uzeti *molluscum contagiosum*, seboroičnu keratozu te *lichen planus*.[79] Prevalencija kondiloma se povećava od prvog do trećeg trimestra te potom smanjuje u postpartalnom razdoblju. Šiljasti kondilomi pokazuju tendenciju prema proliferaciji tijekom trudnoće, postaju vaskularizirani, mogu opstruirati porođajni kanal i nerijetko krvare (slika 3.).[80,81]

Liječenje šiljastih kondiloma u trudnoći zahtijeva posebnu pažnju. Odobrene vrste destruktivnog oblika liječenja uključuju krioterapiju tekućim dušikom, elektrokoagulaciju, lasersku ablaciju, kiruršku ekscizi-ju te upotrebu trikloroctene kiseline.[80,82] Ove metode često se povezuju s recidivima kondiloma i povećanim rizikom od krvarenja.[80,83] Upotreba podofilina i podofilatoksina tijekom trudnoće je kontraindicirana zbog mogućeg teratogenog djelovanja na fetus.[84] Lokalna primjena imikvimod 5-postotne kreme kao terapijske opcije za liječenje vanjskih anogenitalnih bradavica u trudnoći je kontroverzna. Utjecaj imikvimod 5-postotne kreme na tijek trudnoće nije još u potpunosti jasan. Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC) preporučuje izbjegavanje korištenja imikvimoda za vrijeme trudnoće zbog manjka podataka o mogućim nuspojavama.[85] Istraživanja na životinjama nisu pokazala teratogena ili toksična djelovanja imikvimoda na fetus.[86,87] Do 2003. godine nalaz anogenitalnih kondiloma kod trudnica bio je apsolutna indikacija za porođaj carskim rezom.[1]

Tijekom 2003./2004. godine objavljena su istraživanja koja dokazuju kako carski rez ne smanjuje mogućnost prijenosa HPV-a na novorođenče.[88,89] Danas su indikacije za carski rez kondilomi koji mehanički priječe put novorođenčeta ili kondilomi koji mogu dovesti do obilnog krvarenja za vrijeme porođaja.[1]

Liječenjem anogenitalnih kondiloma tijekom trudnoće ublažavaju se simptomi poput svrbeža i pečenja te se smanjuje rizik od obilnog krvarenja tijekom porođaja. Međutim, anogenitalni kondilomi često spontano regrediraju u postpartalnom razdoblju, zbog čega neki liječnici ne provode terapiju anogenitalnih kondiloma tijekom trudnoće.[80]

Zaključak

Bolesti povezane s genitalnim HPV-om najčešće su virusne spolno prenosive bolesti današnjice. Porod carskim rezom ne eliminira mogućnost vertikalne transmisije HPV-a pa su indikacije za carski rez kondilomi koji mehanički priječe put novorođenčeta ili kondilomi koji mogu dovesti do obilnog krvarenja za vrijeme poroda. Liječenje šiljastih kondiloma u trudnoći zahtijeva posebnu pažnju, a upotreba podofilina i podofilatoksina tijekom trudnoće strogo je kontraindicirana, dok za upotrebu imikvimoda tijekom trudnoće nema dovoljno dokaza za njihovu sigurnost.

LITERATURA

1. *Karelović D.* Infekcije u ginekologiji i perinatologiji. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
2. *Sedlacek T.* Advances in the diagnosis and treatment of human papillomavirus infections. Clin Obstetr Gynaecol 1999;42(2):206–20.
3. *Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, Kontula O, Lehtinen M GG.* Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. PLoS Med 2006;3(5):e138.
4. *Burchell AN, Richardson H, Mahmud SM i sur.* Modeling the sexual transmissibility of human papillomavirus infection using stochastic computer simulation and empirical data from a cohort study of young women in Montreal, Canada. Am J Epidemiol 2006;163(6):534–43.
5. *Dunne EF, Unger ER, Sternberg M.* United States Prevalence of HPV Infection Among Females in the. JAMA 2007;297 (8):813–9.
6. *Sabol I, Milutin Gašperov N, Matovina M i sur.* Cervical HPV type-specific pre-vaccination prevalence and age distribution in Croatia. PLoS One 2017;12(7):e0180480.
7. *Hernández-Girón C, Smith JS, Lorincz A, Lazcano E, Hernández-Avila M SJ.* High-risk human papillomavirus detection and related risk factors among pregnant and nonpregnant women in Mexico. Sex Transm Dis 2005;32(10):613–8.
8. *Fife KH, Katz BP, Roush J, Handy VD, Brown DR HR.* Cancer-associated human papillomavirus types are selectively increased in the cervix of women in the first trimester of pregnancy. Am J Obstetr Gynecol 1996;174(5):1487–93.
9. *Chang-Claude J, Schneider A, Smith E, Blettner M, Wahrendorf J TL.* Longitudinal study of the effects of pregnancy and other factors on detection of HPV. Gynecol Oncol 1996;60 (3):355–62.
10. *Chan PKS, Chang AR, Tam W-H, Cheung JLK, Cheng AF.* Prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus infection: Comparison between pregnant women and non-pregnant controls. J Med Virol 2002;67(4):583–8.
11. *Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJM, Van den Brule AJC i sur.* High-risk human papillomavirus clearance in pregnant women: Trends for lower clearance during pregnancy with a catch-up postpartum. Br J Cancer 2002;87(1):75–80.
12. *Schmeink CE, Melchers WJG, Hendriks JCM, Quint WGV, Massuger LF, Bekkers RLM.* Human Papillomavirus Detection in Pregnant Women: A Prospective Matched Cohort Study. J Wom Health 2012;21(12):1295–301.
13. *Banura C, Franceschi S, van Doorn L-J i sur.* Prevalence, incidence and clearance of human papillomavirus infection among young primiparous pregnant women in Kampala, Uganda. Int J Cancer 2008;123(9):2180–7.
14. *Medeiros LR, Ethur AB de M, Hilgert JB i sur.* Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review. Cad Saude Publica 2005;21(4):1006–15.
15. *Syrjänen S.* Current concepts on human papillomavirus infections in children. APMIS 2010;118(6–7):494–509.
16. *Rintala M, Pöllänen PP, Nikkanen VP, Grénman SE, Syrjänen SM.* Human papillomavirus DNA is found in the vas deferens. J Infect Dis 2002;185(11):1664–7.
17. *Tseng CJ, Lin CY, Wang RL, Chen LJ, Chang YL, Hsieh TT PC.* Possible transplacental transmission of human papillomaviruses. Am J Obstetr Gynecol 1992;166(1):35–40.
18. *Sarkola ME, Grénman SE, Rintala MAM, Syrjänen KJ, Syrjänen SM.* Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord blood. Acta Obstetr Gynecol Scand 2008;87(11):1181–8.
19. *Srinivas SK, Ma Y, Sammel MD i sur.* Placental inflammation and viral infection are implicated in second trimester pregnancy loss. Am J Obstetr Gynecol 2006;195(3):797–802.
20. *Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP.* Transplacental transmission of human papillomavirus. Virol J 2008;5:106.
21. *Worda C, Huber A, Hudelist G, Schatten C, Leipold H, Czerwenka KEW.* Prevalence of cervical and intrauterine human papillomavirus infection in the third trimester in asymptomatic women. J Soc Gynecol Investig 2005;12(6):440–4.
22. *Gajewska M, Wielgos M, Kamiński P, Marianowski P, Malejczyk M, Majewski SML.* The occurrence of genital types of human papillomavirus in normal pregnancy and in pregnant renal transplant recipients. Neuroendocrinol Lett 2006;27(4): 529–34.
23. *Armbruster-Moraes E, Ioshimoto LM, Leão EZM.* Presence of human papillomavirus DNA in amniotic fluids of pregnant women with cervical lesions. Gynecol Oncol 1994;54(2): 152–8.
24. *Wang X, Zhu QRH.* Maternal-fetal transmission of human papillomavirus. Chin Med J (Engl) 1998;111(8):726–7.
25. *Xu S, Liu L, Lu SRS.* Clinical observation on vertical transmission of human papillomavirus. Chin Med J (Engl) 1998; 13(1):29–3.
26. *You H, Liu Y, Agrawal N i sur.* Infection, replication, and cytopathology of human papillomavirus type 31 in trophoblasts. Virology 2003;316(2):281–9.
27. *You H, Liu Y, Agrawal N i sur.* Multiple Human Papillomavirus Types Replicate in 3A Trophoblasts. Placenta 2008;29(1): 30–8.
28. *Liu Y, You H, Chiriva-Internati M i sur.* Display of complete life cycle of human papillomavirus type 16 in cultured placental trophoblasts. Virology 2001;290(1):99–105.
29. *Kaye J, Cason J, Pakarian F i sur.* Viral load as a determinant for transmission of human papillomavirus type 16 from mother to child. J Med Virol 1994;44(4):415–21.
30. *Rodier C, Lapointe A, Coutlee F i sur.* Juvenile Respiratory Papillomatosis: Risk Factors for Severity. J Med Virol 2013; 85:1447–14.
31. *Hyun P, SiWon L, InHo L i sur.* Rate of vertical transmission of human papillomavirus from mothers to infants: relationship between infection rate and mode of delivery. Virol J 2012;9(80):6–9.

32. *LaCour DE, Trimble C.* Human Papillomavirus in Infants: Transmission, Prevalence, and Persistence. J Pediatr Adolesc Gynecol 2012;25(2):93–7.
33. *Syrjänen S, Puranen M.* Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission. Crit Rev Oral Biol Med 2000;11(2):259–74.
34. *Cazzaniga M, Gheit T, Casadio C i sur.* Analysis of the presence of cutaneous and mucosal papillomavirus types in ductal lavage fluid, milk and colostrum to evaluate its role in breast carcinogenesis. Breast Cancer Res Treat 2009;114(3): 599–605.
35. *Yoshida K, Furumoto H, Abe A i sur.* The possibility of vertical transmission of human papillomavirus through maternal milk. J Obstetr Gynaecol (Lahore) 2011;31(6):503–6.
36. *Sarkola M, Rintala MAM, Grénman S SS.* Human papillomavirus DNA detected in breast milk. Pediatr Infect Dis J 2008; 27(6):557–8.
37. *Louvanto K, Sarkola M, Rintala M, Syrjänen K, Grenman S, Syrjänen S.* Breast Milk Is a Potential Vehicle for Human Papillomavirus Transmission to Oral Mucosa of the Spouse. Pediatr Infect Dis J 2017;36(7):627–30.
38. *Siegfried E, Rasnick-Conley J, Cook S, Leonardi C MJ.* Human papillomavirus screening in pediatric victims of sexual abuse. Pediatrics 1998;101:43–7.
39. *Cason J, Kaye J, Jewers R i sur.* Perinatal infection and persistence of human papillomavirus types 16 and 18 in infants. J Med Virol 1995;47(3):209–18.
40. *Kaye JN, Starkey WG, Kell B, Biswas C, Raju KS, Best JM CJ.* Human papillomavirus type 16 in infants: use of DNA sequence analyses to determine the source of infection. J Gen Virol 1996;77:1139–43.
41. *Rintala MAM, Grénman SE, Järvenkylä ME, Syrjänen KJ SS.* High-risk types of human papillomavirus (HPV) DNA in oral and genital mucosa of infants during their first 3 years of life: experience from the Finnish HPV Family Study. Clin Infect Dis 2005;41(12):1728–33.
42. *Rintala MAM, Grénman SE, Puranen MH i sur.* Transmission of High-Risk Human Papillomavirus (HPV) between Parents and Infant: a Prospective Study of HPV in Families in Finland Transmission of High-Risk Human Papillomavirus (HPV) between Parents and Infant: a Prospective Study of HPV in Familie. J Clin Microbiol 2005;43(1):376–81.
43. *Braut T, Popov N, Manestar D, Luštica I, Cvjetković N.* Rekurentna respiratorna papilomatoza. Medix 2005;11(58): 82–4.
44. *Armstrong LR, Derkay CS RW.* Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. RRP Task Force. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999;125(7):743–8.
45. *Murray LN MR.* Recurrent respiratory papillomatosis. J Louisiana State Med Soc 1998;150(10):456–9.
46. *Doyle DJ, Gianoli GJ, Espinola T MR.* Recurrent respiratory papillomatosis: juvenile versus adult forms. Laryngoscope 1994;104:523–7.
47. *Bauman NM SR.* Recurrent respiratory papillomatosis. Pediatr Clin North Am 1996;43(6):1385–401.
48. *Aaltonen LM, Rihkanen H VA.* Human papilloma virus in larynx. Laryngoscope 2002;112(4):700–7.
49. *Kimberlin DW MD.* Juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis:possibilities for successful antiviral therapy. Antiviral Res 2000;45:83–93.
50. *Armstrong LR, Preston EJ, Reichert M i sur.* Incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis among children in Atlanta and Seattle. Clin Infect Dis 2000;31: 107–9.
51. *Mounts P, Shah KV KH.* Viral etiology of juvenile – and adult-onset squamous papilloma of the larynx. Proc Natl Acad Sci 1982;79(17):5425–9.
52. *Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR, Lewis L.* Recurrent respiratory papillomatosis: A longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. Laryngoscope 2004;114(104):1–23.
53. *Shah K, Kashima H, Polk BF, Shah F, Abbey H AA.* Rarity of cesarean delivery in cases of juvenile-onset respiratory papillomatosis. Obstetr Gynecol 1986;68:795–7.
54. *Derkay CS, Wiatrak B.* Recurrent respiratory papillomatosis: A review. Laryngoscope 2008;118(7):1236–47.
55. *Abramson AL, Steinberg BM WB.* Laryngeal papillomatosis: clinical, histopathologic and molecular studies. Laryngoscope 1987;97(6):678–85.
56. *Bomholt A.* Juvenile laryngeal papillomatosis. An epidemiological study from the Copenhagen region. Acta Otorhinolaryngol 1988;105(3–4):367–71.
57. *Mahnake C, Frolich O, Lippert B, Werner J.* Recurrent laryngeal papillomatosis. Retrospective analysis of 95 patients and review of the literature. Polish Otolaryngol 1996;50(6): 567–78.
58. *Neumann K, Pudszuhn A, Welzel C, Bartel-Friedrich S PM.* Intralesional cidofovir injections for recurrent laryngeal papillomatosis: first results. Laryngorhinootologie 2003;82(10): 700–6.
59. *Niyibizi J, Rodier C, Wassef M, Trottier H.* Risk factors for the development and severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: A systematic review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2013;78:186–97.
60. *Stefanaki C, Barkas G, Valari M i sur.* Condylomata acuminata in children. Pediatr Infect Dis J 2012;31(4):422–4.
61. *Jayasinghe Y, Garland SM.* Genital warts in children: What do they mean? Arch Dis Child 2006;91(8):696–700.
62. *Marcoux D, Nadeau K, McCuaig C, Powell J, Oligny LL.* Pediatric anogenital warts: A 7-year review of children referred to a tertiary-care hospital in Montreal, Canada. Pediatr Dermatol 2006;23(3):199–207.
63. *Leclair E, Black A, Fleming N.* Imiquimod 5% Cream Treatment for Rapidly Progressive Genital Condyloma in a 3-Year-Old Girl. J Pediatr Adolesc Gynecol 2012;25(6):e119–21.
64. *Unger ER, Fajman NN, Maloney EM i sur.* Anogenital Human Papillomavirus in Sexually Abused and Nonabused Children: A Multicenter Study. Pediatrics 2011;128(3):e658–65.
65. *Campaner A, Santos R, Galvão M, Beznos G, Aoki T.* Effectiveness of imiquimod 5% cream for treatment of extensive anogenital warts in seven-year-old child. Pediatr Infect Dis J 2007;26(3):265–6.
66. *Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S.* Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. BMC Infect Dis 2013;13(1):39.
67. *Culton DA, Morrell DS BC.* The management of condyloma acuminata in the pediatric population. Pediatr Ann 2009; 38(7):368–72.

68. *Costa-Silva M, Fernandes I, Rodrigues AG, Lisboa C.* Anogenital warts in pediatric population. An Bras Dermatol 2017; 92(5):675–81.
69. *Drezett J, Vasconcellos R de, Daniela P, Blake M de T, Oliveira A de, Abreu L de.* Transmission of anogenital warts in children and association with sexual abuse. Rev Bras Crescimento Desenvolv Hum 2012;22(1):34–40.
70. *Šikanić Dugić N, Ljubojević Hadžavdić S, Pustišek N, Hiršl Hećek V.* Treatment of anogenital warts in 18-month-old girl with 5% imiquimod cream. Acta Dermatovenerol Croat 2014;22(1):40–3.
71. *Akpadjan F, Adégbidi H, Attinsounon CA, i sur.* A case of reccuring giant condyloma of vulva in infant without sexual abuse successfully treated with electrocoagulation in Benin. Pan Afr Med J 2017;27:2–6.
72. *Koutsky L.* Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med 1997;102(5A):3–8.
73. *Kemp EA, Hakenewerth AM, Laurent SL, Gravitt PE, Stoerker J.* Human papillomavirus prevalence in pregnancy. Obstetr Gynecol 1992;79(5):649–56.
74. *Oriel JD.* Natural history of genital warts. Br J Vener Dis 1971;47(1):1–13.
75. *Simms I, Fairley CK.* Epidemiology of genital warts in England and Wales: 1971 to 1994. Genitourin Med 1997;73 (5):365–7.
76. *Beutner K, Reitano M, Richwald G, Wiley D.* External genital warts: report of the American Medical Association Consensus Conference. AMA Expert Panel on External Genital Warts. Clin Infect Dis 1998;27(4):796–806.
77. *De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Zur Hausen H.* Classification of papillomaviruses. Virology 2004;324 (1):17–27.
78. *Diógenes MA, Barroso MG.* Experiencing pregnancy with human papillomavirus: a case study. Rev Gaúcha Enferm 2007;28(3):340–9.
79. *Kurman JR.* Blausteins Pathology of the Female Genital Tract. 5. izd. New York: Springer; 2002.
80. *Ciavattini A, Tsiroglou D, Vichi M, Di Giuseppe J, Cecchi S, Tranquilli AL.* Topical Imiquimod 5% cream therapy for external anogenital warts in pregnant women: Report of four cases and review of the literature. J Matern Neonatal Med 2012;25(7):873–6.
81. *Garozzo G, Nuciforo G, Rocchi CM i sur.* Büschke-Lowenstein tumour in pregnancy. Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol 2003;111(1):88–90.
82. *Eassa BI, Abou-Bakr AA, El-Khalawany MA.* Intradermal injection of PPD as a novel approach of immunotherapy in anogenital warts in pregnant women. Dermatol Ther 2011; 24(1):137–43.
83. *Majewski S, Jablonska S.* Immunology of HPV infection and HPV-associated tumors. Int J Dermatol 1998;37(2):81–95.
84. *von Krogh G, Longstaff E.* Podophyllin office therapy against condyloma should be abandoned. Sex Transm Infect 2001; 77(6):409–12.
85. *Centers for Disease Control and Prevention.* Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines [Internet]. 2015. Dostupno na: https://www.cdc.gov/std/tg2015/warts.htm. Pristupljeno 16. 11. 2019.
86. *Einarson A, Costei A, Kalra S, Rouleau M, Koren G.* The use of topical 5% imiquimod during pregnancy: A case series. Reprod Toxicol 2006;21(1):1–2.
87. *Edwards L.* Imiquimod in clinical practice. J Am Acad Dermatol 2000;43(1 Pt 2):12–7.
88. *Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah K V.* Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. Obstetr Gynecol 2003;101(4):645–52.
89. *Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, i sur.* Human Papillomavirus Prevalence and Types in Newborns and Parents: Concordance and Modes of Transmission. Sex Transm Dis 2004;31 (1):57–62.

Ispravak | Erratum

ISPRAVAK IZ BROJA 3-4/2020 POSEBNOG IZDANJA POVODOM COVID-19 PANDEMIJE

U Liječničkom vjesniku 2020;142:116–117 je u rubrici „Pismo uredniku" pod naslovom „Organizacijski aspekti jedinice intnezivne medicine u Primarnom respiracijsko-intenzivističkom centru Kliničke bolnice Dubrava" u 5. pasusu potkrala se pogreška u rečenici koja počinje:

„Bolnica se sastoji od objekta C (glavna zgrada), objekta A (Klinika za psihijatriju) i objekta B (jednodnevna kirurgija i ESWL).", a treba biti:

Bolnica se sastoji od objekta C (glavna zgrada), objekta A (Klinika za psihijatriju) i objekta B (jednodnevna kirurgija, ESWL i Zavod za kliničku mikrobiologiju i bolničke infekcije koji ne radi zbog reorganizacije PRIC).

Autori se ispričavaju na nenamjernoj pogrešci.

Liječ Vjesn 2020;142:251–262
https://doi.org/10.26800/LV-142-7-8-41

Zdravstvena zaštita | Health care

Elektrokonvulzivna terapija: osamdeset godina iskustva u Hrvatskoj i u svijetu

Electroconvulsive therapy: eighty years of Croatian and international experience

Marina Šagud[1,3], Eleonora Goluža[2,3], Alma Mihaljević-Peleš[1,3], Biljana Kosanović Rajačić[1]✉, Zoran Bradaš[1,4], Marija Božičević[1,5]

[1] Klinika za psihijatriju i psihološku medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb
[2] Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[4] Zdravstveno veleučilište Zagreb
[5] Sveučilište Sjever

Deskriptori
ELEKTROKONVULZIVNA TERAPIJA – metode, neželjeni učinci, standardi; SHIZOFRENIJA – liječenje; MENTALNI POREMEĆAJI – liječenje; MOZAK – patofiziologija; OPĆA ANESTEZIJA; SMJERNICE; HRVATSKA

SAŽETAK. Elektrokonvulzivna terapija (EKT) i nakon više od 80 godina primjene i dalje predstavlja najučinkovitiju terapiju kod najtežih kliničkih slika psihijatrijskih poremećaja. U Hrvatskoj se EKT primjenjuje od 40-ih godina prošlog stoljeća. Danas se koristi samo u KBC-u Zagreb, najčešće u pacijenata sa shizofrenijom. Brojna istraživanja su utvrdila različite biološke učinke EKT-a koji pridonose antidepresivnom, antimaničnom, antipsihotičnom, antikonvulzivnom i antiparkinsonskom učinku. Konvulzije imaju snažan učinak na perfuziju i metabolizam pojedinih moždanih regija, povećanje propusnosti krvnomoždane barijere te imaju modulatorni učinak na glutamatnu, GABA, serotoninsku, dopaminsku i noradrenergičku neurotransmisiju, hormonalnu sekreciju, promjene u ekspresiji brojnih gena te potiču neuroplastičnost i u konačnici dovode do strukturnih promjena mozga. Neke su od ovih promjena kratkog vijeka, a neke traju mjesecima, poput neuroplastičnosti. Iako se EKT smatra medicinskim postupkom niskog rizika, mnoge teške somatske bolesti zahtijevaju pažljivu procjenu koristi i rizika. Najčešće su neželjene reakcije prolazne teškoće pamćenja i glavobolja. Prije prve aplikacije kandidati prolaze detaljnu dijagnostičku obradu u skladu s međunarodnim standardima. U postupku primjene EKT-a sudjeluje interdisciplinarni tim koji uključuje psihijatra, anesteziologa, anesteziološku sestru/tehničara i psihijatrijsku sestru/tehničara. Primjena opće anestezije omogućuje brz gubitak svijesti, kratkotrajnu mišićnu relaksaciju, smanjenje hiperdinamskog odgovora na električnu stimulaciju te brz oporavak spontane ventilacije i svijesti. Nedavno su predložene Hrvatske nacionalne smjernice o primjeni EKT-a. Zbog učinka u terapijskoj rezistenciji te kod vrlo teških kliničkih slika EKT može ostvariti značajan učinak u pažljivo odabranih bolesnika.

Descriptors
ELECTROCONVULSIVE THERAPY – adverse effects, methods, standards; SCHIZOPHRENIA – therapy; MENTAL DISORDERS – therapy; BRAIN – physiopathology; ANESTHESIA, GENERAL; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SUMMARY. Electroconvulsive therapy (ECT), even more than 80 years since its introduction, continues to be the most effective treatment for severe mental disorders. Croatian psychiatrists have used ECT since 1940s. Today it is performed only at the University Hospital Centre Zagreb, predominantly in patients with schizophrenia. Extensive research reported numerous biological effects of ECT, which contribute to its antidepressant, antimanic, antipsychotic, anticonvulsive and antiparkinsonian effects. Convulsions trigger changes in the cerebral blood flow and metabolism, increase the permeability of the blood-brain barrier, modulate glutamatergic, GABAergic, serotonergic, noradrenergic and dopaminergic neurotransmission, affect hormone secretion, gene expression, stimulate neuroplasticity, and eventually induce brain structural changes. Some of these effects are short-lasting and others, such a neuroplasticity, last for at least several months. While ECT is generally considered a low-risk medical treatment, patients with severe somatic comorbidity require careful risk-benefit assessment. The most commonly observed adverse events are transient forgetfulness and headache. Prior to initiation, candidates undergo comprehensive diagnostic evaluation according to international standards. The procedure is performed by an interdisciplinary team, consisting of psychiatrist, anesthesiologist, and psychiatric and anesthesiological nurses. The application of general anesthesia enables rapid loss of consciousness, short-time muscular relaxation, suppression of hyperdynamic response to electrical current and fast recovery of breathing and awareness. Recently, the Croatian expert group has proposed national guidelines for the ECT treatment. Due to its efficacy in both treatment-refractory and very severe symptomatology, ECT might be of a great benefit in carefully selected patients.

Elektrokonvulzivna terapija (EKT) označava primjenu električne struje na području glave, radi izazivanja toničko-kloničke konvulzije, a u cilju ublažavanja simptoma psihijatrijskog poremećaja. Primjenjuje se u općoj anesteziji.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Biljana Kosanović Rajačić, dr. med., Klinika za psihijatriju i psihološku medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: bkosanov@gmail.com

Primljeno 13. veljače 2019., prihvaćeno 3. veljače 2020.

Povijest

Konvulzivna terapija prvi put je primijenjena 1934. godine, kada je mađarski psihijatar Ladislav Meduna počeo liječiti pacijente oboljele od shizofrenije konvulzijama izazvanim kamforom. Prvi opisani slučaj bio je u pacijenta koji je 4 godina bio kataton te je nakon serije primjene kamfora došlo do potpunog povlačenja simptoma.[1] Razdoblje EKT-a započinje 1937. godine, kada su Ugo Cerletti i Lucio Bini u Rimu započeli izazivati konvulzije električnom strujom.[2] Primjena EKT-a u Hrvatskoj započela je odmah nakon početka njezine primjene u svijetu.[2] Ona se zatim proširila u Sjevernu Ameriku, te ostale zemlje svijeta. Tijekom 70-ih i 80-ih godina prošloga stoljeća primjena EKT-a se smanjuje zbog sve većeg broja psihofarmaka, zabrinutosti zbog kognitivnih nuspojava i negativne percepcije javnosti.[1,3] Pri tome je veliku ulogu odigrao poznati film *Let iznad kukavičjeg gnijezda*.[4] Iako EKT više nije liječenje prvog izbora, ova terapija je indicirana u liječenju teških i rezistentnih psihijatrijskih poremećaja.

Prvi uređaj za primjenu EKT-a u Hrvatskoj prikazuje slika 1.



Slika 1. Uređaj za primjenu EKT-a, Muzej Klinike za psihijatriju Vrapče, ljubaznošću dr. Anje Dvojković

Figure 1. Device for the application of ECT, Museum of University Psychiatric Hospital Vrapče, courtesy of Anja Dvojković, MD

EKT u svijetu

Oko milijun osoba godišnje dobiva EKT.[5] Ova metoda najčešće se primjenjuje u liječenju depresije i shizofrenije. Međutim, utvrđene su velike razlike u indikacijama između pojedinih država.[6] U nekim državama svijeta EKT se najčešće primjenjuje u liječenju depresivnog poremećaja (72–92% svih aplikacija u SAD-u). Slično je u većini europskih zemalja, za razliku od Afrike i Azije, gdje se uglavnom primjenjuje kod shizofrenije, a npr. u Rusiji se EKT primjenjuje isključivo kod bolesnika sa shizofrenijom.[6]

EKT u Hrvatskoj

U Hrvatskoj se danas EKT primjenjuje samo u Klinici za psihijatriju, KBC Zagreb. U razdoblju 2012. – 2013. 4,7% slučajeva svih prijema u spomenutoj Klinici liječeno je EKT-om, odnosno, ukupno 51 pacijent.[7] U istom razdoblju u Klinici za Psihijatriju KBC Osijek liječeno je troje, a u KBC Split samo jedan pacijent. U razdoblju od 2010. do 2016. godine ukupno su u Klinici za psihijatriju KBC Zagreb 172 pacijenta liječena EKT-om, podjednak broj muškaraca i žena, prosječne dobi od 43 godine.[4] Primijenjeno je prosječno 10 (2–18) aplikacija po pacijentu, najčešće kod shizofrenije (77%), 15% kod depresije, a najčešći razlog primjene bila je terapijska rezistencija (77%).[4] U Hrvatskoj se EKT primjenjuje sukladno zapadnoeuropskim i međunarodnim standardima.[7]

Indikacije za EKT

EKT ima antidepresivni, antimanični, antipsihotični, antikonvulzivni i antiparkinsonski učinak.[8] Indikacije za EKT prikazuje tablica 1.

Kod depresivnog poremećaja terapijski odgovor kod EKT-a postiže se u 60–80%, ponekad do 90%, a remisija u 50–60% pacijenata, znatno više nego kod farmakoterapije.[10] Dok jedna konvulzija nema učinka, potrebno je primjenjivati EKT najmanje dva tjedna. Povoljni prognostički čimbenici su starija dob, katatona slika i psihotični simptomi, a nepovoljni poremećaj ličnosti, dugo trajanje depresije, loš odgovor na psihofarmake, „neurotska depresija" te sekundarna depresija kod somatskih bolesti.[1, 9] EKT je podjednako učinkovit u depresivnim epizodama BAP-a i u ponavljajućem depresivnom poremećaju.[1]

EKT se primjenjuje u liječenju katatonije bez obzira na uzrok (shizofrenija, depresija, manija, autizam ili čak medicinski uzroci)[10], gdje je uspješan u 80–100% slučajeva. Smatra se da je EKT bolji izbor nego benzodiazepini, koji dovode samo do prolaznog poboljšanja.[11]

U terapiji manije EKT se primjenjuje kod najtežih kliničkih slika, terapijski refrakternih, te onih koje zahtijevaju brz odgovor, poput životno ugrožavajuće ekscitacije ili katatonije.[10] Nepovoljni prognostički čimbenici uključuju postojanje opsesivno-kompulzivnih simptoma, kao i dugo trajanje miješane epizode.[9]

Nadalje, EKT se primjenjuje kod terapijski rezistentne shizofrenije (TRS). Naime, između 40 i 70% osoba s TRS-om nema povoljan terapijski odgovor na klozapin te je EKT terapija izbora. Kombinacija EKT-a i klozapina dovodi do poboljšanja u oko 53% ovih bolesnika.[12] Postoje i dokazi o učinku EKT-a primijenjenog s ostalim antipsihoticima u monoterapiji.[13] Međutim, nedostaje istraživanja primjene EKT-a u bolesnika koji dobivaju kombinacije antipsihotika.

Tablica 1. Indikacije za primjenu EKT-a (usklađeno prema Hrvatskim smjernicama za liječenje EKT-om[9], uz dozvolu autora)

Table 1. Indications for the application of the ECT (arranged according to the Croatian Guidelines for ECT Treatment[9], with authors' permission)

Opće indikacije / General indications	Implikacije / Implications	Razina preporuke / Recommendation level
Prvi izbor / First Choice		
Teške depresivne epizode sa suicidalnošću / Severe depressive episodes with suicidality	• Brz terapijski odgovor / Rapid therapeutic response • Veća učinkovitost nego farmakoterapija / Greater efficiency than pharmacotherapy • ↓ suicidalnog rizika / ↓ Suicidal risk	A
Teške epizode depresije i manije u okviru bipolarnog afektivnog poremećaja (BAP) sa suicidalnošću/ agitacijom / Severe episodes of depression and mania within bipolar affective disorder (BAD) with suicidal behavior/agitation	• Brz terapijski odgovor / Rapid therapeutic response • ↓ suicidalnog rizika / ↓ Suicidal risk • ↓ agresivnosti / ↓ Aggressiveness • Jednaka ili bolja učinkovitost u liječenju manije u odnosu na farmakoterapiju / Equal or better effectiveness in the treatment of mania versus pharmacotherapy	A
Manični delirij / Manic delirium	• Brz terapijski odgovor u životno ugrožavajućim maničnim delirijima / Rapid therapeutic response in life-threatening manic delirii	
Katatonija kod shizofrenije ili poremećaja raspoloženja / Catatonic in schizophrenia or mood disorders	• Brz terapijski odgovor / Rapid therapeutic response • ↓ rizika nuspojava / ↓ Risk side effects • ↓ rizika somatskih komplikacija i smrtnog ishoda / ↓ Risk of somatic complications and fatal outcome	A
Maligni neuroleptični sindrom / Malignant neuroleptic syndrome	• Brz terapijski odgovor / Rapid therapeutic response • ↓ rizika nuspojava / ↓ Risk side effects • ↓ rizika somatskih komplikacija i smrtnog ishoda / ↓ risk of somatic complications and fatal outcome	A
Postpartalna depresija / Postpartum depression	• Brz terapijski odgovor / Rapid therapeutic response • ↓ rizika nuspojava / ↓ Risk side effects	B
Drugi i daljnji izbor / Second and further choice		
Terapijski rezistentni poremećaji raspoloženja / Therapeutically resistant mood disorders	• Bolja učinkovitost nego antidepresivi / Better efficiency than antidepressants • Veća učinkovitost od farmakoterapije u BAP-u s brzim izmjenama faza / Greater effectiveness than pharmacotherapy in rapid cycling bipolar disorder	A
Terapijski rezistentna shizofrenija (TRS) / Therapeutically resistant schizophrenia (TRS)	• Bolja učinkovitost nego antipsihotici / Better efficiency than antipsychotics	A

Mehanizam djelovanja EKT-a

Prve pretpostavke o mehanizmu djelovanja potječu od zapažanja da oboljeli od epilepsije postmortalno imaju hiperplaziju astrocita i mikroglije, što je suprotno od oboljelih od shizofrenije.[1] Nakon toga provedeno je niz istraživanja, pretkliničkih i kliničkih, koja su utvrdila brojne učinke EKT-a. Informacija o mehanizmu djelovanja EKT-a ima toliko da ne stanu u jedan članak.[14] Obično se navodi da je mehanizam djelovanja EKT-a još uvijek većinom nepoznat. Međutim, to nije točno. Poznato je kako EKT djeluje. Ono što još uvijek nije poznato jest koje su promjene odgovorne za postizanje terapijskog odgovora, a koje samo epifenomen.[8]

Konvulzije izazivaju snažan učinak na mozak koji je pleiotropan, a proizlazi iz bioloških posljedica konvulzija.[1] Doza električne struje koja ne izaziva konvulzije nema učinka. Razlikuju se učinci jedne od ponavljanih konvulzija. Mnogo je više istraživanja provedeno na oboljelima od depresivnog poremećaja nego u onih sa shizofrenijom. Promjene uslijed EKT-a možemo podijeliti prema vremenu kada nastaju ili prema njihovoj vrsti.

Promjene prema vremenu nastanka

Ove promjene mogu biti iktalne, postiktalne i interiktalne, a posljednja dva perioda se preklapaju i nije ih moguće precizno razgraničiti.

Iktalne promjene

Električna struja izaziva depolarizaciju neurona, što uzrokuje toničko-kloničke konvulzije kao kod *grand mal* napada. Konvulzija nastaje kod izbijanja dovoljnog broja neurona. Depolarizacija počinje na mjestu primjene elektroda i prenosi se na druge dijelove mozga, kortiko-kortikalnim i kortiko-talamo-kortikalnim putovima. Talamus ima bitnu ulogu jer u njemu dolazi do snažne hiperperfuzije.[15] U konačnici celularni mehanizmi zaustavljaju depolarizaciju.[1] Tijekom konvulzije dolazi do porasta regionalnoga moždanog krvotoka te posljedično do porasta potrošnje kisika i glukoze. To je najizraženije u područjima mozga iznad elektroda[15,16] – kod bifrontalnog položaja u prefrontalnom korteksu (engl. *prefrontal cortex* / PFC) i prednjem cingularnom girusu, s poštedom temporalnih režnjeva[16], a kod bitemporalnog položaja u lateralnim područjima frontalnog i prednjem temporalnom korteksu.[15] Nakon 30 sekundi zapažaju se drukčije promjene. Dolazi do hiperperfuzije parijetalnih i okcipitalnih režnjeva, ali i hipoperfuzije cingularnih režnjeva i lijevog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa (engl. *dorsolateral prefrontal cortex* / DLPFC).[15] Za razliku od bilateralnog, kod unilateralnog EKT-a dolazi do asimetričnih promjena moždane cirkulacije, a promjene su veće na strani elektrode.[15]

Interiktalne / postiktalne promjene

Ove promjene predstavljaju „prijelaz" između iktalnog perioda i povratka na bazalne vrijednosti.[17] Za razliku od iktalnih promjena, u ovom se periodu zapaža uglavnom hipoperfuzija, upravo u područjima u kojima je došlo do najizraženije hiperperfuzije tijekom iktalnog perioda. Ove promjene traju od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon aplikacije. Javljaju se theta valovi nad određenim područjima mozga, npr. u prednjem cingularnom korteksu te duboko u temporalnom režnju.[17]

Promjene prema vrsti učinka

Nekoliko teorija pokušava objasniti kako EKT djeluje. Konačan učinak vjerojatno proizlazi iz kombinacije dolje opisanih učinaka.

Povećanje propusnosti krvnomoždane barijere

Pretkliničke studije pokazuju da EKT povećava propusnost krvnomoždane barijere, što traje samo petnaestak minuta nakon aplikacije.[18] Posljedično, dolazi do aktivirajućih promjena u astrocitima, čiji završetci koji se nalaze oko kapilara postaju natečeni, te do pojačanog protoka supstancija u oba smjera: iz cirkulacije u mozak te iz astrocita u cirkulaciju.[18] Također, dolazi do blagoga moždanog edema. Iz krvotoka ulaze u moždani ekstracelularni prostor supstancije koje inače ne bi onamo prošle, što može uzrokovati kognitivne nuspojave. Ovaj je učinak izraženiji nakon višekratnih aplikacija.[19]

Učinak na neurotransmitore

EKT dovodi do masivne promjene kemije u mozgu. Utvrđene su promjene koncentracije glutamina i glutamata u određenim regijama mozga, kao i promjene regulacije glutamatnih receptora, i to već nakon jedne aplikacije.[20] EKT dovodi do ekscitacije neurona, te pojačanog učinka glutamata na N-metil-D-aspartat (NMDA) receptorima, što prethodi neurogenezi.[21] Može se reći da EKT ima modulatorni učinak na glutamatni sustav, koji se razlikuje ovisno o regiji mozga. EKT ublažuje pretpostavljenu disfunkciju glutamatnog sustava kod shizofrenije.

U oboljelih od shizofrenije terapija EKT-om dovela je i do porasta (normalizacije) razine gama-aminomaslačne kiseline (GABA) u medijalnom prefrontalnom korteksu (mPFC), dok antipsihotici nemaju učinak na ovaj sustav.[22] Povećanje aktivnosti GABA-e može biti razlogom povećanja konvulzivnog praga tijekom terapije EKT-om. Primjena EKT-a povisuje i serumske koncentracije GABA, koje su snižene u oboljelih od depresije.[23]

Budući da antipsihotici i antidepresivi primarno djeluju na funkciju monoamina u mozgu, ne iznenađuje da i EKT ima takav učinak. Npr., EKT u miševa dovodi do aktivacije D_1-sličnih receptora (D_1 i D_5), ovisno o jakosti struje[24], što pridonosi neurogenezi u hipokampusu. Jednokratna aplikacija EKT-a blago smanjuje aktivnost neurona ventralnog tegmentuma, što se nakon dva tjedna vraća na normalu.[25] Međutim, EKT povećava broj spontano aktivnih neurona u supstanciji nigri[25], čime se tumači povoljan učinak EKT-a na psihomotoriku, ali i na simptome Parkinsonove bolesti. Također, EKT povećava ekspresiju D_3 receptora u ovojnici nukleusa akumbensa, ali ne mijenja ekspresiju D_2 receptora.

Nadalje, EKT snizuje za oko 80% koncentraciju kvinolinske kiseline[26], koja je agonist NMDA receptora i kao takva neurotoksična. Ovaj učinak možda ublažava neurotoksičnost. S druge strane, EKT povisuje koncentraciju kinureninske kiseline[27], koja je antagonist NMDA receptora i ima neuroprotektivan učinak.

Tijekom konvulzije najprije dolazi do kratkog porasta aktivnosti parasimpatikusa, a zatim dugotrajnijeg porasta simpatikusa koji traje oko 6 sati nakon aplikacije.[28] Pri tome se smanjuje broj α_2 adrenergičkih receptora u korteksu i amigdalama, vjerojatno zbog povećanog oslobađanja noradrenalina.[29] Povećava se aktivnost noradrenergičkog sustava putem α_1, a serotoninskog putem 5-HT_{2C} i 5-HT_{1A} receptora.[25] Ovi su učinci regionalno specifični, pa je tako utvrđeno da

EKT povećava aktivnost 5-HT_{1A} receptora u hipokampusu.[30]

Strukturne promjene mozga

Metaanaliza longitudinalnih studija magnetskom rezonancijom (MR) mozga utvrdila je porast volumena lijevog i desnog hipokampusa za oko 4 do 5%[31]. Promjene su vidljive već nakon nekoliko aplikacija, najizraženije nakon posljednje aplikacije, a traju 4 do 6 mjeseci.[31,32] Učinak je slabiji u starijoj dobi.[31] Zapažen je i porast debljine korteksa, najviše u temporalnim režnjevima, zatim porast volumena amigdala, talamusa te prednjega cingularnog korteksa. Utvrđen je i porast integriteta bijele supstancije, što znači bolju povezanost među regijama mozga. Nije poznato jesu li ove promjene posljedica neuroplastičnosti ili tek reakcije tkiva na električnu struju i/ili konvulzije. Prva pretpostavka je izvjesnija, budući da se ove promjene događaju samo u pojedinim regijama mozga, najkonzistentnije u hipokampusu. Hipokampus je uključen u etiologiju depresije, iako prolazni porast volumena hipokampusa nije uvijek direktno povezan s učinkovitošću EKT-a. Bitno je napomenuti da niti jedna studija nije utvrdila strukturno oštećenje mozga nakon primjene EKT-a.

Neuroplastična hipoteza

Ranije se smatralo da EKT oštećuje mozak. Međutim, pretklinička i klinička istraživanja utvrdila su sasvim nešto drugo. Naime, EKT je jedan od najsnažnijih poticatelja neurogeneze hipokampusa.[33] Neuroplastičnost je sposobnost reorganizacije mozga kod adaptacije na okolinu. Ona obuhvaća nastanak novih neurona iz neuralnih matičnih stanica (neurogenezu), neuritskih komponenti sinapse (sinaptogenezu), angiogenezu i gliogenezu. Do 80-ih godina prošlog stoljeća smatralo se da se u odrasloj dobi neuroni više ne obnavljaju. Danas znamo da se neurogeneza odvija tijekom čitavog života, u girusu dentatusu hipokampusa, iako smanjeno u starijoj dobi. Reguliraju je glutamat, dopamin i serotonin. EKT ne samo da potiče nastanak novih neurona hipokampusa, već oni preživljavaju do 12 mjeseci.[33] EKT dovodi i do rasta ogranaka dendrita u CA1 području hipokampusa, pri čemu jača doza struje ima veći učinak nego slabija, a slabija veći učinak nego nikakva.[35] Međutim, neurogeneza i antidepresivni učinak nisu direktno povezani. Neurogeneza se zapaža i kod primjene antidepresiva, koji povećavaju proliferaciju 1,5 puta, dok EKT to čini 2,5 do 4 puta.[36] Za učinak antidepresiva potrebno je 2 do 3 tjedna, a učinak EKT-a se očituje već nakon 3 dana.[36] Do strukturnih promjena ne dolazi nakon prve aplikacije, ali se nakon devete aplikacije u oboljelih od terapijski rezistentne depresije zapaža porast volumena sive supstancije srednjeg temporalnog režnja (bilateralno hipokampus, parahipokampalni girus i amigdala), koji traje i dva tjedna od posljednje aplikacije.[37]

S druge strane, učinak na amigdalu nije konzistentan te je možda suprotan nego u hipokampusu. Postoji teorija da porast broja neurona i njihovih poveznica u hipokampusu i PFC dovodi do poboljšanja funkcija mišljenja i tolerancije stresa, a smanjenje njihovog broja u amigdali smanjuje negativne emocije povezane s neugodnim sjećanjima.[8] Međutim, neke su studije utvrdile i porast volumena amigdala, što dovodi u pitanje drugi dio ove pretpostavke.[37]

Neurotropna hipoteza

Unutar obitelji neurotropina, BDNF (engl. kratica za *Brain-derived neurotrophic factor*) ima najvažniju ulogu u neuroplastičnosti.[34] Metaanaliza 23 pretkliničke studije utvrdila je porast koncentracije BDNF-a u odnosu na životinje koje nisu dobivale nikakav tretman, najviše u girusu dentatusu te drugim dijelovima hipokampusa i frontalnom korteksu.[38] Ovaj je učinak u pozitivnoj korelaciji s brojem aplikacija te u negativnoj korelaciji s vremenom proteklim od posljednje aplikacije.[38] Već jedna aplikacija dovodi do porasta ekspresije mRNK BDNF-a u dentalnom girusu, koja se nakon 24 sata vraća na početne vrijednosti.[20] Unatoč porastu koncentracije BDNF-a u mozgu životinja nakon EKT-a, ne dolazi do porasta koncentracije BDNF-a u serumu.[38] U oboljelih od depresivnog poremećaja EKT je doveo do porasta plazmatskog, ali ne i serumskog BDNF-a.

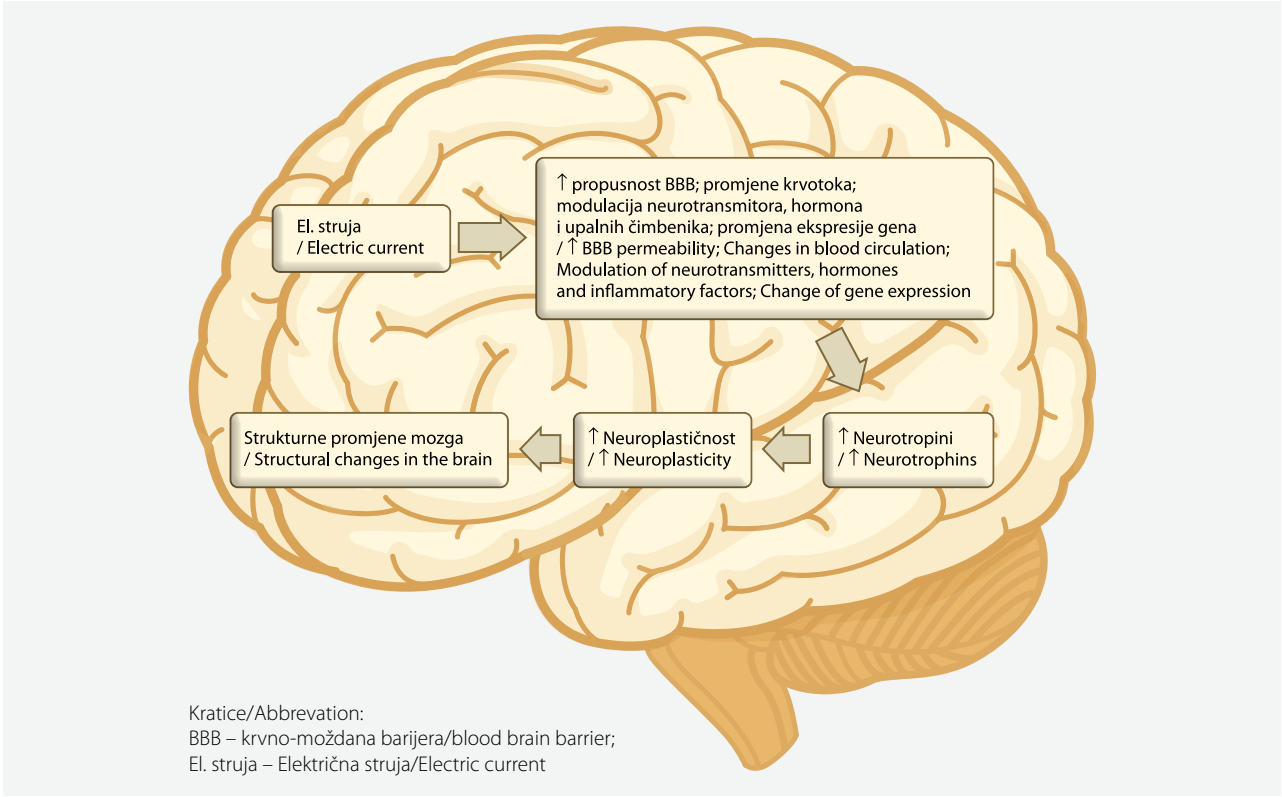
Dok je mnogo studija istraživalo učinak EKT-a na periferne koncentracije BDNF-a kod depresije, jedina studija provedena kod shizofrenije pokazala je porast serumske koncentracije BDNF-a, odnosno njezinu normalizaciju u odnosu na zdravu kontrolu.[39]

Neuroinflamatorna hipoteza

Nekoliko je istraživanja pokazalo da EKT utječe na koncentracije citokina u osoba oboljelih od depresije. Ovaj učinak je bimodalan, ovisno o broju aplikacija. Naime, dok nakon prve aplikacije dolazi do povišenja čimbenika upale, poput IL-6, ponavljajuća primjena dovodi do njihovog ublažavanja.[40] Drugo istraživanje u oboljelih od depresivnog poremećaja nije pokazalo učinak EKT-a na IL-6, kao niti TNF-α, ali je utvrdilo povišenje IL-1 i IL-10, kao i sniženje IL-4 i INF-γ.[41] Međutim, ovi rezultati ne mogu se smatrati konačnima. Mnogo se očekuje od budućih istraživanja, prije svega PET studija, s radiofarmacima koji obilježavaju upalu u mozgu.[42]

Neuroendokrina hipoteza

Dugo je poznato da konvulzije dovode do masivnog oslobađanja nekih hormona prednje i stražnje hipofize u cirkulaciju. Ovo se prije svega odnosi na kortizol,



Slika 2. Pojednostavljeni prikaz bioloških učinaka EKT-a koji dovode do ublažavanja simptoma psihijatrijskih poremećaja (prof. dr. sc. Marina Šagud, dr. med.)

Figure 2. Simplified representation of ECT's biological effects that alleviate the symptoms of psychiatric disorders (Prof. Marina Šagud, MD, PhD)

prolaktin (čije se koncentracije višestruko povisuju) i vazopresin, što traje nekoliko sati, nakon čega se vraćaju na početne vrijednosti.[43] U animalnom modelu dolazi i do porasta oksitocina[30], dok je u ljudi ovaj učinak manje izražen i više vezan uz prve aplikacije. Nakon 7. aplikacije dolazi do snižavanja vrijednosti kortizola na razinu kontrolne skupine, što ostaje do kraja liječenja EKT-om. Čini se da u početku EKT povećava aktivnost osi hipotalamus – hipofiza, a tijekom daljnjih aplikacija ju normalizira.[44] Povišenje razine prolaktina pretpostavlja smanjen učinak dopamina na hipotalamus te antipsihotični učinak.[45] Učinak na hormone štitnjače je nekonzistentan, a EKT ne dovodi do promjena progesterona, testosterona, hormona rasta, pregnenolona, dehidroepiandrosterona (DHEA), dehidroepiandrosteron sulfata i estradiola.[46,47] Nedavna je studija utvrdila da EKT povisuje koncentraciju endokanabinoida N-arahidonoiletanolamina (AEA) u likvoru, i to ovisno o broju aplikacija. Uglavnom, najviše je dokaza o porastu koncentracije prolaktina i prolaznoj aktivaciji osi hipotalamus – hipofiza.

Učinak na ekspresiju gena

EKT dovodi do povećanja ekspresije jednih, a smanjenja ekspresije drugih gena.[14]Animalne studije pokazuju da ponavljana primjena EKT-a snažno povećava ekspresiju gena za D_1, blago za D_2, dok smanjuje ekspresiju gena za D_5 receptor u hipokampusu.[24] Nadalje, utvrđen je učinak EKT-a na porast ekspresije gena za BDNF, i to u čitavom mozgu, iako najviše u već spomenutom girusu dentatusu.[38] Također, razlikuje se učinak jedne i višekratnih aplikacija. Studija u miševa pokazala je da jednokratna aplikacija EKT-a povećava ekspresiju 329 gena, dok 195 gena ima povećanu, a 117 sniženu ekspresiju nakon ponavljanih aplikacija.[21]

Sažetak najvažnijih učinaka EKT-a prikazuje slika 2.

Sigurnost primjene EKT-a

Moderna primjena EKT-a je metoda visoke sigurnosti. Npr., kanadska studija na 8.810 pacijenata koji su dobili ukupno 135.831 aplikacija utvrdila je mortalitet <0,06% na dan primjene EKT-a.[48] U osoba mlađih od 65 godina nuspojave su zabilježene u manje od 1% osoba, najčešće padovi i pneumonija.[48] Jedna od predrasuda jest i da EKT oštećuje mozak, što se nije pokazalo točnim. Opisan je slučaj muškarca u dobi od 84 godine, koji je tijekom života dobio čak 422 aplikacije EKT-a, a postmortalno nisu nađene nikakve štetne promjene u njegovom mozgu.[49]

Tablica 2. Mogućnosti primjene EKT-a kod pacijenata sa somatskim poremećajima (usklađeno prema Hrvatskim smjernicama za liječenje EKT-om[9], uz dozvolu autora)

Table 2. Possibilities of application of ECT in patients with somatic disorders (arranged according to the Croatian Guidelines for ECT Treatment[9], with authors' permission)

Rizično stanje / Risky state	Preporuka o primjeni EKT / Recommendation on the use of ECT
Ishemična cerebrovaskularna bolest / Ischemic cerebrovascular disease	• Izbjegavanje hipotenzije / Avoiding hypotension • ↑ rizik kognitivnih nuspojava / ↑ Risk of cognitive side effects
Demencija, trauma glave, multipla skleroza / Dementia, head trauma, multiple sclerosis	• ↑ rizik kognitivnih nuspojava / ↑ Risk of cognitive side effects
Epilepsija / Epilepsy	• Podešavanje doze antikonvulziva / Dose adjustment of anticonvulsants • ↑ rizik spontanih ili produljenih konvulzija / ↑ The risk of spontaneous or prolonged convulsions
Parkinsonova bolest / Parkinson's disease	• ↓ doze dopaminskih agonista / ↓ Doses of dopamine agonists • Primjena unilateralnog EKT-a / Application of unilateral ECT
Miastenia gravis, bolesti gornjeg motoneurona / Myasthenia gravis, diseases of the upper motoneuron	• ↓ doze mišićnog relaksansa / ↓ Dose of muscle relaxant
Bolest koronarnih arterija, valvularna bolest srca, nekontrolirana hipertenzija, aritmija / Coronary artery disease, valvular heart disease, uncontrolled hypertension, arrhythmia	• Prethodna farmakološka stabilizacija kardiovaskularnog (KV) statusa / Previous pharmacological stabilization of cardiovascular (CV) status
Pacijenti s pacemakerom ili implantiranim defibrilatorima / Patients with pacemaker or implanted defibrillators	• Primjena fiksnog moda (uz korištenje magneta) / Use of fixed mode (using magnets) • Procjena potrebe inhibicije defibrilatora tijekom EKT-a / Assessment of the need for defibrillator inhibition during ECT
Transplantacija srca / Transplantation of the heart	• Primjena EKT-a ako je srčana funkcija uredna / Use of ECT if the heart function is neat
Muralni trombi / Mural thrombi	• EKT može konvertirati fibrilaciju atrija u sinus ritam te potaknuti embolus / ECT can convert atrial fibrillation to sinus rhythm and induce embolus
Neregulirani inzulin-ovisni dijabetes melitus / Unregulated insulin-dependent diabetes mellitus	• Procjena GUK-a prije EKT-a radi prevencije hipoglikemije / Blood glucose assessment before ECT to prevent hypoglycemia • Infuzija otopine glukoze prije EKT-a po potrebi / Infusion of glucose solution before ECT as needed
Liječenje steroidima, Addisonova bolest / Treatment with steroids, Addison's disease	• Moguće ↑ doze steroida prije primjene EKT-a / Possible ↑ doses of the steroid before applying ECT
Poremećaj elektrolita / Electrolyte disturbances	• Stabilizacija razine elektrolita / Stabilizing electrolyte levels • Hiperkalijemija: primjena nedepolarizirajućeg miorelaksansa umjesto sukcinilkolina / Hyperkaliemia: The use of non-depolarizing myorelaxant instead of succinylcholine • Neregulirana hipokalemija ↑ rizik apneje i produljene paralize nakon EKT-a / Unregulated hypokalemia ↑ risk of apnea and prolonged paralysis after ECT • Hiponatrijemija može izazvati konvulzije / Hyponatremia may cause convulsions
Porfirija / Porphyria	• Upotreba nebarbituratnog anestetika / Use of non-barbiturate anesthetic
Kronična opstruktivna plućna bolest ili astma / Chronic obstructive pulmonary disease or asthma	• Podešavanje doze bronhodilatatora / Dose adjustment of the bronchodilator • Značajno ↓ ili ukidanje teofilina / Significantly ↓ or abolition of theophylline • Teže plućne bolesti otežavaju oksigenaciju / Severe pulmonary disease complicates oxygenation
Ezofagealni refluks / Esophageal reflux	• ↑ rizik aspiracije; primjena metoklopramida prije EKT-a / ↑ Aspiration risk; administration of metoclopramide prior to ECT • Moguća endotrahealna intubacija / Possible endotracheal intubation
Retencija urina / Urinary retention	• ↑ rizik rupture mokraćnog mjehura / ↑ Risk of urinary bladder rupture • Moguće uvođenje katetera / Possible introduction of catheters
Značajna bolest kosti ili zglobova / Significant bone or joint disease	• Moguće ↑ doze miorelaksansa / Possible ↑ doses of myorelaxants
Glaukom / Glaucoma	• ↑ rizik kod glaukoma uskog kuta / ↑ The risk of narrow-angle glaucoma
Ablacija retine / Retina ablation	• Opisano nekoliko slučaja primjene EKT-a / Several cases of ECT administration are described
Hiperkoagulabilna stanja, tromboflebitis, primjena antikoagulansa / Hypercoagulability, thrombophlebitis, use of anticoagulants	• Korištenje niskomolekularnog heparina / Use of low molecular heparin • ↓ doze miorelaksansa / upotreba antihipertenziva kod tromboflebitisa / ↓ Doses of myorelaxant / use of antihypertensive agents in thrombophlebitis

Najčešće neželjene reakcije kod EKT-a su kognitivne nuspojave i glavobolja. One su češće kod bilateralnog EKT-a, primjene sinus valova, doze struje mnogo više od konvulzivnog praga, malog razmaka između aplikacija, primjene lijekova s antikolinergičkim učinkom, te u osoba s neurološkim poremećajem. Njihova vjerojatnost raste s brojem aplikacija. Najviše kognitivnih promjena javlja se neposredno nakon aplikacije, kao kratkotrajna postiktalna smetenost. U interiktalnom periodu mogu se pojaviti anterogradna i retrogradna amnezija. Najteža kognitivna nuspojava je delirij. Nema dokaza da EKT izaziva trajna oštećenja kognitivnih funkcija. Dapače, ima dokaza da EKT u konačnici poboljšava funkcije pažnje i koncentracije.[50]

Glavobolja je najčešće blaga, pulsirajuća, u frontalnom području, i češća u mlađih osoba. Može se pojaviti i mučnina i bol u mišićima. Mišićna bol posljedica je fascikulacija i/ili prevelikih pokreta tijekom konvulzija. U tom slučaju povisuje se doza miorelaksansa.

Rijetke nuspojave su postiktalna ventrikularna tahikardija, sinkopa i povišenje tjelesne temperature.

Kontraindikacije i oprez

Opće je prihvaćen stav da nema apsolutnih kontraindikcija za primjenu EKT-a. Međutim, u brojnim somatskim stanjima neophodan je veliki oprez te pažljiva procjena koristi i rizika, s obzirom na promjene tlaka i srčane frekvencije tijekom primjene EKT-a. Navedena stanja prikazuje tablica 2.

Prikazana su ukratko najčešća stanja kao relativne kontraindikacije za primjenu EKT-a, kod kojih se uvijek provodi konzultacija sa specijalistom određenog područja. Međutim, u slučaju feokromocitoma, hipertireoze, tumora mozga, nedavnog CVI-a, intrakranijskog šanta, zatajenja srca, EKT se, teoretski, može primijeniti samo ako je od vitalnog značaja, uz maksimalan nadzor, oprez i konzultaciju specijalista te popratnu primjenu antihipertenziva, steroida, diuretika i hiperventilaciju. Mi takvih slučajeva nismo imali.

Primjena EKT-a

Kod primjene EKT-a sudjeluje interdisciplinarni tim koji uključuje psihijatra, anesteziologa, anestezиološku sestru/tehničara i psihijatrijsku sestru/tehničara. Složenost postupka te mogući rizici zahtijevaju visoku razinu znanja i vještina, suradnju članova tima te kvalitetnu pripremu bolesnika. Prema zakonu o zaštiti osoba s duševnim smetnjama EKT se primjenjuje ako je pacijent potpisao pristanak te nakon odobrenja nadležnoga etičkog povjerenstva. Procedura dobivanja informiranog pristanka iscrpno je opisana u Hrvatskim smjernicama za primjenu EKT-a.

Kao prije svakog medicinskog zahvata obavlja se priprema bolesnika. Ona uključuje fizičku i psihološku pripremu, pripremu pribora, prostora, asistiranje pri izvođenju EKT-a i skrb za bolesnika prije, za vrijeme i nakon aplikacije.



Slika 3. Uređaj za primjenu EKT-a u Klinici za psihijatriju, KBC Zagreb

Figure 3. Device for the application of ECT at the Department of Psychiatry, University Hospital Center Zagreb

Fizička priprema uključuje pregled bolesnika, osnovne hematološke i biokemijske pretrage, elektrokardiogram (EKG), elektroencefalogram (EEG), fundus i CT mozga. Prema potrebi može se učiniti i Rtg pluća, denzitometrija te pregled stomatologa, a po potrebi i druge pretrage, ovisno o prisutnosti i težini komorbiditeta. Zatim se traži placet internista i anesteziologa. Psihološka priprema podrazumijeva razgovor i podršku pacijentu (svaki član tima u okviru svojih kompetencija).

Prilikom primjene EKT-a psihijatar određuje veličinu stimulusa. Ona se može odrediti titracijom do konvulzivnog praga ili putem formule. Zatim psihijatar postavlja elektrode bitemporalno, izmjeri otpor, koji treba iznositi između 1000 i 2000 Oma, te primijeni aplikaciju. Kvaliteta konvulzije može se procijeniti prema vremenu do početka konvulzije, trajanju konvulzije te postiktalnoj supresiji u EEG-u. Konvulzivni prag raste s dobi i ponavljanom primjenom EKT-a, povisuju ga i antiepileptici i benzodiazepini, a snizuju teofilin, kofein, klozapin, maprotilin i hiperventilacija. Žene imaju niži konvulzivni prag. Mnogi i.v. anestetici imaju antikonvulzivna svojstva.[51,52] Anesteziolog mora postići balans između adekvatne „dubine" anestezije i optimalnog trajanja izbijanja kako bi se ostvario učinak EKT-a.

Uređaj za primjenu EKT-a u Klinici za psihijatriju, KBC Zagreb prikazan je na slici 3.

Anestezija za EKT

Adekvatna anestezиološka tehnika neophodna je za sigurnost i učinkovitost EKT-a kod širokog spektra

Tablica 3. Sestrinske intervencije prije, za vrijeme i nakon EKT-a
Table 3. Nurses interventions before, during, and after the ECT

Vrijeme / Time	Intervencija / Intervention
12 sati prije EKT-a / 12 hours before ECT	Psihološka podrška, razgovor o zahvatu, provjera dokumentacije, vaganje (radi izračuna doze anestetika), osiguranje najmanje 8 sati posta od krute hrane i 3 sata bez tekućine, uz primjenu terapije intravenski ili sublingvalno / Psychological support, talking about intervention, checking documentation, weighing (to calculate the dose of anesthetic), ensuring at least 8 hours of fasting from solid food and 3 hours without liquid, using intravenous or sublingual therapy Uklanjanje šminke, laka za nokte, proteze, naočala, leća, ukosnica, nakita, metalnih predmeta, nekorištenje kreme na kožu, kontrola vitalnih znakova, pomoć u oblačenju odjeće koja olakšava postavljanje elektroda / Removal of makeup, nail polish, dentures, glasses, lens, hairpins, jewelry, metal objects, non-use of creams on the skin, control of vital signs, help in dressing clothes that facilitates the placement of electrodes
30 minuta prije EKT-a / 30 minutes before ECT	Provjera pribora i lijekova, osiguranje mokrenja i defekacije, aplikacija premedikacije atropinom / Inspection of equipment and medicines, insurance for urination and defecation, atropine premedication application Kontrola i evidencija vitalnih znakova / Control and records of vital signs
10 minuta prije EKT-a / 10 minutes before ECT	Uvođenje pacijenta u prostoriju za EKT, provjera jesu li uklonjeni proteza, naočale, leće i sl., smještaj u ležeći položaj / Introducing the patient into the room for ECT, checking to see if the dentures, glasses, lenses, etc. are removed, accommodation in a recumbent position
Za vrijeme aplikacije / During the application	Kontinuirana podrška bolesniku, postavljanje u pravilni položaj, priprema područja postavljanja elektrode (kosa i dlake povećavaju otpor), praćenje stanja prije i tijekom EKT-a, postavljanje venskog puta, aplikacija anestetika, postavljanje zaštitnog separatora u usnu šupljinu, po potrebi aspiracija bolesnika / Continuous support to the patient, placement in the correct position, preparation of the electrode area (hair and hairs increase the resistance), monitoring the condition before and during the ECT, setting the venous path, anesthetic application, setting the protective separator in the oral cavity, if necessary aspiration of the patient
Nakon EKT-a / After ECT	Kontrola vitalnih znakova svakih 15 minuta, po potrebi češće, praćenje boje kože, aspiracija po potrebi, održavanje prohodnosti dišnih putova, odstranjenje braunile, provjera mjesta aplikacije (eventualne opekline ili oštećenja kože), skidanje pulsnog oksimetra i elektroda, vraćanje bolesnika na odjel, pomoć pri orijentaciji i kretanju, osiguranje 2–4 h odmora i sna, procjena stanja bolesnika (svijest, disanje, tlak, puls, opće stanje, ponašanje, prepoznavanje pojave neželjenih reakcija), primjena tehnike reorijentacije / Control of vital signs every 15 minutes, if necessary more often, skin colour monitoring, aspiration as needed, maintenance of airway, removing the venous cannula, checking the location of the application (possible burns or damage to the skin),removing the pulse oximeter and electrodes, returning the patient to the ward, orientation and movement assistance, 2–4 h rest and sleep insurance, assessment of the patient's condition (consciousness, breathing, blood pressure, heart rate, general condition, behavior, detection of undesirable reactions),application of the re-orientation technique Po potrebi asistencija prilikom pružanja pomoći, vođenje sestrinske dokumentacije / If necessary, assistance in providing help, managing nurse's documentation
2 sata nakon EKT-a / 2 hours after ECT	Primjena preskočene jutarnje doze lijekova, nuđenje napitka i doručka: unos tekućine počinje unutar 2 sata od aplikacije terapije / Administration of a skipped morning dose of drugs, offering a drink and breakfast: fluid intake starts within 2 hours of the treatment application

Prema: Clarke, 1995[55]; Granero Lázaro i sur., 2002[56]; Sedić, 2007[57]; Bradaš i Božičević, 2011[58].
/ According to: Clarke, 1995[55]; Granero Lázaro et al., 2002[56]; Sedić, 2007[57]; Bradaš & Božičević, 2011[58].

pacijenata.[3] Ciljevi anestezije su brzi gubitak svijesti, kratkotrajna mišićna relaksacija, učinkovito smanjenje hiperdinamskog odgovora na električnu stimulaciju, minimalna interferencija anestetika s kvalitetom izbijanja te brzi oporavak spontane ventilacije i svijesti.[51]

Svaki pacijent prolazi anesteziološku evaluaciju koja podrazumijeva uzimanje detaljne medicinske anamneze te procjenu fizikalnog statusa s posebnim naglaskom na stanje kardiovaskularnog (KV), pulmonalnog, neurološkog i mišićno-koštanog sustava. Procjenjuje se dentalni status te se nastoji predvidjeti moguće probleme uspostave i održavanja dišnog puta. Prikupe se podatci o prethodnim anestezijama, eventualnim komplikacijama te se procjeni kognitivni status. Anesteziolog mora biti upoznat s relativnim kontraindikacijama za EKT.

Za EKT je optimalna primjena kratkotrajne intravenske (i.v.) opće anestezije. Intravenski anestetik treba osigurati amneziju za kratak period električne stimulacije i djelovanja miorelaksansa. Prema dosadašnjim istraživanjima ne postoje čvrsti dokazi za preporuku isključivog korištenja nekih anestetika te se svi dostupni i.v. anestetici mogu koristiti za anesteziju kod EKT-a.[3,53] Međutim, u većini ustanova koje provode EKT postoje ustaljeni protokoli kod kojih se koristi jedan određeni i.v. anestetik.

Danas je najraširenija uporaba propofola u dozi od 0,75 – 2,5 mg/kg, budući da omogućuje brzi uvod u

anesteziju, brzi oporavak i manje utječe na KV sustav nego nekad široko korišteni barbiturati[52], te može ublažiti kognitivne nuspojave EKT-a.[54] Bez obzira na odabir i.v. anestetika, poželjno je koristiti isti tijekom svih procedura EKT-a. Doza se inicijalno daje na osnovi tjelesne težine, do poželjne dubine anestezije te se u sljedećim postupcima prilagodi temeljem kliničkog učinka, hemodinamske stabilnosti i praga izbijanja. Nakon postizanja adekvatne dubine anestezije primjenjuje se miorelaksans radi smanjenja mišićnih konvulzija, zbog izbjegavanja ozljede i lakšeg održavanja dišnog puta.[3] Leptosukcin je još uvijek relaksans izbora za ovu proceduru zbog brzog nastupa i kratkog trajanja djelovanja. Primjenjuje se u dozi od 0,5 – 1,5 mg/kg, budući da nije potrebna kompletna mišićna relaksacija. Ako postoji kontraindikacija za njegovu primjenu koriste se kratkodjelujući nedepolarizirajući relaksansi (mivacurium, rocuronium, atracurium).[53]

Budući da se EKT provodi izvan operacijske sale, u timu treba biti iskusni anesteziolog upoznat sa specifičnosti procedure i anesteziološki tehničar. Pri tome je osigurana sva oprema za održavanje dišnog puta i ventilaciju (laringoskop, tubusi, laringealne maske, samošireći baloni s rezervoarom za kisik), oprema za reanimaciju te lijekovi za hemodinamsku stabilizaciju. Procedura se provodi u ranim jutarnjim satima. Kronična kardijalna terapija, antihipertenzivna, antigastrična i plućna terapija nastavljaju se na dan procedure. Pacijent mora biti natašte, a svaka sumnja na uzimanje hrane/pića u nedozvoljenom periodu prije procedure zahtijeva odgađanje EKT-a.

Neposredno prije početka postavlja se i.v. kanila malog promjera (G 22) te neinvazivni hemodinamski monitoring, koji uključuje kontinuirani EKG, neinvazivno mjerenje tlaka (NIBP) te pulsnu oksimetriju (spO_2). Preoksigenacija se provodi 3 minute prije indukcije, s 100% O_2 u velikim protocima (8–10L/min), putem oronazalne maske spojene sa samošireći balonom s rezervoarom za O_2. Nakon primjene i.v. anestetika do gubitka svijesti, primjenjuje se miorelaksans. Budući da se najčešće radi o leptosukcinu, prati se nastanak mišićnih fascikulacija do postizanja njegovoga maksimalnog učinka. Atropin se aplicira 0,5 mg s.c. 30 minuta prije aplikacije zbog sprječavanja hipersalivacije i bradikardije tijekom stimulacije.[53]

Cijelo vrijeme se održava dišni put i disanje asistiranom manualnom ventilacijom sa 100-postotnim kisikom putem nazooralne maske spojene na samošireći balon s rezervoarom za O_2 spojenim na centralni dovod O_2. Hiperventilacija neposredno prije primjene EKT-a smanjuje prag izbijanja te produžuje njegovo trajanje.[52] Prema procjeni anesteziologa kod postizanja adekvatne dubine anestezije i mišićne relaksacije prestaje se s manualnom ventilacijom, kada psihijatar postavlja elektrode i primjenjuje EKT. Prije primjene EKT-a u usta se stavlja fleksibilni zagrizni štitnik radi zaštite oralnih struktura od mogućih ozljeda. Nakon završetka primjene EKT-a održava se dišni put i disanje asisitiranom manualnom ventilacijom sa 100% O_2, do povratka spontane ventilacije. Asistirana manualna ventilacija je sinkronizirana sa spontanim udisajima pacijenta. Nakon primjene EKT-a monitoriranje pacijenta (EKG, NIBP, spO_2) nastavlja se sve dok pacijent ne bude u potpunosti spontano respiratorno suficijentan, tj. do postizanja spO_2 na sobnom zraku istovjetne onoj prije početka procedure te postizanja punog stanja svijesti. Većina pacijenata oporavlja se brzo nakon procedure.

Intervencije medicinske sestre/tehničara kod primjene EKT-a

Medicinska sestra/tehničar ima bitnu ulogu u psihološkoj pripremi koja uključuje posvećenost bolesniku: potiče ga da govori o svojim strahovima i nelagodi, gradi povjerenje i osjećaj sigurnosti, ohrabruje i uvijek daje nadu, ali bez praznih obećanja. Sestrinske intervencije prije, za vrijeme i nakon EKT-a prikazane su u tablici 3.

Zaključak

Mozak možemo promatrati kao strukturu i funkciju njegovih pojedinih područja, putove koji ih povezuju i molekule u njima. Promjene u svemu navedenom utvrđene su kod depresije i shizofrenije. EKT djeluje na svim spomenutim razinama.

Napominjemo da EKT, kao i druge metode u psihijatriji, ne liječi uzroke poremećaja, nego privremeno, iako snažnije i brže nego druge metode, ublažava patološke promjene u mozgu i simptome. Nakon provedenog EKT-a neophodno je nastaviti psihijatrijsko liječenje, inače se simptomi vraćaju. Iz vlastitog dugogodišnjeg iskustva možemo reći da u nekih pacijenata nakon primjene adekvatnog broja aplikacija EKT-a dolazi do zaustavljanja progresije simptoma, a u nekih drugih, nažalost, nakon prolaznog poboljšanja ponovno nastaju teški simptomi. Ne možemo unaprijed znati kome će EKT mnogo pomoći, a kome tek malo. Međutim, u pažljivo odabranoj indikaciji EKT ne bi trebao biti zadnja opcija liječenja, jer se time pacijentu onemogućuje adekvatno i pravodobno liječenje te povećava mogućnost nastanka rezistencije na liječenje i mogućeg razvoja nuspojava.[9] Put u razumijevanje mehanizma djelovanja EKT-a jest ujedno i put u razumijevanje etiologije psihijatrijskih poremećaja, ali i snaga da znanost zamijeni predrasude o skrbi osoba s psihijatrijskim poremećajima.[8]

LITERATURA

1. *Pinna M, Manchia M, Oppo R i sur.* Clinical and biological predictors of response to electroconvulsive therapy (ECT): a review. Neurosci Lett 2018;669:32–42.

2. *Jukić V.* Povijest psihijatrije. U: Begić D, Jukić V, Medved V (ur.). Psihijatrija. Zagreb: Medicinska Naklada; 2015, str. 6–23.
3. *Kadiyala PK, Kadiyala LD.* ECT: a new look at an old friend. Curr Opin Anaesthesiol 2018;31(4):453–8.
4. *Mihaljević-Peleš A, Bajs Janović M, Stručić A i sur.* Electroconvulsive therapy – general considerations and experience in Croatia. Psychiatr Danub 2018;30 Suppl 4:188–91.
5. *Prudic J, Olfson M, Sackeim HA.* Electro-convulsive therapy practices in the community. Psychol Med 2001;31:929–34.
6. *Leiknes KA, Jarosh-von Schweder L, Høie B.* Contemporary use and practice of electroconvulsive therapy worldwide. Brain Behav 2012;2(3):283–344.
7. *Kuzman MR, Pranjković T, Degmečić D, Lasić D, Medić A, Gazdag G.* Electroconvulsive therapy in Croatia. J ECT 2014; 30(4):42–3.
8. *McCall WV, Andrade C, Sienaert P.* Searching for the mechanism(s) of ECT's therapeutic effect. J ECT 2014;30 (2):87–9.
9. *Grubišin J, Rojnić Kuzman M, Degmečić D i sur.* Croatian guidelines for the administration of electroconvulsive therapy (ECT). U: Jukić V, Brečić P, Vidović D (ur.) Book of Abstracts. 7th Croatian Psychiatric Congress with International Participation; 2018 Oct 24–27; Opatija, Croatia. Zagreb: Medicinska Naklada; 2018, str. 187.
10. *Weiner RD, Reti IM.* Key updates in the clinical application of electroconvulsive therapy. Int Rev Psychiatry 2017;29(2): 54–62.
11. *Luchini F, Medda P, Mariani MG, Mauri M, Toni C, Perugi G.* Electroconvulsive therapy in catatonic patients: Efficacy and predictors of response. World J Psychiatry 2015;5(2):182–92.
12. *Wang G, Zheng W, Li XB i sur.* ECT augmentation of clozapine for clozapine-resistant schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Psychiatr Res 2018;105:23–32.
13. *Zheng W, Cao XL, Ungvari GS i sur.* Electroconvulsive therapy added to non-clozapine antipsychotic medication for treatment resistant schizophrenia: Meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2016 Jun 10;11(6):e0156510. doi: 10.1371/journal.pone.0156510. Dostupno na: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0156510. Pristupljeno 10. 11. 2018.
14. *Andrade C.* A primer for the conceptualization of the mechanism of action of electroconvulsive therapy, 2: organizing the information. J Clin Psychiatry 2014;75(6):548–51.
15. *Enev M, McNally KA, Varghese G, Zubal IG, Ostroff RB, Blumenfeld H.* Imaging onset and propagation of ECT-induced seizures. Epilepsia 2007;48(2):238–44.
16. *Blumenfeld H, McNally KA, Ostroff RB, Zubal IG.* Targeted prefrontal cortical activation with bifrontal ECT. Psychiatry Res 2003;123(3):165–70.
17. *Bolwig TG.* Neuroimaging and electroconvulsive therapy: a review. J ECT 2014;30(2):138–42.
18. *Ito M, Bolati K, Kinjo T i sur.* Electroconvulsive stimulation transiently enhances the permeability of the rat blood-brain barrier and induces astrocytic changes. Brain Res Bull 2017; 128:92–7.
19. *Andrade C, Bolwig TG.* Electroconvulsive therapy, hypertensive surge, blood-brain barrier breach, and amnesia: exploring the evidence for a connection. J ECT 2014;30(2):160–4.
20. *Nordgren M, Karlsson T, Svensson M i sur.* Orchestrated regulation of Nogo receptors, LOTUS, AMPA receptors and BDNF in an ECT model suggests opening and closure of a window of synaptic plasticity. PLoS One. 2013 Nov 14; 8(11):e78778. doi: 10.1371/journal.pone.0078778. Dostupno na: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0078778. Pristupljeno 12. 11. 2018.
21. *Imoto Y, Segi-Nishida E, Suzuki H, Kobayashi K.* Rapid and stable changes in maturation-related phenotypes of the adult hippocampal neurons by electroconvulsive treatment. Mol Brain 2017;10(1):8.
22. *Xia M, Wang J, Sheng J i sur.* Effect of electroconvulsive therapy on medial prefrontal γ-aminobutyric acid among schizophrenia patients: A proton magnetic resonance spectroscopy study. J ECT 2018;34(4):227–32.
23. *Esel E, Kose K, Hacimusalar Y i sur.* The effects of electroconvulsive therapy on GABAergic function in major depressive patients. J ECT 2008;24(3):224–8.
24. *Kobayashi K, Imoto Y, Yamamoto F i sur.* Rapid and lasting enhancement of dopaminergic modulation at the hippocampal mossy fiber synapse by electroconvulsive treatment. J Neurophysiol 2017;117(1):284–9.
25. *Tsen P, El Mansari M, Blier P.* Effects of repeated electroconvulsive shocks on catecholamine systems: electrophysiological studies in the rat brain. Synapse 2013;67(10):716–27.
26. *Schwieler L, Samuelsson M, Frye MA i sur.* Electroconvulsive therapy suppresses the neurotoxic branch of the kynurenine pathway in treatment-resistant depressed patients. J Neuroinflammation 2016;13(1):51.
27. *Guloksuz S, Arts B, Walter S i sur.* The impact of electroconvulsive therapy on the tryptophan-kynurenine metabolic pathway. Brain Behav Immun 2015;48:48–52.
28. *Alpak G, Ercan S, Alici H i sur.* Influence of recurrent electroconvulsive therapy on cardiac function. Med Princ Pract 2014;23(3):225–8.
29. *Lillethorup TP, Iversen P, Fontain J, Wegener G, Doudet DJ, Landau AM.* Electroconvulsive shocks decrease α2-adrenoceptor binding in the Flinders rat model of depression. Eur Neuropsychopharmacol 2015;25(3):404–12.
30. *Gur E, Dremencov E, Garcia F, Van de Kar LD, Lerer B, Newman ME.* Functional effects of chronic electroconvulsive shock on serotonergic 5-HT(1A) and 5-HT(1B) receptor activity in rat hippocampus and hypothalamus. Brain Res 2002 11;952(1):52–60.
31. *Gbyl K, Videbech P.* Electroconvulsive therapy increases brain volume in major depression: a systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 2018;138(3):180–95.
32. *Bouckaert F, Dols A, Emsell L i sur.* Relationship between hippocampal volume, serum BDNF, and depression severity following electroconvulsive therapy in late-life depression. Neuropsychopharmacology 2016;41(11):2741–8.
33. *Olesen MV, Wörtwein G, Folke J, Pakkenberg B.* Electroconvulsive stimulation results in long-term survival of newly generated hippocampal neurons in rats. Hippocampus 2017; 27(1):52–60.
34. *Bouckaert F, Sienaert P, Obbels J i sur.* ECT: its brain enabling effects: a review of electroconvulsive therapy-induced structural brain plasticity. J ECT 2014;30(2):143–51.
35. *Smitha JS, Roopa R, Khaleel N, Kutty BM, Andrade C.* Images in electroconvulsive therapy: electroconvulsive shocks dose-dependently increase dendritic arborization in the CA1 region of the rat hippocampus. J ECT 2014;30(3):191–2.
36. *Segi-Nishida E.* Exploration of new molecular mechanisms for antidepressant actions of electroconvulsive seizure. Biol Pharm Bull 2011;34(7):939–44.

37. *Cano M, Martínez-Zalacaín I, Bernabéu-Sanz Á i sur.* Brain volumetric and metabolic correlates of electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression: a longitudinal neuroimaging study. Transl Psychiatry. 2017 Feb 7;7(2):e1023. doi: 10.1038/tp.2016.267. Dostupno na: https://www.nature.com/articles/tp2016267. Pristupljeno 15. 11. 2018.
38. *Polyakova M, Schroeter ML, Elzinga BM i sur.* Brain-derived neurotrophic factor and antidepressive effect of electroconvulsive therapy: Systematic review and meta-analyses of the preclinical and clinical literature. PLoS One. 2015 Nov 3; 10 (11):e0141564. doi: 10.1371/journal.pone.0141564. Dostupno na: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0141564. Pristupljeno 15. 11. 2018.
39. *Li J, Ye F, Xiao W i sur.* Increased serum brain-derived neurotrophic factor levels following electroconvulsive therapy or antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. Eur Psychiatry 2016;36:23–8.
40. *Järventausta K, Sorri A, Kampman O i sur.* Changes in interleukin-6 levels during electroconvulsive therapy may reflect the therapeutic response in major depression. Acta Psychiatr Scand 2017;135(1):87–92.
41. *Zincir S, Öztürk P, Bilgen AE, İzci F, Yükselir C.* Levels of serum immunomodulators and alterations with electroconvulsive therapy in treatment-resistant major depression. Neuropsychiatr Dis Treat 2016;12:1389–96.
42. *Yrondi A, Sporer M, Péran P, Schmitt L, Arbus C, Sauvaget A.* Electroconvulsive therapy, depression, the immune system and inflammation: A systematic review. Brain Stimul 2018; 11(1):29–51.
43. *Sundblom DM, Heikman P, Naukkarinen H, Fyhrquist F.* Blood concentrations of vasopressin, neuropeptide FF and prolactin are increased by high-dose right unilateral ECT. Peptides 1999;20(3):319–26.
44. *Burgese DF, Bassitt DP.* Variation of plasma cortisol levels in patients with depression after treatment with bilateral electroconvulsive therapy. Trends Psychiatry Psychother 2015;37 (1):27–36.
45. *Haskett RF.* Electroconvulsive therapy's mechanism of action: neuroendocrine hypotheses. J ECT 2014;30(2):107–10.
46. *Turan Ş, Yıldırım A, Aksoy-Poyraz C, Bolayırlı M, Savrun M.* Effects of electroconvulsive therapy on plasma levels of neuroactive steroids in inpatients with major depression. Int J Psychiatry Clin Pract 2014;18(4):261–4.
47. *Kranaster L, Hoyer C, Aksay SS i sur.* Electroconvulsive therapy enhances endocannabinoids in the cerebrospinal fluid of patients with major depression: a preliminary prospective study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2017;267(8):781–6.
48. *Blumberger DM, Seitz DP, Herrmann N i sur.* Low medical morbidity and mortality after acute courses of electroconvulsive therapy in a population-based sample. Acta Psychiatr Scand 2017;136(6):583–93.
49. *Anderson D, Wollmann R, Dinwiddie SH.* Neuropathological evaluation of an 84-year-old man after 422 ECT treatments. J ECT 2014; 30(3):248–50.
50. *Vuksan Ćusa B, Klepac N, Jakšić N i sur.* The effects of electroconvulsive therapy augmentation of antipsychotic treatment on cognitive functions in patients with treatment-resistant schizophrenia. J ECT 2018; 34(1):31–4.
51. *Wagner KJ, Mollenberg O, Rentrop M, Werne CR, Kochs EF.* Guide to anaesthetic selection for electroconvulsive therapy. CNS Drugs 2005;19(9):745–58.
52. *Stripp TK, Jorgensen MB, Olsen NV.* Anaesthesia for electroconvulsive therapy – new tricks for old drugs: a systematic review. Acta Neuropsychiatr 2018;30(2):61–9.
53. *Kadiyala PK, Kadiyala LD.* Anaesthesia for electroconvulsive therapy: An overview with an update on its role in potentiating electroconvulsive therapy. Indian J Anaesth 2017;61: 373–80.
54. *Liu C, Zhang XN, Liu D, Min S.* Effects of propofol, ginsenoside Rg-1, protein phosphatase-2a, and lithium on the learning and memory in rats and the content of glutamic acid in hippocampus after the electroconvulsive therapy. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao 2014;36(3):234–40.
55. *Clarke L.* Psychiatric nursing and ECT. Nurs Ethics 1995; 2:321.
56. *Granero Lázaro A, Arredondo Fernández A, Bleda García F i sur.* Guía de actuación para el paciente tratado con terapia electroconvulsiva. Metas 2002:42.
57. *Sedić B.* Zdravstvena njega psihijatrijskih bolesnika. Zagreb: Zdravstveno veleučilište; 2007.
58. *Bradaš Z, Božičević M, Mihaljević-Peleš A, ur.* Biologijska psihijatrija. Zagreb: HUMS; 2011.

Liječ Vjesn 2020;142:263–264
https://doi.org/10.26800/LV-142-7-8-42

Pismo uredniku | Letter to the Editor

O sigurnim porođajima u kući u Hrvatskoj

About safe home births in Croatia

Dubravko Habek[1,2,3]✉

[1] Klinika za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice „Sveti Duh" i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
[2] Hrvatsko katoličko sveučilište u Zagrebu
[3] Akademija medicinskih znanosti Hrvatske

Poštovani glavni uredniče,

njemački časopisi nedavno su objavili članke o izvanbolničkom planiranom porođaju zatkom u hotelu koji je završio smrtnim ishodom djeteta. Šezdesetgodišnja privatna primalja prihvatila je želju trudnice da ju porodi u izvanbolničkim uvjetima, mada je njena liječnica sugerirala porođaj u bolničkom rodilištu zbog stava zatkom. Tijek trudnoće u primigravide protekao je uredno, bez komorbiditeta, a dijete procijenjene tjelesne mase oko 3300 grama. Trudnica je rezervirala hotelsku sobu, kamo je po prsnuću vodenjaka došla s primaljom rano izjutra. Porođaj je tekao produljeno, trajao je 17 sati, primalja navodi da se baterija kardiotokograma istrošila pa nije mogla slušati otkucaje djetetova srca od 22 sata, a porođaj mrtvoga djeteta uslijedio je u 22:14 sati. Ginekološki forenzičari zaključili su da se radilo o riskantnom porođaju u izvanbolničkim uvjetima te da je kod znakova fetalne patnje u protrahiranom porođaju trebalo porođaj dovršiti hitnim carskim rezom, ali je primalja dalje vodila porođaj u hotelskoj sobi i porodila žensko mrtvorođenče. Obdukcijom je dokazano da je smrt nastupila zbog akutne perinatalne asfiksije, vjerojatno posljednjih petnaestak minuta porođaja. Primalja je po državnom odvjetništvu okrivljena i potom osuđena na zatvorsku kaznu uz oduzimanje licencije za samostalni rad. Okrivljena je za postupanje protivno važećim propisima i pravilnicima za obavljanje izvanbolničkih porođaja uz smrtni ishod djeteta zbog grube povrede zakona i kliničke prakse u vođenju porođaja zatkom.

Unatrag posljednjega desetljeća poznato je da se u Hrvatskoj obavljaju pojedinačni dogovoreni, dakle, programirani porođaji u kućnim uvjetima, o kojima senzacionalistički doznajemo iz medija ili po dolasku rodilje u rodilišta zbog nemogućnosti porođaja ili pak zbog komplikacija u porođaju ili babinju, a prema izjavama rodilje i / ili njezina partnera. Navedeno uzrokuje poteškoće oko nastavka započetoga porođaja, možebitne ordinirane medikacije i prijave djeteta u matične urede, prijave porođaja od ustanove ili osobe koja je porođaj prijavila ili ga nije prijavila, pa se jedna zakonski ustrojeno legalna procedura pretvara u ilegalnu proceduru sa svim svojim posljedicama. Uglavnom ostaje nepoznanica tko je bila stručna (ili nestručna) osoba koja je vodila domicilni porođaj, ne postoji medicinska dokumentacija o tijeku i / ili ishodu porođaja i nije jasno zašto se porođaji obavljaju prikriveno pa dobivaju karakteristiku polulegalnoga ili ilegalnoga. Iz toga razdoblja, uz sretne svršetke, nažalost, poznati su i nepovoljni klinički primjeri tih „nehitnih" porođaja iz kućnih uvjeta u Hrvatskoj: teška poslijeporođajna hemoragija s opstetričkim šokom i postpartalnom histerektomijom, puerperijska sepsa, protrahirani višednevni porođaj s vakuumskom ekstrakcijom i mekonijskom plodovom vodom te peripartalnom asfiksijom i reanimacijom novorođenčeta, zapušteni protrahirani porođaji, cijeljenje epiziotomije *per secundam intentionem* s infekcijom rane itd.

Naše susjedne i zapadne zemlje koje imaju uređenu, primjenjivu i zakonom proklamiranu zaštitu materinstva imaju mogućnost domicilnih porođaja prema posebnim klauzulama gdje se isključivo niskorizična trudnoća s predmnijevanim niskorizičnim porođajem može svršiti domicilno uz stručnu pomoć diplomirane primalje koja ima dozvolu za ovakav tip djelatnosti. Tako su, primjerice, u cijeloj susjednoj Sloveniji koja ima najniži perinatalni pomor u Europi i među najnižima u svijetu, svega dvije primalje zatražile i dobile dozvolu nadležnih tijela za obavljanje privatne djelatnosti. Usprkos navedenom, svega nekoliko porođaja godišnje obavi se domicilno. Čak i u aktualno doba – COVID-19 pandemije, gdje se isprva činilo da će domicilni porođaji epidemiološki zaživjeti zbog smanjenja kontakata u bolničkim uvjetima, slovenska je vlada zabranila porođaje u kući odlukom od 30. ožujka 2020. s izvršenjem 1. travnja 2020. godine zbog nesigurnosti za novorođenče i rodilje, a isto je postupila i njemačka vlada koja je dala „veto" za kućni porođaj u vrijeme trajanja pandemije.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Dubravko Habek, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-1304-9279
Klinika za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice „Sveti Duh"
i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatsko katoličko sveučilište u Zagrebu,
Akademija medicinskih znanosti Hrvatske

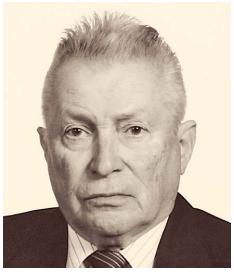
Asistirani porođaj je porođaj uz stručni nadzor primalje ili liječnika. Vođenje porođaja nije samo manualna perinealna protekcija na kraju II. porođajne dobi, već zahtijeva antepartalnu procjenu, nadzor svih porođajnih doba i primjenu suvremenih metoda praćenja stanja djeteta i rodilje te uporabu pribora i lijekova u normalnom porođaju i po nastanku peripartalnih nepredvidivih komplikacija (npr. distocija fetalnih ramena, poslijeporođajna hemoragija), a u Hrvatskoj još nisu stvoreni organizacijski i edukacijski uvjeti za ekstrahospitalni porođaj i smanjenje kliničkoga rizika.

Niskorizične trudnice u većini slučajeva prolaze normalni porođaj i ne zahtijevaju liječničku pomoć, mada u svakom trenutku može prijeći u patološki obrazac, kao što je navedeno, pa će se tako u okolnostima ilegalnog s medikolegalne strane predmnijevani niskorizični porođaj pretvoriti u visokorizični s nepovoljnim perinatalnim ishodima po majku i/ili novorođenče, stoga nije jasno zašto je potrebito tajno obavljanje izvanbolničke djelatnosti oko nečega što je našim zdravstvenim zakonima proklamirano, pa i mogućnost porođaja u kućnim uvjetima. Je li nešto što je tajno sigurno? Nužno je poštivati etička načela u primaljstvu i opstetriciji, ne narušavati primordijalnu i primarnu prevenciju kasnijega pobola, omogućiti pravo na zdravlje i život rodilji i novorođenčetu bez priklanjanja laičkim mondenim željama ili željama stvorenim prilikama. Ne trebamo čekati spomenuti njemački primjer koji iskri iz planiranih kućnih porođaja u našoj zemlji. Aktualno su porođaji u kući u Hrvatskoj nesigurni, izvan sfere dobroga činjenja, u okvirima prikrivenoga, samostvorenoga, pa ih do daljnjega treba svakako izbjegavati jer za sada ne postoji profesionalna sigurnost, već naprotiv.

LITERATURA

1. https://www.welt.de/vermischtes/weltgeschehen/article132835591/Nach-toedlicher-Hausgeburt-muss-Hebamme-in-Haft.html. Pristupljeno 1. 6. 2020.
2. https://www.haufe.de/recht/weitere-rechtsgebiete/allg-zivilrecht/kind-stirbt-bei-risikoreicher-hausgeburt_208_362656.html. BHG Beschluss v.11.5.2016/4 Str 428/15. Pristupljeno 1. 6. 2020.
3. https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/111827/COVID-19-Veto-zur-Hausgeburt. Pristupljeno 1. 6. 2020.
4. *Republika Slovenija, Ministarstvo za zdravje.* Direktorat za zdravstveno varstvo. Navodilo za babice, ki vodijo načrtovane porodu na domu. Ljubljana, 16. 6. 2016.
5. *Zakon o liječništvu.* Vlada Republike Hrvatske. NN 121/03, 117/08.
6. *Zakon o primaljstvu.* Vlada Republike Hrvatske. NN 120/08, 145/10.
7. *Habek D, Marton I, Prka M, Tikvica Luetić A (ur.*). Forenzička ginekologija i perinatologija. Zagreb: Medicinska naklada i Hrvatsko katoličko sveučilište u Zagrebu; 2018, str. 1–47.
8. *Habek D.* Medicinsko vještačenje u opstetriciji. Liječ Vjesn 2008;130:297–301.
9. *Habek D.* Opstetrička pogreška ili medicinska komplikacija. Gynaecol Perinatol 2012;21:85–95.

In memoriam | Obituaries



Prim. dr. Mijo Radić
[1930. – 2019.]

U 89. godini, 11. prosinca 2019. umro je primarijus doktor medicine Mijo Radić, liječnik, kirurg, dugogodišnji voditelj Službe za kirurške bolesti u Općoj bolnici Nova Gradiška.

Uvijek nas teško pogodi smrt drage i voljene osobe. Kad se suočimo s nepovratnim rastankom, onda to osjećamo kao trajni gubitak onoga tko odlazi i trajni gubitak dijela nas samih.

Toga dana su liječnici i osoblje bolnice u Novoj Gradiški primili vijest o smrti dragog kolege, kirurga, primarijusa i učitelja, dr. Mije Radića. Prestalo je kucati srce čovjeka koji se cijeli život davao za bolesne, nemoćne i one koji s očima ispunjenim tjeskobom i nadom dovode svoje bližnje i očekuju pomoć.

Primarijus Mijo Radić rođen je u Plesmu u novljanskoj Posavini 8. rujna 1930. godine, u težačkoj obitelji, od oca Ilije i majke Katarine. Uz dva brata rastao je u skromnim uvjetima kakvi su tada bili u Posavini. Djetinjstvo mu je bilo ispunjeno toplinom obiteljskog doma. Nažalost, to je djetinjstvo rano prekinuo Drugi svjetski rat. Kao dječak u dobi od 13 godina uključuje se u antifašističku borbu. Duboki tragovi rata nikad mu se nisu izbrisali te ih je nosio kao teške duševne rane cijeli život. Nakon rata nastavlja školovanje u Osijeku i Zagrebu. Nakon mature u Gimnaziji u Zagrebu upisao se na Šumarski fakultet u Zagrebu te položio sve ispite na prvoj godini. Ljubav prema medicini ipak je bila veća od ljubavi prema šumi i prirodi, iako je cijeli život volio i poštivao prirodu. Studij medicine u Zagrebu završio je 1961. godine. Nakon studija počinje raditi u novogradiškom zdravstvu, gdje ostaje cijeli život.

U početku svoga dugogodišnjeg liječničkoga djelovanja radio je kao liječnik opće prakse, dežurao u Službi hitne pomoći, radio u Specijalnoj bolnici za plućne bolesti na Strmcu, kasnije u Medicinskom centru odnosno Općoj bolnici Nova Gradiška. Put liječnika prošao je od potpunih početaka kao pripravnik do mjesta primarijusa kada je otišao u mirovinu 2000. godine. Specijalizirao je opću kirurgiju u Zagrebu, u sadašnjoj Kliničkoj bolnici Sestre milosrdnice. Kirurški učitelji bili su mu profesor Oberhofer i profesor Oberiter. Bio je svestran kirurg, kako je to tadašnje vrijeme u medicini zahtijevalo. Smisao za abdominalnu kirurgiju temeljio se na dobrom poznavanju kirurške patofiziologije i strpljivoj opservaciji bolesnika. To je bilo neophodno u vremenu bez ultrazvučne dijagnostike, bez endoskopskih dijagnostičkih postupaka, bez CT-a, s vrlo skromnim laboratorijem i RTG dijagnostikom. Samo pronicljivost, upornost i velika želja da se pomogne bolesnom čovjeku, a sve utemeljeno na stalnom učenju i liječničkom promišljanju, brzo su ga doveli na mjesto ključnog liječnika u maloj novogradiškoj bolnici. Smisao za traumatologiju pokazao je još za vrijeme specijalizacije. Po povratku u Novu Gradišku uvodi, ne bez otpora, kako to skoro u pravilu i bude, AO metodu osteosinteze. U tom vremenu bio je to revolucionaran doprinos uspješnijem liječenju traumatiziranih. Kao kirurg i voditelj kirurgije liječio je i organizirao službu u izvanrednim uvjetima kao što su bila ozljeđivanja za vrijeme potresa ili u prometnim nezgodama s velikim brojem ozlijeđenih ljudi. Svoje veliko liječničko, kirurško i ljudsko iskustvo pokazao je u Domovinskom ratu. Kao šef kirurške ekipe i najiskusniji kirurg organizirao je praktičan rad i liječio, zajedno s drugim kolegama, ranjene branitelje i civile kojih je bio ogroman broj. Nije pravio razliku među ranjenicima pa nije drukčije postupao niti prema neprijateljskim vojnicima koji su bili na liječenju. Znao je reći da su to samo ranjeni ljudi. Uvodio je nove metode medikamentoznog i kirurškog liječenja koje su se pojavljivale, ali je jako držao do temeljnih postulata medicine i kirurgije. Naglašavao je oprez, jer sve što je novo ne znači i da je dobro i bolje od prethodnog.

Dugi niz godina bio je šef Službe za kirurške bolesti. Postavio je visoke standarde rada koji su i danas najvećim dijelom prisutni na kirurškom odjelu. *Red, rad i disciplina* bio je njegov deklarativni stav koji je uistinu u praksi provodio. Svi su se njegovi suradnici toga držali jer se odnos temeljio na dubokom povjerenju i poštovanju. Odnos dr. Mije Radića prema bolesnicima bio je stručan i duboko human, prema kolegama, medicinskim sestrama i osoblju ispunjen razumijevanjem, ponekad i

očinski. Znao bi nas kolege podsjetiti da smo izabrali tešku i odgovornu granu medicine. Odgovornost je u kirurgiji, prema njegovim riječima, ono bez čega nema kirurgije. Često je govorio: „Svaki kirurg može pogriješiti, samo je pitanje koliko često i koliko teško. Zato učite od onih koji znaju i izbjegavajte pogreške onih koji ne znaju." Nas je upozoravao da je bolesnik tu da mu se pomogne sukladno znanju i umijeću liječnika i mogućnosti ustanove, a nikako da bi bio izvor zarade i predmet osobne promocije.

Bio je društveno aktivan, u jednom mandatu član Hrvatskog sabora u Zdravstveno-socijalnom vijeću. Bio je ključni sudionik u izgradnji prve faze tzv. „nove bolnice" u Novoj Gradiški. Sudjelovao je u izgradnji obaju bolničkih paviljona, sadašnje kirurgije i interne. Najvažnije što je „izgradio" jest značajan broj liječnika, medicinskih sestara i drugog medicinskog osoblja. Dao je značajan doprinos i u znanstvenoistraživačkom radu. Svojim kritičkim, stručnim, znanstvenim i praktičnim osvrtima bio je prisutan na kongresima u domovini i inozemstvu. Objavio je 30 znanstvenih i stručnih radova i priopćenja, jedno poglavlje u knjizi o Domovinskom ratu, bio organizator stručnih sastanaka Društva kirurga Hrvatske, sada Hrvatskoga kirurškog društva, i promicatelj statusa kirurga u društvu. Poticao je mlađe kolege na stručna usavršavanja, znanstvena napredovanja iz kojih je stvoren temelj nastavnog rada u našoj ustanovi. Za svoj stručni i znastveni rad te humanističko djelovanje u zajednici dobio je više zahvalnica i nagrada kao što su Diploma i nagrada za životno djelo Grada Nova Gradiška, Povelja Hrvatskoga liječničkog zbora, Zlatni grb, nagrada za životno djelo Brodsko-posavske županije.

Otišao je u mirovinu sa 70 godina. Zadnji radni dan bilo mu je dežurstvo. Zadnje sate dežurstva proveo je u operacijskoj sali. Bio je veliki gospodin kad je odlazio. U mirovini je proveo skoro 20 godina. Konačno je imao vremena za sebe jer su mu, dok je radio, na prvom mjestu bili bolesnici, bolnica, opće dobro pa tek onda obiteljski i osobni interesi.

Ponosni smo što smo bili njegovi učenici.

U mirovini je svoju ljubav prenio na trsove vinove loze: radovao se svakom grozdu, trsu za kojega je pojedinačno znao i kad je posađen i što mu smeta i što mu treba. Radovao se svakoj berbi grožđa. Berbe grožđa bile su obiteljska slavlja.

Imao je skladan brak sa suprugom Đurđicom, liječnicom, plemenit odnos s djecom: Dankom, sveučilišnim profesorom fizike, Zrinkom, novinarkom i Ivanom, inženjerom.

Ponosni smo što smo poznavali i imali za liječnika i prijatelja dr. Miju Radića.

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

prof. dr. sc. Zoran Jukić