LIJEČNIČKI VJESNIK 7/8 2024

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

UTEMELJEN 1877.

Liječ Vjesn God. / Vol. 146 (2024) Broj / Num. 7-8 Str./Pag. 245-324 Zagreb, Hrvatska / Croatia
UDK 61(061.231)=862=20 / CODEN LIVJA5 / ISSN 0024-3477 (TISAK) / ISSN 1849-2177 (ONLINE)

FOUNDED 1877



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

LIJEČNIČKI VJESNIK 7/8 2024

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

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

Osnivač i izdavač
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

Za izdavača
ŽELJKO KRZNARIĆ

Glavni i odgovorni urednik
BRANIMIR ANIĆ

Tajnik uredničkog odbora
Željko Ferenčić

Tajnica redakcije
Draženka Kontek

Urednik web stranice
Alen Babacanli

Urednik suplemenata
Anko Antabak

Urednik smjernica
Mislav Planinc

Lektorica za hrvatski jezik
Silvija Brkić Midžić

Lektorica za engleski jezik
Mirjana Marečić

Deskriptori
Anamarija Laboš

Dizajn naslovnice
Ante Rašić, Studio Rašić

Tehnički urednik
Goran Vlahović

Slog
Gredice - Horvaćanska 67, Zagreb, Hrvatska

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

Naklada
4000 primjeraka

SAVJET

Predsjednik
Mladen Belicza

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

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

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

Zagreb, 2024.

OPIS

Liječnički vjesnik je najstariji hrvatski medicinski časopis koji neprekidno izlazi od 1877. te redovito bilježi sva važna stručna i strukovna dostignuća u hrvatskoj i svjetskoj medicini.
U *Liječničkom vjesniku* objavljuju se uvodnici, stručni i znanstveni radovi, pregledni članci, prikazi bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna znanstvena i stručna priopćenja, osvrti, pisma uredništvu, prikazi knjiga, referati iz literature i drugi prilozi. Svi rukopisi podvrgnuti su procesu recenzija.
Rukopis i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika*, Zagreb, Šubićeva ul. 9, teL (01) 46-93-300, e-pošta: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.
Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, na IBAN HR7423600001 101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 30 eura; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 15 eura. Pretplata za *Liječnički vjesnik* je 42 eura (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u *Liječničkom vjesniku;* autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 27 eura + PDV.

Tiskano u Hrvatskoj

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

Na naslovnici: Đuro Seder, *Pelivani*, 1982.

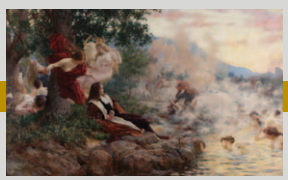
© Nacionalni muzej moderne umjetnosti Zagreb. Sva prava pridržana. Slike se ne mogu reproducirati bez odobrenja NMMU, Zagreb.

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

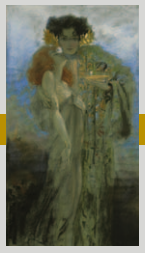
Liječnički vjesnik povodom obilježavanja jubilarne sto pedesete obljetnice Hrvatskoga liječničkog zbora (1874.-2024.) predstavlja se u 2024. godini s novim vizualima naslovnica čiji osnovni motiv čine ponajbolja umjetnička djela iz fundusa Nacionalnog muzeja moderne umjetnosti u Zagrebu.

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

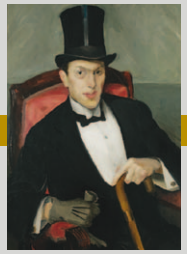
1/2



3/4



5/6



UDK 61 (061.231)=862=20
Liječnički vjesnik citiraju: Scopus, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO, Hrčak, DOAJ, CROSSREF
Liječnički vjesnik tiskano izdanje ISSN 0024-3477 *Liječnički vjesnik* online izdanje ISSN 1894-2177

Founder and Publisher
CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ

Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ

Secretary of the Editorial Board
Željko Ferenčić

Secretary of the Editorial Office
Draženka Kontek

Website editor
Alen Babacanli

Editor of supplements
Anko Antabak

Guidelines Editor
Mislav Planinc

Croatian Language Revision
Silvija Brkić Midžić

English Language Revision
Mirjana Marečić

Descriptors
Anamarija Laboš

Front page
Ante Rašić, Studio Rašić

Technical Board
Goran Vlahović

Typesetting
Gredice - Horvaćanska 67,
Zagreb, Croatia

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

Edition
4000 copies

ADVISORY BOARD

President
Mladen Belicza

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

EDITORIAL BOARD

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

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Jurgen Deckert (Würzburg, Germany) - Patrick Erik Eppenberger (Zürich, Switzerland) - Michael Fuchsjager (Graz, Austria) - Primož Gradišek (Ljubljana, Slovenia) - Andrej Grajn (Manchester, UK) - Emir Q. Haxhija (Graz, Austria) - Tomas Jovaisa (Kaunas, Lithuania) - Jamin Kashwa (London, UK) - Živko Steven Pavletić (Bethesda, USA) - Semir Vranic (Doha, Qatar)
Zagreb 2023

Description
The Croatian Medical Association started publishing its professional journal *Liječnički Vjesnik* in 1877. *Liječnički Vjesnik* is one of only about a hundred international journals that were coming out in the late 19th century, maintained continuity during the 20th century, and then entered the 21st century. It is also the oldest Croatian medical journal and regularly captures all important achievements, professional and trade events. Editorials, professional and scientific papers, review articles, patient reviews, medications and methods, preliminary scientific and expert papers, reviews, letters to the editor, book reviews, literature papers and other contributions are published in the journal *Liječnički Vjesnik*. Through publishing original scientific and professional papers by local authors, *Liječnički Vjesnik* has contributed to the overall health care improvement. All manuscripts are subjected to a review process.
All articles should be addressed to the Croatian Medical Association, Office of *Liječnički Vjesnik*, Zagreb, Šubićeva 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.
MEMBERSHIP AND SUBSCRIPTION: Membership, subscription or any other cash dispatches should be sent to the Croatian Medical Association, Zagreb, Šubićeva 9, Croatia. Bank account HR7 4236000011012148 18, VAT number HR60192951611. The membership fee for the Croatian Medical Association is 30 euros. The membership feefor the family member is 15 euros. Subscription fee for *Liječnički Vjesnik* is 42 euros (foreign countries 84 euros). Members and other legal entities are advised to inform Croatian Medical Association - Editiorial Board of *Liječnički Vjesnik* about any change of address in order to receive the journal regularly. Each member of the Croatian Medical Association is allowed to publish the article in the journal *Liječnički vjesnik* for free. Non-members are also allowed to publish the article with administration fee in amount of 27 euros + VAI.
Printed in Croatia
Author's. Published by: Croatian Medical Association.
All articles are freely available underthe terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 International Licence. This license allows others to download works and share them with others as long as they credit you, but they can't change them in any way or use them commercially. https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode

Sto pedeset godina za stalež i struku

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

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

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

POPIS REPRODUCIRANIH DJELA IZ FUNDUSA NACIONALNOG MUZEJA MODERNE UMJETNOSTI ZAGREB

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

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

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

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

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

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

Foto: Goran Vranić
© Nacionalni muzej moderne umjetnosti Zagreb

7/8



9/10



11/12


150
1874.-2024.
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
150 GODINA

LIJEČNIČKI VJESNIK 7/8 2024
https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/
https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik
GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA / THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

SADRŽAJ / CONTENTS

IZVORNI RADOVI / ORIGINAL ARTICLES

SMJERNICE ZA NUTRITIVNU POTPORU KOD KRONIČNIH RANA
GUIDELINES FOR NUTRITION SUPPORT IN CHRONIC WOUNDS
Miljenko Kovačević, Pave Gospodnetić, Darija Vranešić Bender, Sanja Radanac, Aleksandra Munjiza, Krešimir Martinac, Zdravka Poljaković, Ante Kanjer, Predrag Pavić, Vedran Pažur, Tajana Pavić, Ana Lamza 245

PRIKAZ BOLESNIKA S ANCA-VASKULITISOM LIJEČENIH TERAPIJSKOM IZMJENOM PLAZME U OPĆOJ BOLNICI ZADAR U REPUBLICI HRVATSKOJ
PATIENTS WITH ANCA VASCULITIS TREATED WITH THERAPEUTIC PLASMA EXCHANGE IN GENERAL HOSPITAL ZADAR, CROATIA
Dragan Klarić, Matija Horaček, Marta Klarić, Borna Cvečić 264

PROBIR ANTITIJELA NON-HLA – PRVI REZULTATI
SCREENING FOR NON-HLA ANTIBODIES – THE VERY FIRST RESULTS
Marija Burek Kamenarić, Lucija Jukić, Renata Žunec . . . 269

STRAŽNJI SINDROM SRAZA LAKTA
POSTERIOR IMPINGEMENT SYNDROME OF THE ELBOW
Igor Knežević, Martin Čemerin, Damjan Dimnjaković, Ivan Bojanić 274

24-SATNI PROFILI KRVNOG TLAKA U BOLESNIKA S BOLEŠĆU BUBREGA – ISKUSTVO JEDNOG CENTRA
BLOOD PRESSURE PHENOTYPES DEFINED BY AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE – SINGLE-CENTER EXPERIENCE
Vedad Herenda, Damir Rebić, Senad Hasanspahić, Aida Hamzić-Mehmedbašić, Azra Ribić-Mrkonja, Merima Odobašić 284

KLINIČKO ZAPAŽANJE / CLINICAL OBSERVATION

GENSKA ANALIZA SUSTAVA KOMPLEMENTA U ODRASLIH PACIJENATA S ELEMENTIMA TROMBOTIČNE MIKROANGIOPATIJE – PRIKAZ SERIJE SLUČAJEVA
GENE ANALYSIS OF THE COMPLEMENT SYSTEM IN ADULT PATIENTS WITH ELEMENTS OF THROMBOTIC MICROANGIOPATHY – CASE SERIES
Dino Kasumović, Nikola Zagorec, Miroslav Tišljar, Ivica Horvatić, Petar Šenjug, Danica Galešić Ljubanović, Krešimir Galešić 291

LIJEKOVI I METODE / DRUGS AND PROCEDURES

PRVA ISKUSTVA U HRVATSKOJ S REZUM® TERAPIJOM VODENOM PAROM ZA DOBROĆUDNO UVEĆANJE PROSTATE
FIRST EXPERIENCES IN CROATIA WITH REZUM® WATER VAPOR THERAPY FOR BENIGN PROSTATE ENLARGEMENT
Duje Rako 299

ZDRAVSTVENA ZAŠTITA / HEALTH CARE

VAŽNOST TRAJNE MEDICINSKE IZOBRAZBE IZ KARDIOPULMONALNE REANIMACIJE ZDRAVSTVENIH DJELATNIKA NA RAZINI PRIMARNE ZDRAVSTVENE ZAŠTITE – ISKUSTVO DOMA ZDRAVLJA OSJEČKO-BARANJSKE ŽUPANIJE
THE IMPORTANCE OF CONTINUING MEDICAL EDUCATION ON CARDIOPULMONARY RESUSCITATION OF HEALTH CARE PROFESSIONALS AT THE LEVEL OF PRIMARY HEALTH CARE – EXPERIENCE OF THE HEALTH CENTER OF OSIJEK-BARANJA COUNTY
Livija Sušić, Marina Vidosavljević, Mateja Ćosić, Nikolina Milanović, Tihomir Sušić, Kristina Kralik, Justinija Steiner, Lana Maričić, Damir Mihić, Domagoj Loinjak 303

IZ HRVATSKE MEDICINSKE PROŠLOSTI / FROM CROATIAN MEDICAL HISTORY

ZDRAVSTVENI KRAJOBRAZ KRALJEVINAH HRVATSKE I SLAVONIJE I MILENIJSKA IZLOŽBA U BUDIMPEŠTI 1896. GODINE
THE HEALTH LANDSCAPE OF THE KINGDOM OF CROATIA AND SLAVONIA AND THE MILLENNIUM EXHIBITION IN BUDAPEST IN 1896
Silvija Brkić Midžić, Stella Fatović-Ferenčić 314

PISMO UREDNIKU / LETTER TO THE EDITOR

VETERANSKI CENTRI U REPUBLICI HRVATSKOJ
VETERANS CENTERS IN THE REPUBLIC OF CROATIA
Anko Antabak 321

VIJEST / NEWS

. . . . . 268, 302

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), a etički standardi sukladni su onima Odbora publicističke etike (*Committee on Publication Ethics* – COPE; https://publicationethics.org/resources) i Vijeća znanstvenih urednika (*Council of Science Editors* – CSE; https://www.councilscienceeditors.org/wp-content/uploads/entire_whitepaper.pdf
Čitav rukopis, uključujući sve priloge, treba poslati u jednom tiskanom primjerku te na mail: (lijecnicki-vjesnik@hlz.hr). Mora se rabiti dvostruki prored, veličine slova 11 točaka, na jednoj strani lista. Svaki dio rukopisa treba započeti na novoj stranici. Uz rukopis je obavezno priložiti popratne dokumete koje možete naći na: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr

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

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

AUTORSTVO

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

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

KATEGORIZACIJA, FORMAT I OPSEG RADOVA

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

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

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

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

Pregledni rad ***(Review):*** maksimalno 10000 riječi; do 8 slika i 8 tablica, oblik znanstvenog rada, znanstveni je rad što sadrži izvoran, sažet i kritički prikaz jednog područja ili njegova dijela u kojemu autor aktivno djeluje. Mora biti istaknuta uloga autorova izvornog doprinosa u tom području s obzirom na već publicirane radove te pregled tih radova. Pregledni rad sadrži i najnovije informacije o trenutačnom stanju razvoja i usmjerenja (tzv. *state-of–the-art reviews*). Može ih pisati jedan ili skupina autora i obično se pišu na zamolbu urednika. Obavezna recenzija.informacije o trenutačnom stanju razvoja i usmjerenja (tzv. *state-of–the-art reviews*).

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

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

Prikaz bolesnika (s pregledom literature) ***(Case Report (with Review of the Literature))*** treba biti pisan prema smjernicama za prikaz bolesnika CARE case report guidelines: maksimalno 5000 riječi; do 5 slika ili tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; nestrukturirani sažetak do 300 riječi.

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

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

PRIPREMA RADA / RUKOPISA

Rukopis mora imati ovaj sadržaj:

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

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 in the mailing address to provide access to information on authorship and publications and to ensure better visibility.
All individuals who have participated in the paper and who are not authors should be mentioned under Acknowledgements.

CATEGORIZATION, FORMATTING AND WORD LIMIT FOR PAPERS

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

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

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

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

Review paper (presentation): maximum 10,000 words; up to 8 figures and 8 tables, the form of a scientific paper, is a scientific paper that contains an original, concise and critical presentation of an area or part of it in which the author actively works. The role of the author's original contribution in the field must be emphasized, considering the already published works and the review of those works. The review contains the latest information on the current state of development and direction (so-called state-of-the-art reviews). They can be written by one or a group of authors and are usually written at the request of the editor. Mandatory review. information on the current state of development and direction (so-called state-of-the-art reviews).

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.
Sould be written according to the CARE case report guidelines

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

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

ARTICLE / MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscript should include:

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

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

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.

Sažetak mora biti pisan u skaldu s preporukama ICMJE Recommendations.

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

3. ***Uvod***

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

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

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

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

5. ***Rezultati***

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

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

6. ***Rasprava***

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

7. ***Zaključci***

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

8. ***Statistička obrada***

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

9. ***Etika i etički standardi***

U radovima koji se bave istraživanjima na ljudima jasno treba navesti da su postupci provedeni sukladno etičkim standardima institucijskog ili regionalnog odbora odgovornog za izvođenje istraživanja na ljudima te u skladu s Helsinškom deklaracijom iz 2000. godine, revidiranom 2002. i 2004. godine. Ne smije se navoditi ispitanikovo ime i/ili prezime, osobito u ilustrativnim materijalima. U radovima koji se bave istraživanjima na životinjama treba navesti da je poštovan institucionalni ili nacionalni pravilnik o brizi o laboratorijskim životinjama i njihovu korištenju.

**Etički standardi Odbora publicističke etike (Committee on Publication Ethics – COPE;* https://publicationethics.org/resources)

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

10. ***Kratice***

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

11. ***Simboli***

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

12. ***Tablice***

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

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

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

13. ***Slike***

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

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

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

- Slike (fotografije, grafove, figure...) autori moraju dostavljati zasebno u što boljoj kvaliteti i što višoj rezoluciji (.tif,.png). Svaka lika 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.

14. ***Popis literature***

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

Primjeri citiranja literature:

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.

The abstract must be written in accordance with the ICMJE Recommendations.

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 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.

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 "i sur.". Journals should be cited with abbreviations as used by *Index Medicus* (http://www.pubmed.gov).

Citing references – examples:

Journal article

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

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

15. ***Popratno pismo***, mora sadržavati ime, adresu i telefonski broj (fiksni/mobilni) autora koji će komunicirati s 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. ***Mogući sukob interesa***
Svi izvori financiranja (privatni, javni, komercijalni) radova upućenih za objavljivanje, doprinos autora (koncepcija ili nacrt rada; prikupljanje, analiza i inerpretacija podataka; pisanje teksta; kritički revidirali u znatnom dijelu intelektualnog sadržaja) kao i mogući sukobi interesa autora (neformalni dogovori s privrednim subjektima, ugovori o konzultatntskim angažmanima, izvođenje sponzoriranih predavanja u ime proizvođača ili prodavača predmetnih materijala), trebaju se jasno objaviti na kraju teksta pod naslovom „Mogući sukob interesa".

17. ***Zahvale***
Pod „Zahvalama" se popisuju ljudi koji su pomogli u ostvarenju studije ili pripremi teksta, a nisu suautori.

Za više informacija, posjetite: http://www.icmje.org/ ethical_4conflicts.html

PROCES OCJENE RADA

Svaki će se rukopis tretirati kao strogo povjerljiv materijal, a proces ocjene rada provodi se anonimno. Prispjele rukopise najprije procijenjuje uredнički 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 uredнički odbor razmotri pristigle recenzije upućuje ih autoru/ima na uvid i popravak rukopisa. Ovisno o naravi recenzentskih primjebi popravljeni rukopis se može ponovno uputiti na recenziju istim recenzentima. Prihvaćeni radovi ne moraju se objavljivati onim redom kojim pristižu. Izneseni stavovi predstavljaju mišljenje autora.
Rukopisi se ne vraćaju, a svi tiskani prilozi vlasništvo su Hrvatskog liječničkog zbora. Sadržaj Liječničkog vjesnika može se reproducirati uz navod „preuzeto iz Liječničkog vjesnika
Svaki objavljeni članak dobiva svoj DOI *(Digital Object Identifier)* koji je jedinstven za svaki članak objavljen u *Liječničkom vjesniku*. Uredništvo će osigurati svakom autoru (ili autoru koji je zadužen za korespondenciju ako je grupa autora prijavila rad) jednu kopiju *Liječničkog vjesnika*.

- Preporuke za oblikovanje rada prilikom pisanja kako bi se kasnije iz postojećeg teksta što lakše kreirao XML

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, str. 406.
Editor
Dausset J, Colombani J, editor. Histocompatibility testing. Copenhagen: Munksgaard; 1973, str. 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, str. 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;102(6):[about p. 3]. Dostupno na: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm. [Pristupljeno 12. kolovoza 2002.]

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. ***Possible conflict of interest***
All sources of funding (including private, public and commercial) of papers submitted for publication, as well as possible authors' conflict of interest (informal agreements with commercial companies, consultancy work. and sponsored lectures on behalf of manufacturers or dealers of pertaining materials) must be clearly disclosed at the end of manuscript under the heading „Possible conflict of interest". Financial and material support should also be listed.

17. ***Acknowledgements***
Individuals who helper in study or manuscript preparations and are not listed as coauthors should be listed under the heading "Acknowledgements".

For more information, please visit: http://www.icmje.org/ethical_4conflicts.html

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).

- Recommendations for formatting a manuscript to enable easier XML creation from the text.

UPUTE ZA PISANJE SAŽETAKA U SUPLEMENTIMA LIJEČNIČKOG VJESNIKA / INSTRUCTIONS FOR WRITING ABSTRACTS IN SUPPLEMENTS PUBLISHED IN THE "LIJEČNIČKI VJESNIK" JOURNAL

Liječnički vjesnik svake godine objavljuje ograničen broj suplemenata sa sažecima prezentacija održanih na stručnim ili znanstvenim skupovima. U pravilu riječ je o najviše 6 suplemenata godišnje (uz suplement studentske sekcije HLZ-a) bez obzira na to je li riječ o tiskanom i/ili e-obliku suplementa. U suplementima se objavljuju isključivo sažeci napisani prema pravilima Liječničkog vjesnika.
Svi koji su zainteresirani za izdavanje suplementa u Liječničkom vjesniku (stručna društva HLZ, organizatori stručnih/znanstvenih skupova) trebaju iskazati svoj interes za izdavanje suplementa najmanje 6 mjeseci prije željenog termina. Odluku o izdavanju suplementa donosi uredнički odbor Liječnikog vjesnika. Brigu o kvaliteti suplemenata vodi urednik za suplemente koji je ujedno član uredničkog odbora Liječničkog vjesnika. Troškove izdavanja suplementa podmiruje organizator skupa na kojem su prezentirani sažeci.
Sažetak mora biti pisan u skladu s preporukama ICMJE Recommendations.
U suplementu Liječničkog vjesnika moguće je objavljivanje sažetaka na hrvatskom ili engleskom jeziku. Sažetak namijenjen za suplement smije imati maksimalno 2700 znakova. Sažetak mora biti strukturiran što znači da mora imati barem sljedeće podnaslove: cilj, metode, rezultati, zaključci. Uz sažetak može biti priložena najviše jedna tablica. Sažetak ne smije sadržavati kratice niti reference.
Sažetak ovisno o jeziku na kojem je napisan mora imati naslov na istom jeziku, a ispod naslova treba navesti imena i prezimena autora. Ispod toga treba navesti ustanove u kojima autori rade označene odgovarajućom brojkom u superskriptu kako su označene uz prezimena te navesti adresu e-pošte autora za korespondenciju. Akademske titule autora se ne navode.
Ispod sažetka autori trebaju navesti četiri do šest ključnih riječi ili kratkih pojmova na hrvatskom i engleskom jeziku koji će pomoći pri pretraživanju i indeksiranju. Za ključne riječi treba se koristiti pojmovima iz popisa *Medical Subject Headings* (MeSH). Općenite, pluralne i mnogostruke koncepte (primjerice uz uporabu „i", „ili") treba izbjegavati.
Upute za pisanje sažetka jednako vrijede za pisanje sažetaka na hrvatskom i engleskom jeziku.
Nadalje, upute za pisanje sažetka jednako vrijede za pisanje sažetaka koji će biti objavljeni u tiskanom i/ili e-obliku. Za jezičnu ispravnost teksta odgovorni su autori sažetaka ako se drugačije ne dogovori s urednikom.

Every year, a limited number of supplements with abstracts of presentations held at professional or scientific meetings are published in the professional journal of the Croatian Medical Association, "Liječnički vjesnik". Generally, this includes a maximum of 6 supplements per year (in addition to the supplement of the Student Section of the Croatian Medical Association), regardless of whether the supplement is in printed or electronic form. Only abstracts written in accordance with the rules of the "Liječnički vjesnik" journal shall be published in the supplements.
All parties interested in publishing a supplement in the "Liječnički vjesnik" journal (professional societies of the Croatian Medical Association, organizers of professional/scientific meetings) should express their interest in publishing a supplement at least 6 months before the desired date. The final decision on whether a supplement will be published is made by the Editorial Board of the "Liječnički vjesnik" journal. The quality of supplements is assessed by the Editor for Supplements who is also a member of the Editorial Board of the "Liječnički vjesnik" journal. The costs of supplement publishing shall be covered by the organizer of the meeting at which the abstracts are presented.
The abstract must be written in accordance with the ICMJE Recommendations.
Abstracts written in Croatian or English can be published in the supplement of the "Liječnički vjesnik" journal. The abstract that is to be used in the supplement can contain a maximum of 2700 characters. The abstract must be structured, which means that it must include at least the following subheadings: objective, methods, results, conclusions. A maximum of one table can be attached to the abstract. The summary must not contain any abbreviations or references.
The title of the abstract must be in the same language as the language in which the abstract is written, and the names and surnames of the authors should be listed below the title. Below that part, the institutions where the authors work should be listed, marked with the appropriate number in superscript as indicated next to their surnames, as well as the e-mail addresses of the corresponding authors. The academic titles of the authors shall not be stated.
Below the abstract, authors should list four to six keywords or short terms in Croatian and English to assist in the searching and indexing. Terms from the Medical Subject Headings (MeSH) list should be used for keywords. General, plural and multi-word concepts (e.g. use of "and", "or") should be avoided.
The instructions for writing abstracts are equally valid for writing abstracts in Croatian and English.
Furthermore, the instructions for writing abstracts are equally valid for writing abstracts that will be published in printed and/or electronic form. The authors of the abstracts are responsible for the linguistic correctness of the manuscript, unless otherwise agreed with the Editor.

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



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

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

novo nordisk®

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

Saxenda®
liraglutid

Skraćeni sažetak opisa svojstava lijeka

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

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

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

novo nordisk®

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

Saxenda®
liraglutid

Liječ Vjesn 2024;146:245–263
https://doi.org/10.26800/LV-146-7-8-1

Smjernice | Guidelines

Smjernice za nutritivnu potporu kod kroničnih rana*

Guidelines for nutrition support in chronic wounds

Miljenko Kovačević[1,13,16]✉, Pave Gospodnetić[2,16], Darija Vranešić Bender[3,14,17,21], Sanja Radanac[4,16], Aleksandra Munjiza[5], Krešimir Martinac[6,18], Zdravka Poljaković[7,15,19], Ante Kanjer[8,16], Predrag Pavić[9,15,16], Vedran Pažur[10,16], Tajana Pavić[11,15,17,20], Ana Lamza[12,16]

[1] Klinika za kirurgiju, Klinički bolnički centar Rijeka
[2] Odjel za vaskularnu kirurgiju, Služba za kirurgiju, Opća bolnica Zadar
[3] Odjel za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb
[4] Odjel za plastičnu, vaskularnu, opću i dječju kirurgiju, Služba za kirurške djelatnosti, Opća bolnica „Josip Benčević", Slavonski Brod
[5] Klinika za traumatologiju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb
[6] Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovec, Klinička bolnica Merkur, Zagreb
[7] Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Zagreb
[8] Zavod za torakalnu i vaskularnu kirurgiju, Klinički bolnički centar Split
[9] Zavod za vaskularnu kirurgiju, Klinički bolnički centar Zagreb
[10] Zavod za vaskularnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Klinička bolnica Merkur, Zagreb
[11] Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb
[12] Odjel za vaskularnu i plastično-rekonstruktivnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb
[13] Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka
[14] Prehrambeno-biotehnološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[15] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[16] Hrvatsko društvo za vaskularnu kirurgiju Hrvatskoga liječničkog zbora
[17] Hrvatsko društvo za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora
[18] Hrvatsko dijabetološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora
[19] Hrvatsko neurološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora
[20] Hrvatsko društvo za gerontologiju i gerijatriju Hrvatskoga liječničkog zbora
[21] Hrvatsko društvo nutricionista i dijetetičara

Deskriptori
RANE I OZLJEDE – etiologija, liječenje; KRONIČNA BOLEST; CIJELJENJE RANE – fiziologija; NUTRITIVNI STATUS; NUTRITIVNE POTREBE; NURITIVNO LIJEČENJE; DIJABETIČKO STOPALO – liječenje; VARIKOZNI ULKUS – liječenje; DEKUBITALNI ULKUS – liječenje; OPEKLINE – liječenje; NUTRITIVNA POTPORA; MULTIMODALNO LIJEČENJE; MULTIDISCIPLINARNI ZDRAVSTVENI TIM; SMJERNICE

Descriptors
WOUNDS AND INJURIES – etiology, therapy; CHRONIC DISEASE; WOUND HEALING – physiology; NUTRITIONAL STATUS; NUTRITIONAL REQUIREMENTS; NUTRITION THERAPY; DIABETIC FOOT – therapy; VARICOSE ULCER – therapy; PRESSURE UCER – therapy; BURNS – therapy; NUTRITIONAL SUPPORT; COMBINED MODALITY THERAPY; PATIENT CARE TEAM; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC

SAŽETAK. Kroničnim ranama smatraju se rane različitih etiologija koje ne cijele u vremenskom razdoblju od šest do osam tjedana. U bolesnika s kroničnom ranom normalna fiziologija linearnog cijeljenja pretvara se u patološki kronični ciklus „začaranog kruga", bez jasne krajnje točke zatvaranja rane. Proces cijeljenja rane može biti narušen brojnim čimbenicima sistemnog i lokalnog karaktera. Suvremeni pristup bolesniku s kroničnom ranom zahtijeva interdisciplinarni pristup s obzirom na različitu etiologiju nastanka rane. Malnutricija može usporiti cijeljenje rane i povećati opasnost kroničnog tijeka unatoč modernim lokalnim tehnikama. Štoviše, prisutnost upalnog odgovora povezanog s kroničnom ranom povećava gubitak stanične mase tijela i uzrokuje anaboličku rezistenciju. Nutritivni status bolesnika igra ključnu ulogu u cijeljenju rane, a poseban značaj pridaje se adekvatnom unosu energije, proteina, specifičnih esencijalnih i uvjetno esencijalnih nutrijenata te hidraciji bolesnika. Preporučen energijski unos pothranjenih bolesnika u riziku od kroničnih rana i dekubitalnih ulkusa iznosi 30 – 35 kcal/kg/dan, a pritom je preporučeni unos proteina 1,2 – 1,5 g/kg/dan. Te preporuke su okvirne i trebaju se prilagođavati za svakog bolesnika, ovisno o dobi, statusu uhranjenosti, komorbiditetima, stupnju, veličini i broju rana te bubrežnoj funkciji. Prepoznati su i neki specifični nutrijenti koji sudjeluju u procesu cijeljenja rane, poglavito proteini, glutamin, arginin, HMB, cink, selen, bakar, željezo te vitamini A, C i D. Cilj je ovih smjernica prikazati preporučeni algoritam probira i praćenja te uvođenja specifične nutritivne terapije u bolesnika s kroničnim ranama. U smjernicama su dodatno prikazane i specifičnosti nutritivne terapije kod opeklina, kirurških rana, dijabetičkog stopala te osobitosti neuroloških i gerijatrijskih bolesnika.

*** Smjernice Hrvatskog društva za vaskularnu kirurgiju Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga dijabetološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga neurološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za gerontologiju i gerijatriju Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara**

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Miljenko Kovačević, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-8477-8594
Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka, lokalitet Sušak, Tome Strižića 3, 51000 Rijeka,
e-pošta: mkovacevic685@gmail.com

Primljeno 18. kolovoza 2023., prihvaćeno 20. rujna 2023.

SUMMARY. Chronic wounds are wounds of various etiologies that do not heal within a period of 6–8 weeks. In patients with a chronic wound, the normal physiology of linear healing turns into a pathological chronic cycle of "vicious circle", without a clear endpoint of wound closure. The wound healing process can be impaired by numerous factors, both systemic and local. The modern approach to the patient with a chronic wound requires an interdisciplinary approach considering the different etiologies of the wound. Malnutrition can slow wound healing and increase the risk of a chronic course despite modern local techniques. Moreover, the presence of an inflammatory response associated with a chronic wound increases the loss of body cell mass and causes anabolic resistance. The nutritional status of the patient plays a key role in wound healing, and special importance is given to the adequate intake of energy, protein, specific essential and conditionally essential nutrients, and hydration of the patient. The recommended energy intake of malnourished patients at risk of chronic wounds and decubital ulcers is 30–35 kcal/kg/day, while the recommended protein intake is 1.2–1.5 g/kg/day. These recommendations are general and should be adjusted for each patient, depending on age, nutritional status, comorbidities, degree, size and number of wounds and kidney function. Some specific nutrients that participate in the wound healing process have been recognized, especially proteins, glutamine, arginine, HMB, zinc, selenium, copper, iron and vitamins A, C and D. The aim of these guidelines is to present a recommended screening and monitoring algorithm and to introduce a specific nutritional therapy in patients with chronic wounds. The guidelines also show the specifics of nutritional therapy for burns, surgical wounds, diabetic foot, and special approach to neurological and geriatric patients.

Rana predstavlja anatomski i funkcionalni prekid kontinuiteta tkiva, odnosno poremećaj normalne strukture i funkcije epidermisa i povezanih temeljnih tkiva. Rane mogu biti uzrokovane različitim mehanizmima, a dijelimo ih na akutne i kronične. Akutne rane su kirurške i traumatološke (uključuju ogrebotine, ubode, ozljede od drobljenja i nagnječenja, toplinske ozljede, ustrijelne i prostrijelne rane, ugrize životinja i druge). Bilo koji mehanizam koji smanjuje protok krvi u koži tijekom duljeg razdoblja ima potencijal uzrokovati „ishemijski slom". Perfuzija kože može biti narušena zbog kronične (proksimalne) arterijske opstrukcije (npr. bolest perifernih arterija), kompresije vaskulature (npr. hematom, tlačni natisak/dekubitus) ili mikrovaskularne okluzije i tromboze (npr. vaskulitis, kristali kolesterola).

Ne postoji jasno određeni vremenski okvir koji jasno razlikuje akutnu od kronične rane, ali dogovorno se uzima da je rana koja ne cijeli šest do osam tjedana kronična rana. Kronične rane općenito su povezane s fiziološkim smetnjama koje narušavaju proces cijeljenja rana.

Sistemski pregled i metaanaliza iz 2019. godine pokazali su da prevalencija rana miješane etiologije u općoj populaciji iznosi 2,21 na 1000 stanovnika.[1] Velik dio kroničnih rana nastaje uslijed vaskularnih komplikacija, a podatci govore da npr. 57 – 80% vrijedova na nogama nastaje uslijed venske insuficijencije, 10 – 25% uslijed ateroskleroze, 5 – 12% uslijed dijabetičke angiopatije.[2] Ako se svjetski podatci primijene na Hrvatsku, pretpostavlja se da u Hrvatskoj ima oko 80.000 bolesnika s kroničnom ranom, od čega oko 80% otpada na potkoljenični vrijed, oko 3% na dekubituse, oko 5% na dijabetičko stopalo, a preostalo se odnosi na ostale vrste kroničnih rana.

Vrsta, površina i dubina rane čimbenici su koji imaju značajne utjecaje na stanična i molekularna zbivanja koja nastaju uslijed ozljede. Nakon što je postignuta hemostaza, akutne rane koje normalno cijele na uredan i učinkovit način karakteriziraju četiri različite, ali preklapajuće faze: hemostaza, upala, proliferacija (epitelizacija, fibroplazija) i sazrijevanje.[3] Akutne rane obilježene su linearnom progresijom spomenutih koraka, dok u kroničnih rana ta progresija nije sinkrona te neka područja rana mogu biti istodobno u različitim fazama cijeljenja.[4] Kronične rane ostaju „zarobljene" u jednoj od faza zacjeljivanja rana, obično u upalnom stadiju, i ne napreduju dalje osim ako se ne riješi etiologija uzroka nastanka rane.

Mnoga stanja i bolesti mijenjaju proces cijeljenja rana, od kojih su najčešće bolesti perifernih arterija, šećerna bolest i kronična venska bolest. Upalne bolesti arterija različite veličine (vaskulitisi) također su povezane s razvojem vrijedova na koži i slabim cijeljenjem rana zbog vaskularne insuficijencije (bilo arterijske ili venske). Ostali čimbenici koji doprinose nastanku kroničnih rana uključuju infekciju, pušenje, starenje, pothranjenost, imobilizaciju, imunosupresivnu terapiju, kemoterapiju i terapiju zračenjem.

Zbrinjavanje kroničnih rana predstavlja velik trošak za zdravstvene sustave diljem svijeta. Unatoč napretku tehnologije i širokom dijapazonu terapija za kronične rane, rane koje ne cijele i dalje predstavljaju golem izazov za specijaliste različitih disciplina.[4] Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) prepoznala je postojanje potrebe za interdisciplinarnim pristupom u suočavanju s ovim globalnim izazovom.[5]

Multidisciplinarni pristup ovome problemu pridonosi uspješnosti liječenja i boljim kliničkim ishodima. U proces liječenja osim vaskularnih kirurga trebaju biti uključeni i specijalisti različitih područja kliničke medicine, gerijatri, liječnici obiteljske medicine, klinički nutricionisti, medicinske sestre, a od presudne je važnosti i edukacija članova obitelji i samog bolesnika.

Stoga je stvaranje jasnih algoritama i čvrstih mreža stručnjaka nezaobilazan dio održivog razvoja suvremene skrbi o bolesnicima s kroničnim ranama.

Nutritivni status igra ključnu ulogu u cijeljenju rane, a poseban značaj pridaje se adekvatnom unosu energije, proteina, specifičnih esencijalnih i uvjetno esencijalnih nutrijenata te hidraciji bolesnika. Kliničko iskustvo i znanstveni dokazi ukazuju da cijeljenje kroničnih rana može biti pospješeno primjenom pripravaka koji sadrže visok udio proteina, specifičnih aminokiselina i njihovih metabolita (glutamin, arginin i beta-hidroksi-beta-metil butirat [HMB]) i mikronutrijenata uključenih u proces cijeljenja rane (cink, karotenoidi, vitamini A, C i E). Za učinak ovih nutrijenata ključna je lokalna cirkulacija u području rane, što određuje učinkovit prijenos nutrijenata i lokalni metabolizam te uklanjanje toksičnih staničnih metabolita. Osim saniranja deficita nutrijenata vrlo je važno adekvatno pozicioniranje bolesnika kako bi se omogućila adekvatna cirkulacija u tkivu zahvaćenom dekubitusom ili kroničnom ranom te kako bi se smanjilo daljnje oštećenje tkiva.

Metode i ciljevi rada

Ovaj rad predstavlja kliničke smjernice za nutritivnu potporu u bolesnika s kroničnim ranama nastale zajedničkim radom članova Hrvatskog društva za vaskularnu kirurgiju Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga dijabetološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga neurološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za gerontologiju i gerijatriju Hrvatskoga liječničkog zbora te Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara. Radna skupina koju su činili opći internisti, vaskularni kirurzi, gastroenterolozi, neurolozi, gerijatri, dijabetolozi te klinički nutricionist, posebno upućeni u liječenje bolesnika s kroničnim ranama, izradila je ove kliničke smjernice za nutritivnu potporu bolesnika s kroničnim ranama. Izrada smjernica temeljena je na dokazima iz relevantne medicinske literature te kliničkim iskustvima članova radne skupine. Svjesni nužnosti definiranja kliničkih smjernica za nutritivnu potporu bolesnika s kroničnim ranama, osnovali smo radnu skupinu i uz pomoć ranije navedenih stručnih društava organizirali izradu smjernica. Smjernice su izrađene da bi upozorile na specifičnosti dijagnostičkog postupka, praćenja i nutritivne skrbi bolesnika s kroničnim ranama.

Radna verzija smjernica prikazana je 6. lipnja 2022. u Zagrebu. Konačni tekst revidiran je u ožujku 2023., uz prihvaćanje primjedbi članova radne skupine. U završnoj, otvorenoj stručnoj raspravi koja je održana u Zagrebu 4. travnja 2023. sudjelovali su predstavnici Hrvatskog društva za vaskularnu kirurgiju Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga dijabetološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora, Hr-

Tablica 1. Definicija snage dokaza
Table 1. Definition of the strength of evidence

Oznaka Label	Snaga dokaza The power of evidence
Ia	Dokaz na temelju metaanaliza randomiziranih kliničkih studija / Evidence based on meta-analysis of randomized clinical studies
Ib	Dokaz na temelju barem jedne randomizirane studije / Evidence based on at least one randomized study
IIa	Dokaz na temelju barem jedne dobro dizajnirane kontrolirane studije bez randomizacije / Evidence based on at least one well-designed controlled study without randomization
IIb	Dokaz na temelju barem jedne dobro dizajnirane kvazieksperimentalne studije / Evidence based on at least one well-designed quasi-experimental study
III	Dokaz na temelju dobro dizajnirane neeksperimentalne deskriptivne studije, kao što su komparativne, korelacijske studije ili prikazi slučaja / Evidence based on a well-designed non-experimental descriptive study, such as comparative, correlation, or case reports
IV	Dokaz na temelju izvješća sastanaka eksperata ili na temelju kliničkog iskustva priznatih autoriteta / Evidence based on reports of expert meetings or based on the clinical experience of recognized experts

Tablica 2. Definicija razina dokaza
Table 2. Definition of levels of evidence

Oznaka Label	Razina dokaza Level of evidence
A	Zahtijeva barem jednu randomiziranu kontroliranu studiju kao dio literature dobre kvalitete koja obrađuje određeno područje (snaga dokaza Ia, Ib) / It requires at least one randomized controlled study as part of a good quality literature covering a specific area (strength of evidence Ia, Ib)
B	Zahtijeva dobro dizajniranu, ne nužno i randomiziranu studiju iz određenog područja (snaga dokaza IIa, IIb, III) / Requires a well-designed, not necessarily randomized study from a specific area (strength of evidence IIa, IIb, III)
C	Zahtijeva dokaz na temelju izvješća sastanaka eksperata ili na temelju kliničkog iskustva priznatih autoriteta, pokazuje nedostatak izravno primjenjivih kliničkih studija dobre kvalitete (snaga dokaza IV) / It requires evidence based on reports of expert meetings or based on the clinical experience of recognized experts; it shows a lack of directly applicable good quality clinical studies (strength of evidence IV)
GPP	Engl. *good practice points* – preporučena najbolja klinička praksa temeljem iskustva radne skupine / Good practice points, recommended best clinical practice based on working group experience

Tablica 3. Jednadžbe za procjenu energetskih potreba
Table 3. Equations for the calculation of energy requirements

Toronto
EE = –4343 + (10,5 × % BSA kod opeklina / in burns) + (0,23 × CI) + (0,84 × EREE) + (114 × T °C) – (4,5 × dani od ozljede / days after injury)
Harris-Benedict
TEE = EREE × čimbenik aktivnosti /activity factor × čimbenik stresa / stress factor* EREE: Male: = 66,5 + (13,8 × težina / body weight) + (5,0 × visina / body height) – (6,8 × dob / age), Female: = 655,1 + (9,6 × težina / body weight) + (1,8 × visina / body height) – (4,7 × dob / age) *teška operacija / major surgery: 1,0 – 1,2; skeletna trauma / skeletal trauma: 1,2 – 1,5; veće opekline / major burns: 1,4 – 1,8
Mifflin-St Jeor (jednadžba prikladna za pretile osobe / equation appropriate for obese patients)
Men: (10 × težina / weight in kg) + (6,25 × visina / height in cm) – (5 × dob / age in years) + 5 Women: (10 × težina/weight in kg) + (6,25 × visina/height in cm) – (5 × dob / age in years) – 161

EE = potrošnja energije / energy expenditure; CI = kalorijski unos / caloric intake; EREE = estimated resting energy expenditure / procijenjena potrošnja energije u mirovanju (prema Harris-Benedictovoj jednadžbi /according to Harris Benedict equation); EREE = REE procijenjena prema Harris-Benedictu; BSA = tjelesna površina / body surface area; TEE = ukupna energetska potrošnja / total energy expenditure, tijekom prethodnog dana

vatskoga neurološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za gerontologiju i gerijatriju Hrvatskoga liječničkog zbora te Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara. Nakon detaljnog uvida u domaću i inozemnu medicinsku praksu i dostupnu medicinsku literaturu koja je analizirana u pripremi sastanka, na temelju relevantnih medicinskih dokaza iz baza *Medline*, EMBASE i *Cochrane Library* te u prvom redu randomiziranih dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja, odlučeno je da se izrade kliničke smjernice koje predstavljamo u ovome tekstu. Zaključci su prikazani u skladu s metodologijom GRADE kao snaga dokaza te razina preporuke radne skupine. Definicija snage dokaza (engl. *statement of evidence*) i stupnja preporuke (engl. *grade of recommendation*) koje su se koristile u ovim kliničkim uputama preuzete su iz *US Agency for Health Care Policy and Research* i prikazane su u tablicama 1 i 2, a pridružena im je i kategorija GPP (engl. *good practice points*), odnosno preporučena najbolja klinička praksa temeljem iskustva radne skupine. Smjernice su kreirane i stupnjevane u četiri razine (A/B/0/GPP) te su prikazane u tablici 4 kao zaključci smjernica. Nisu sve smjernice isključivo temeljene na kliničkim dokazima, nego su nastale kao rezultat procesa konsenzusa autora ovih smjernica. Također, snaga preporuke izražena je kao postotak slaganja autora u procesu konsenzusa koji je činio sastavni dio rada na smjernicama.

Vrste rana

Rane se općenito klasificiraju kao akutne ili kronične.

Akutne rane obično imaju lako prepoznatljiv mehanizam ozljede koji dovodi do poremećaja integriteta kože kao posljedica nekog oblika traume. Akutni traumatski poremećaj kože može biti posljedica tupih ili prodornih mehanizama različitih veličina, dubina i lokalizacija. Upravo zbog tih različitih mehanizama potreban je individualan pristup i njega svake rane.

Kirurške rane su kontrolirani oblik akutne rane koja nastaje u operacijskoj sali. Dijele se u četiri kategorije prema stupnju mikrobne kontaminacije. Četiri su kategorije: 1) čiste, 2) čisto kontaminirane, 3) kontaminirane i 4) prljave. Većina čistih i čisto kontaminiranih rana po završetku operacije se primarno zatvara, dok se kontaminirane i prljave rane uglavnom ostavljaju otvorene i zahtijevaju posebnu brigu.

Kronične rane utječu na znatan dio stanovništva i doprinose značajnom ekonomskom opterećenju zdravstvenih sustava. Kronične rane mogu se razviti tijekom vremena od akutnih traumatskih ili kirurških rana ili mogu biti posljedica „razgradnje“ prethodno intaktne kože.

Bolesnici s oslabljenim osjećajem boli (neuropatijama) skloni su pojavi rana, a zbog ponavljajućih ozljeda koje prolaze nezapaženo ako se ozlijeđeno područje ne pregledava rutinski (potrebni su i svakodnevni samopregledi).[6] To se odnosi na bolesnike sa šećernom bolesti i bolesti perifernih arterija te bolesnike s neurološkim ozljedama koji su imobilizirani i izloženi riziku od ozljeda uzrokovanih natiskom. Iako ne postoji specifičan vremenski okvir koji jasno razlikuje akutnu od kronične rane, kronične rane općenito su povezane s fiziološkim oštećenjima koja usporavaju ili sprječavaju cijeljenje rana. Primjerice, za dijabetičko stopalo vrijedi sljedeće pravilo: ako rana ne cijeli predviđenom dinamikom: 15-postotno smanjenje površine tjedno ili 50-postotno smanjenje površine mjesečno, smatra se kroničnom ranom.[7] Radi jednostavnije klasifikacije rana na akutne i kronične, ranu ćemo proglasiti kroničnom ako ne cijeli u vremenskom razdoblju od šest do osam tjedana.

Tablica 4. Zaključci Smjernica za nutritivnu potporu kod kroničnih rana
Table 4. Conclusions of the Guidelines for nutritional support in chronic wounds

Zaključci Smjernica za nutritivnu potporu kod kroničnih rana / Conclusions of the Guidelines for nutritional support in chronic wounds	Razina dokaza / Level of evidence	Snaga preporuke / Strength of recommendation
Pothranjeni, slabo pokretni i gerijatrijski bolesnici u značajnom su riziku od nastanka i otežanog cijeljenja kroničnih rana. / Malnourished, immobile and geriatric patients are at significant risk of developing and impaired healing of chronic wounds.	A	100%
Probir nutritivnog rizika u bolesnika s kroničnim ranama potrebno je provoditi od prvog susreta s bolesnikom te periodično ponavljati probir istodobno s praćenjem osobitosti rane. / Nutritional risk screening in patients with chronic wounds should be carried out from the first meeting with the patient, and the screening should be repeated periodically at the same time as monitoring of the wound.	B	100%
Bolesnicima koji su u riziku nastanka ili kod kojih su se već razvile kronične rane, potrebna je adekvatna hidracija, dovoljan unos energije te dovoljan unos proteina, sukladno individualnim potrebama. Preporučuje se kreiranje individualnog nutritivnog plana za bolesnike s kroničnim ranama s malnutricijom ili koji su u riziku razvoja malnutricije. / Patients who are at risk of developing or who have already developed chronic wounds need adequate hydration, sufficient energy intake and sufficient protein intake, according to individual needs. It is recommended to create an individual nutritional plan for patients with chronic wounds with malnutrition or who are at risk of developing malnutrition.	GPP	100%
Potrebno je optimizirati unos energije koji se za većinu bolesnika s kroničnim ranama kreće između 30 i 35 kcal/kg tjelesne mase dnevno. Prilikom preciznog određivanja preporučenog energijskog unosa u obzir treba uzeti trenutni nutritivni status te kliničke osobitosti bolesnika. / It is necessary to optimize energy intake, which for most patients with chronic wounds is between 30 and 35 kcal/kg of body weight per day. When precisely determining the recommended energy intake, the current nutritional status and clinical characteristics of the patient should be taken into account.	B	100%
Za većinu bolesnika s kroničnim ranama, potrebe za proteinima kreću se od 1,2 – 1,5 g proteina/kg tjelesne mase na dan. Potrebe mogu biti i veće u bolesnika s IV. stadijem dekubitalnih ulkusa te kod opsežnih opeklina. Prilikom definiranja dnevne potrebe za proteinima u obzir treba uzeti funkciju bubrega i jetre. / For most patients with chronic wounds, protein requirements range from 1.2 – 1.5 g protein/kg body weight per day. The needs may be higher in patients with stage IV pressure ulcers and in patients with extensive burns. When defining the daily need for proteins, kidney and liver function should be monitored.	B	90%
Određeni mikronutrijenti i aminokiseline potrebni su u povećanim količinama tijekom cijeljenja kronične rane, a posebno je važna opskrba glutaminom, argininom, beta-hidroksi-beta-metilbutiratom (HMB), vitaminima C i D te cinkom. / Certain micronutrients and amino acids are needed in increased amounts during chronic wound healing, and the supply of glutamine, arginine, beta hydroxy beta methyl butyrate (HMB), vitamins C and D, and zinc is especially important.	C	100%
Potrebe za ključnim nutrijentima poput proteina, specifičnih aminokiselina i mikronutrijenata povećane su i kod bolesnika s kroničnim ranama koji nisu izloženi riziku malnutricije te im je potrebno osigurati dodatni unos. / The need for key nutrients such as protein, specific amino acids and micronutrients is increased even in patients with chronic wounds who are not at risk of malnutrition that need to be provided with additional intake.	GPP	100%
U bolesnika s dijabetičkim stopalom prehranu je potrebno optimizirati kako bi se održala optimalna regulacija glikemije i istodobno podmiriti dodatne potrebe za proteinima, specifičnim aminokiselinama (arginin, glutamin, HMB) te mikronutrijentima. / In patients with diabetic foot, it is necessary to optimize the diet in order to maintain optimal regulation of glycemia and at the same time meet additional needs for proteins, specific amino acids (arginine, glutamine, HMB) and micronutrients.	GPP	100%
Za bolesnike s opeklinama nutritivnu terapiju treba prilagoditi ovisno o opečenoj površini tijela i kliničkoj slici. Potrebe za energijom preporučuje se izračunati korištenjem jednadžbe Toronto, a potrebe za proteinima obično se kreću u rasponu od 1,5 – 2 g/kg TM, a preporučuje se i dodatna primjena glutamina. Najveći su nedostatci bakra, željeza, selena, cinka, magnezija i fosfora, no povećane su potrebe i za vitaminima skupine B te vitaminima A, D, E i K. / For patients with burns, nutritional therapy should be adjusted depending on the burned surface of the body and the clinical picture. Energy requirements are recommended to be calculated using the Toronto equation, protein requirements are usually in the range of 1.5 – 2 g/kg BW, and additional glutamine administration is recommended. The most severe deficiencies are copper, iron, selenium, zinc, magnesium and phosphorus, and the need for vitamins of the B group and vitamins A, D, E and K is also increased.	B	90%
Specifična nutritivna potpora može utjecati na smanjenje ukupnih troškova, smanjujući potrošnju obloga za rane i drugih pomagala. / Specific nutritional support can influence overall cost reduction, reducing the usage of wound dressings and other aids.	A	100%
U procesu liječenja bolesnika s kroničnim ranama treba primijeniti multidisciplinarni pristup u koji su uključeni vaskularni kirurzi te specijalisti različitih područja kliničke medicine, gerijatri, liječnici obiteljske medicine, klinički nutricionisti, medicinske sestre, fizioterapeuti, a od presudne je važnosti i edukacija članova obitelji i samog bolesnika. / In the process of treating patients with chronic wounds, a multidisciplinary approach should be applied, which includes vascular surgeons and specialists in various fields of clinical medicine, geriatricians, family medicine doctors, clinical nutritionists, nurses, physiotherapists, and the education of family members and the patient himself.	GPP	100%

Procesi cijeljenja rane

Cijeljenje rana javlja se kao stanični odgovor na ozljedu tkiva i uključuje aktivaciju keratinocita, fibroblasta, endotelnih stanica, makrofaga i trombocita. Proces uključuje organiziranu migraciju stanica i regrutiranje endotelnih stanica za angiogenezu. Mnogi faktori rasta i citokini koje oslobađaju ove vrste stanica koordiniraju i potiču cijeljenje. Nakon što se postigne hemostaza, akutne rane normalno cijele na uredan i učinkovit način karakteriziran preklapanjem četiri faze, a to su faza hemostaze, upalna faza (faza epitelizacije, fibroplazije), proliferacijska faza i faza sazrijevanja.[8–10]

Akutne rane prelaze kroz faze cijeljenja rana linearno, s jasnim početkom i krajem. Na primjer, obnova integriteta kože nakon razvoja akutne kirurške rane kod normalnih osoba obično je završena u roku od dva do četiri tjedna. Međutim, nakon početnoga uspješnog kirurškog zatvaranja kože, rana može dehiscirati (rastvoriti se) zbog tehničke greške, infekcije ili prisutnosti stranog materijala. Kronične rane „zaglave“ u jednoj od faza cijeljenja rana, obično u upalnom stadiju, i ne napreduju dalje. U takvim situacijama normalna fiziologija linearnog cijeljenja pretvara se u patološki kronični ciklus „začaranog kruga“, bez jasne krajnje točke zatvaranja rane.[11]

Faze cijeljenja rane

Hemostaza. Odmah nakon ozljede kože, male žile unutar rane sužavaju se da bi se osigurala hemostaza 5 do 10 minuta. Trombociti se skupljaju u oštećenim žilama, pokreću kaskadu zgrušavanja i oslobađaju bitne faktore rasta i citokine koji su važni za pokretanje i zadržavanje procesa cijeljenja rane (npr. PDGF, TGF-beta). Nastala fibrinska mreža stabilizira ranu i osigurava privremeni kalup/skelu.

Žile većeg promjera mogu zahtijevati pritisak, podvezivanje, aplikaciju lokalnih hemostatika, elektrokauterizaciju ili druge hemostatske strategije radi zaustavljanja krvarenja.

Upalna faza cijeljenja ponekad se naziva „faza zaostajanja“, jer se puna čvrstoća rane ne vraća odmah. Upalna faza obično se završava u roku od tri dana, osim u prisutnosti infekcije ili drugih čimbenika povezanih s otežanim cijeljenjem rana.

Ključne komponente ove faze jesu povećana propusnost krvnih žila i stanična aktivacija. Tim procesima doprinosi više događaja, uključujući sljedeće:

- mononuklearni leukociti se nakupljaju i transformiraju u makrofage[12]; sazrijevanje monocita iz krvi u makrofage najavljuje nekoliko događaja, uključujući izlučivanje vimentina (glavni sastojak kostura mezenhimalnih stanica), koji je strukturni protein;[13]
- mastocitne stanice se degranuliraju oslobađajući histamin i druge posrednike vazodilatacije i stanične migracije;
- oslobađanje vazoaktivnih tvari iz stromalnih mastocita čini male krvne žile propusnima za molekularne i stanične posrednike upalnog odgovora, rezultirajući nakupljanjem plazme i staničnih elemenata, a to se klinički manifestira kao edem ili oteklina;
- kemotaksija rezultira migracijom i nakupljanjem polimorfonuklearnih leukocita koji probavljaju bakterije, debris i nekrotično tkivo s lizosomskim enzimima.

Kronične rane najčešće ostanu „zarobljene“ u ovom ciklusu procesa cijeljenja. Prisutnost nekrotičnog tkiva, stranog materijala i bakterija rezultira abnormalnom proizvodnjom matriks metaloproteaza (MMPs), koje mijenjaju ravnotežu upale i narušavaju funkciju gore opisanih citokina.

Proliferacijska faza (epitelizacija i fibroplazija)

Epitelizacija. Epitelizacija se odnosi na proliferaciju bazalnih stanica i migraciju epitelnih stanica koje se javljaju u fibrinskom skeletu unutar ugruška.[14] Proliferacija se nastavlja sve dok pojedine stanice ne budu okružene stanicama sličnog tipa. U čistoj kirurškoj rani epitelne stanice migriraju prema dolje kako bi se susrele duboko u dermisu. Migracija prestaje kada se ovaj sloj obnovi. Nakon operacije, ovaj proces je obično završen u roku od 48 sati. Površinski sloj epitela stvara barijeru bakterijama i drugim egzogenim faktorima da djeluju na ranu. Međutim, vrlo je tanak, lako se ozljedi i posjeduje malo vlačne snage. Proces epitelizacije fiziološki je izazov u ranama koje nisu primarno zatvorene ili zahtijevaju sekundarno cijeljenje. U tim ranama povećava se fizička udaljenost epitelne migracije po dužini, širini i dubini rane. Taj se proces može dodatno narušiti prisutnošću biofilma i mrtvih stanica na rubu ili dnu rane. Biofilm je izvanstanični matriks koji proizvode bakterije koje se nepovratno vežu za dno rane, potičući upalu i narušavajući epitelizaciju. Epitelne stanice na rubu rane također mogu ostariti ili postati mitotički neaktivne i ne mogu izvršiti replikaciju DNA potrebnu za proces proliferacije.[15]

Fibroplazija. Tijekom faze fibroplazije dolazi do proliferacije fibroblasta i proizvodnje kolagena. Fibroblasti nastaju transformacijom iz lokalnih mezenhimalnih stanica i obično su prisutni u rani unutar 24 sata od ozljede i prevladavaju do desetog dana. Oni se pričvršćuju na fibrinsku matricu ugruška, razmnožavaju se i proizvode glikoprotein i mukopolisaharide, koji čine ekstracelularni matriks. Osim toga, fibroblasti proizvode kontraktilne proteine, određene miofibroblaste, koji imaju karakteristike glatkih mišićnih stanica s mogućnošću kontrakcija i prisutni su u rani do petog dana. Retrakcija rubova rane zajedno ovisi o po-

kretljivosti tkiva. Miofibroblastične stanice odumiru apoptozom kako se stvara ožiljno tkivo. Fibroblasti također sintetiziraju kolagen, primarni strukturni protein tijela. Proizvodnja kolagena počinje drugoga postoperativnog dana, kada se izlučuje kao amorfni gel bez snage. Maksimalna proizvodnja kolagena počinje tek petoga dana i traje najmanje šest tjedana.[16] Razvoj matriksa kolagena stimulira angiogenezu. Granulacijsko tkivo koje nastaje rezultat je kombinirane proizvodnje kolagena i rasta kapilara. U patološkoj fibrozi miofibroblasti ne idu u apoptozu i odgovorni su za fibrozu povećanom sintezom matriksa i kontrakcijom rana. Bujni ožiljci mogu ometati normalnu funkciju organa ili, u slučaju kože, dovesti do nastanka keloida.[17]

Sazrijevanje (maturacija). Ključni elementi faze sazrijevanja uključuju unakrsno povezivanje i pregradnju kolagena, kontrakciju rane i repigmentaciju. Vlačna čvrstoća bilo koje rane izravno je proporcionalna količini prisutnog kolagena.[18] Iako su identificirane brojne vrste kolagena, tipovi I i III prevladavaju u koži i aponeuretskim slojevima. U početku, trostruka zavojnica (tropokolagen) nastaje s tri proteinska lanca; dva su identični alfa-1 proteinski lanci, a treći je alfa-2 protein. Snopovi tropokolagena kombiniraju se u kolagen. Kako se neorganizirani kolagen razgrađuje i reformira, formiraju se kovalentne križne veze koje pojačavaju vlačnu čvrstoću. Maksimalna čvrstoća zaliječene rane ovisi o međusobnom povezivanju kolagenskih podjedinica. Oko 80% izvorne čvrstoće tkiva dobiva se šest tjedana nakon nastanka rane (ako ona cijeli primarno), ali promjer i morfologija kolagenskih vlakana nema izgled normalne kože do otprilike 180. dana.[19] Rane polako nastavljaju jačati, ali nikada neće postići 100% svoje prethodne snage. Kvaliteta novonastalog tkiva koja se postiže također ovisi o težini traume tkiva i prisutnosti čimbenika koji mogu odgoditi cijeljenje ili smanjiti vlačnu čvrstoću konačnog ožiljka. Za kirurške rane može pridonijeti i materijal za šivanje koji se koristi u popravku. Odmor i imobilizacija važni su tijekom neposrednoga postoperativnog razdoblja za uspješno zacjeljivanje. Međutim, određena tjelesna aktivnost neophodna je tijekom faze sazrijevanja jer svjetlosna napetost povećava vlačnu čvrstoću pregradnjom, što se može nastaviti godinama.

Oslabljeno cijeljenje rana

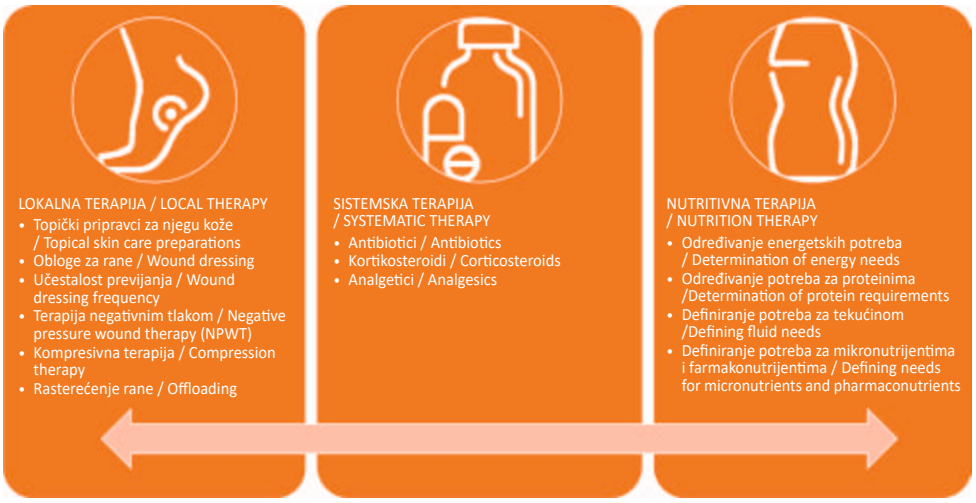
Proces cijeljenja rane može biti narušen brojnim čimbenicima sistemnog i lokalnog karaktera. Lokalna ishemija tkiva i neuropatija mogu narušiti kemotaksiju tijekom hemostaze i upalnih stadija. Nekroza tkiva i infekcija mijenjaju ravnotežu upale i natječu se za kisik. Nekontrolirani edem i nestabilnost rana ometaju aktivnost miofibroblasta i taloženje kolagena te međusobno povezivanje. Permanentno povećana proteoliza tipična je za kronične rane. Većina proteaza (poglavito elastaza) otpušta se iz neutrofila, a to smanjuje prepoznavanje i uklanjanje stanica od strane makrofaga te promovira nekrozu.[20]

Nadalje, malnutricija može usporiti cijeljenje rane i povećati opasnost kroničnog tijeka unatoč modernim lokalnim tehnikama.[21] Štoviše, prisutnost upalnog odgovora povezanog s kroničnom ranom povećava gubitak stanične mase tijela i uzrokuje anaboličku rezistenciju.[20]

Multimodalni pristup cijeljenju kroničnih rana i važnost multidisciplinarnog tima

Suvremeni pristup bolesniku s kroničnom ranom zahtijeva interdisciplinarni pristup s obzirom na različitu etiologiju nastanka rane.[22] Upravo je najvažnije na početku liječenja postaviti ispravnu etiološku dijagnozu nastanka ulkusa (vrijeda) te na osnovi toga izraditi plan liječenja.[23] Ulkus na dijabetičkom stopalu predstavlja možda najveći izazov u liječenju jer se radi o komplikaciji dugogodišnje šećerne bolesti s često pridruženim komplikacijama na drugim organima te komorbiditetima poput hipertenzije, kardiopatije, bubrežnog zatajenja, pretilosti, itd. Tlačni vrijed nalazimo kod bolesnika opterećenih brojnim komorbiditetima kojima je potrebna svakodnevna medicinska skrb te pomoć drugih u obavljanju svakodnevnih životnih funkcija poput higijene i hranjenja. Venski ulkus ograničava bolesnika u svakodnevnom životu zbog bolova i sekrecije iz ulkusa koja često može biti neugodnog mirisa te utječe na svakodnevni društveni život pojedinca. Arterijski ulkus predstavlja zadnju fazu najčešće nedijagnosticirane periferne arterijske bolesti donjih ekstremiteta koja je posljedica ateroskleroze kojom su zahvaćeni i ostali organi: srce, bubrezi, karotidne arterije i mezenterijalni krvotok. Sve više imamo i bolesnika s atipičnim ulkusima koje je posebno teško dijagnosticirati i liječiti. Upravo zbog ovakve kompleksnosti etiologije potrebna je suradnja različitih specijalista u postavljanju dijagnoze, određivanju plana liječenja i njegovog izvršenja. Liječenje je često dugotrajno te je stoga od izuzetne važnosti u proces liječenja uključiti i samog bolesnika. Plan liječenja mora biti izrađen u suradnji s bolesnikom, mora biti individualiziran i realan. Danas stoga govorimo o liječenju usmjerenom bolesniku, odnosno osobi (engl. *person centered care*) kojemu je glavni cilj poboljšanje kvalitete života, svakodnevice, a ne primarno cijeljenje ulkusa.[24]

S obzirom na prevalenciju kroničnih rana i raznovrsnu etiologiju danas su dostupne različite metode liječenja, a svakodnevno se razvijaju i nove tehnologije. U liječenju koristimo lokalnu i sistemsku terapiju. Ispravnom kombinacijom različitih modaliteta liječenja pružit će se optimalna skrb svakom pojedinom bolesniku. Stoga danas govorimo o multimodalnom



Slika 1. Načelni prikaz multimodalnog pristupa liječenju kroničnih rana

Figure 1. Presentation of a multimodal approach to the treatment of chronic wounds

liječenju bolesnika s kroničnom ranom (slika 1). Standard u lokalnom liječenju je dobar debridman rane te primjena biookluzivnih obloga, kompresivna terapija kod venskog ulkusa, terapija negativnim tlakom (tlačni vrijed, dijabetičko stopalo, itd.) te rasterećenje (engl. *offloading*) kod dijabetičkog stopala.[25,26,27] Hiperbarična oksigenoterapija (HBOT) posljednjih desetljeća postala je standard u liječenju kroničnih rana. Zadnjih godina svjedočimo naglom razvoju novih tehnologija u dijagnostici i liječenju kroničnih rana. Upotreba uređaja koji emitiraju svjetlost različitih valnih duljina (ultraljubičasto, infracrveno itd.), ultrazvuka, magnetske terapije, lasera, hladne atmosferske plazme itd. pokazuju obećavajuće rezultate u liječenju, ali zbog cijene još uvijek nisu ušli u rutinsku primjenu. Za ubrzano cijeljenje danas na raspolaganju imamo acelularne matrikse koji se sastoje od različite kombinacije kolagena i elastina. Faktori rasta PRP (engl. *platelet-rich plasma*) i PRF (engl. *platelet-rich fibrin*) lokalno aplicirani ubrzavaju cijeljenje ulkusa.[28] U sistemskom liječenju koristimo antibiotike, kortikosteroide, antikoagulanse, statine, antihipertenzive, antidijabetike itd. U procesu cijeljenja kroničnih rana organizam zahtijeva određenu količinu makronutrijenata i mikronutrijenata. Danas na raspolaganju imamo gotove formule s optimalnim sadržajem ključnih nutrijenata u vidu enteralnih pripravaka. Kombinacija optimalne lokalne i sistemske terapije prilagođena individualnim potrebama svakog pojedinog bolesnika osigurat će multimodalno liječenje kojim ćemo postići najučinkovitije rezultate.

Procjena i praćenje nutritivnog statusa i osobitosti rane

Malnutricija je učestali čimbenik rizika koji doprinosi otežanom cijeljenju rana.[29] Stoga je iznimno važno prilikom prvog pregleda bolesnika s kroničnom ranom provesti probir nutritivnog rizika te pratiti nutritivni status i osobitosti rane u kontinuiranim vremenskim razmacima (slika 2). Prevencija i terapija malnutricije čine bitan dio terapije kroničnih rana.[30]

Prilikom pristupanja procjeni nutritivnog statusa bolesnika prvotno se provodi kratki probir uz pomoć neke od validiranih metoda, a potom se kod bolesnika kod kojih je prepoznat nutritivni rizik provodi sveobuhvatna opsežna procjena nutritivnog statusa. Najčešće korištena metoda za probir nutritivnog rizika u kliničkoj praksi je NRS-2002 (engl. *Nutrition Risk Screening-2002*)[31], a kod bolesnika starije dobi učestalo se koristi i MNA (engl. *Mini Nutritional Assessment*)[30]. U bolesnika s ranama prilikom procjene nutritivnog statusa potrebno je uzeti u obzir i dob, funkcionalni kapacitet, sastav tijela i postojanje rizika sarkopenije te komorbiditete i način života. Istodobno, potrebno je pratiti osobitosti rane (lokalizaciju, veličinu, dubinu, tip tkiva i vrijeme razvoja).[32]

Metode za procjenu pojedinih sastavnica nutritivnog statusa dijele se na dijetetičke, antropometrijske i biokemijske metode te klinički pregled. Svrha je probira otkriti postoji li rizik od malnutricije kao takve i povezane sa samom bolešću, a potom, ako je potrebno, uključiti specifičnu nutritivnu potporu. Ishod je nutritivne potpore prevencija i poboljšanje gubitka mentalne ili tjelesne funkcije, smanjenje broja komplikacija vezanih uz bolest ili njezino liječenje, skraćeno vrijeme liječenja i oporavka te smanjenje troškova liječenja.[33]

Treba naglasiti da se u bolesnika s kroničnim ranama često povećavaju potrebe za energijom, proteinima i brojnim mikronutijentima, a neke aminokiseline i njihovi metaboliti postaju uvjetno esencijalni. Stoga dodatna primjena ciljanih nutrijenata ima terapijsku korist i kod bolesnika koji nisu pothranjeni i ne prezen-

tiraju se s klasičnom malnutricijom.[29] Nedavno objavljena studija Rennera i suradnika[34] usporedila je skupine bolesnika s kroničnim venskim ulkusima nogu i bolesnika s akutnim kirurškim ranama koristeći alate za nutritivni probir NRS-2002, MNA te odabrane laboratorijske parametre. Bolesnici s venskim ulkusima imali su značajno veći indeks tjelesne mase, učestaliju hiperhomocisteinemiju i snižene vrijednosti vitamina B6, folne kiseline i vitamina C te nedostatak vitamina D. Mobilnost skupine bolesnika s venskim ulkusima bila je značajno lošija te su češće bilježili hipoalbuminemiju.[34] I u metaanalizi Barbera i suradnika zaključeno je kako su bolesnici s venskim ulkusima češće pretili ili imaju prekomjernu tjelesnu masu, no istodobno se prezentiraju s nedostatcima mikronutrijenata.[35] S druge strane, bolesnici s dekubitalnim ulkusima češće bilježe nenamjerni gubitak tjelesne mase i pothranjenost.[36,37]

Uz praćenje nutritivnog statusa, kod bolesnika s kroničnim ranama iznimno je važno istodobno pratiti i dokumentirati osobitosti rane. Parametri koji se najčešće dokumentiraju su[37,38]:

- mjesto, veličina (dužina i širina) i dubina rane;
- rubovi rane (normalni / macerirani / eritematozni / edematozni / topli);
- promjene boje rane (crno-smeđe tvrde eshare – kožure, smeđe-žute mekane naslage – štetne, ružičasta čvrsta zdrava granulacija tkiva);
- eksudat: serozan, sukrvav, gnojan ili kombinacije, obilan, umjeren, slabiji ili odsutnost eksudata;
- rub epitela: ružičasta boja neoepitelizacije, bez epitela.

Kod opisa kronične rane osim lokalizacije i dimenzija same rane (dubina, širina, dužina) potreban je i adekvatan opis rane radi same obrade. Tom prigodom možemo se služiti konceptom T-I-M-E u kliničkoj procjeni rane. TIME je akronim engleskih izvedenica (T = *tissue*; I = *infection*/*inflamation*; M = *moisture*, E = *edge*/*effect*)[39]:

- T = *tissue*: prisutnost devitaliziranog tkiva, granulacije, fibrinske naslage, biofilm, eksponirane tetive/kosti/mišić;
- I = *inflamation*/*infection*: obratiti pozornost unutar rane (gnojna sekrecija, prisustvo fibrina) i na okolnu kožu (crvenilo);
- M = *moisture*: količina sekreta iz rane (velika/srednja/mala/bez sekreta) i postoji li maceracija okolne kože;
- E = *edge of wound*: ima li epitelizacije ili nema.

Prilikom procjene osobitosti rane i određivanja lokalne terapije, uz koncept TIME, kod dekubitalnih ulkusa može se koristiti i alat PUSH koji predstavlja klinički praktičan alat temeljen na dokazima kojima se vrlo lako mogu mjeriti promjene rane. Alat PUSH u obzir uzima veličinu rane, količinu eksudata oslobođenog iz rane i izgled tkiva na mjestu rane te se sukladno procjeni dodjeljuju bodovi. Zbroj bodova može varirati od nula (0) do 17, gdje nula predstavlja zacijeljenu ranu.[40–42]

Nutritivna potpora u bolesnika s kroničnim ranama

Kronične rane kao što su dekubitalni ulkusi, ulkusi kod dijabetičkog stopala, venski ulkusi donjih ekstremiteta te kronične rane drugih etiologija kao i akutne rane uzrokuju promjene različitih metaboličkih procesa, što se u kombinaciji s manjkavom prehranom odražava u slabijoj sposobnosti cijeljenja i slabijem djelovanju imunološkog sustava. Svaka rana je drugačija, primjerice dekubitus je različit od dijabetičkog stopala, opekline ili venskih ulkusa, no nutritivni principi koji se primjenjuju za sve rane su slični.[29] Proces cijeljenja rane ovisi o kompleksnoj kaskadi fizioloških i imunoloških procesa, odgovarajućoj njezi te o dobro dizajniranoj nutritivnoj potpori. Nutritivni status bolesnika igra ključnu ulogu u cijeljenju rane, a poseban značaj pridaje se adekvatnom unosu energije, proteina, specifičnih esencijalnih i uvjetno esencijalnih nutrijenata te hidraciji bolesnika.[33] Iako se medicinskoj nutritivnoj terapiji često ne pridaje potreban značaj, ona igra važnu ulogu u prevenciji i terapiji kroničnih rana. Stoga se nutritivna potpora treba prilagođavati individualno za svakog bolesnika.

Preporučen energijski unos pothranjenih bolesnika u riziku od kroničnih rana i dekubitalnih ulkusa iznosi 30 – 35 kcal/kg/dan, a pritom je preporučeni unos proteina 1,2 – 1,5 g/kg/dan.[33,37] Te preporuke su okvirne i trebaju se prilagođavati za svakog bolesnika, ovisno o dobi, statusu uhranjenosti, komorbiditetima, stupnju, veličini i broju rana te bubrežnoj funkciji. Prepoznati su i neki specifični nutrijenti koji sudjeluju u procesu cijeljenja rane, poglavito proteini, glutamin, arginin, HMB, cink, selen, bakar, željezo te vitamini A, C i D.[29,30]

Potrebe za energijom i proteinima

U razdoblju metaboličkog stresa koji je svojstven za kronične rane, tjelesne zalihe se razgrađuju kako bi se osigurali nutrijenti za obnovu ozlijeđenog tkiva, a primarno se mobiliziraju aminokiseline u udaljenim dijelovima tijela.[43] Unos proteina igra esencijalnu ulogu u svim fazama cijeljenja rane zbog utjecaja na sintezu kolagena, angiogenezu, proliferaciju fibroblasta, imunosnu funkciju i remodeliranje tkiva.[29] Postojanje kronične rane povećava potrebe za proteinima za čak 250% i potrebe za energijom za 50% u svrhu održanja nemasne mase tijela.[44]

Potrošnju energije moguće je izmjeriti korištenjem indirektne kalorimetrije, a u nedostatku aparature najčešće se koristi Harris-Benedictova formula (tablica

3). Kod pretilih osoba koristi se Mifflin-St Jeorova formula, a kod opeklina Toronto formula (tablica 3).

Značajne količine proteina gube se i putem eksudata rane.[45] Gubitak 10% nemasne mase tijela povezan je s oslabljenom imunosnom funkcijom i povećanim rizikom infekcija, gubitak od 20% nemasne mase tijela smanjuje brzinu zatvaranja rane, a gubitak od 30% zaustavlja cijeljenje rane i predstavlja rizik stvaranja novih rana.[46] U trenutku kada je izgubljeno 10% nemasne mase tijela, prioritet opskrbe raspoloživim proteinskim supstratima ima rana. Ako gubitak nemasne mase tijela napreduje, sve se više proteina koristi za obnovu i održanje mišićne mase, pa u trenutku kada je izgubljeno 20% nemasne mase rana i mišićna masa imaju jednaki prioritet. Ako je izgubljeno 30% ili više nemasne mase tijela, cijeljenje rane više nije moguće, štoviše spontano nastaju nove rane.[47]

Adekvatan unos proteina apsolutno je esencijalan za odgovarajuće cijeljenje rane, a tkivne zalihe aminokiselina glutamina i arginina utječu na mehanizme popravka i imunosnu funkciju. Nedostatak proteina u prehrani prolongira upalu i hipermetabolizam, pogoršava fibroplaziju, smanjuje sintezu proteoglikana, pogoršava angiogenezu, smanjuje sintezu i taloženje kolagena, smanjuje vlačnu čvrstoću te dovodi do dehiscencije i lošeg remodeliranja rane, a ujedno i povećava rizik pojave infekcija.[33]

Potrebe za proteinima variraju ovisno o stanju rana i gubicima proteina, a teški dekubitalni ulkus može izazvati dnevni gubitak i do 30 g proteina. Stoga se kod dekubitusa preporuke o unosu proteina prilagođavaju u ovisnosti o stupnju dekubitalnih ulkusa, na sljedeći način[48,36]:

- stupanj I – 1,0 g/kg;
- stupanj II – 1,0 – 1,2 g/kg;
- stupanj III – 1,25 – 1,5 g/kg;
- stupanj IV – 1,5 – 2,0 g/kg*.

Osim ukupne količine proteina, za optimalno cijeljenje rane od koristi može biti i dodatak ciljanih aminokiselina (farmakonutrijenata) u povećanim dozama.

Važnost hidracije

Optimalna hidracija važna je u bolesnika s kroničnim ranama, budući da svaki gubitak integriteta kože rezultira narušavanjem dermalne ravnoteže tekućina.[49] Voda regulira brojne važne tjelesne funkcije poput tjelesne temperature, održava volumen krvi, prenosi nutrijente i otpadne tvari te pospješuje prokrvljenost i integritet kože. Bolesnicima s kroničnim ranama potrebno je osigurati unos vode u količini minimalno 1500 ml/dan ili 30 ml/kg, budući da je dehidracija čimbenik rizika za pojavu kroničnih rana i dekubitalnih ulkusa.[33] Bolesnici s eksudirajućim ranama, mučninom, proljevima, febrilitetom ili pojačanom perspiracijom zahtijevaju dodatne količine tekućine kako bi se nadoknadili gubitci. Potrebno je motriti bolesnike i pratiti znakove dehidracije: promjene tjelesne mase, turgor kože, diurezu te elektrolitski status.[37]

Uloge farmakonutrijenata

Tijekom posljednjih dvadeset godina generirani su iscrpni znanstveni dokazi o biokemijskim i molekularnim učincima niza nutrijenata u procesu cijeljenja kroničnih rana. U studijama su se najčešće koristile različite kombinacije farmakonutijenata (npr. proteini, arginin, glutamin, beta-hidroksi-beta-metilbutirat, cink, vitamin C, vitamin D) koji se mogu davati kao obogaćeni enteralni pripravci ili kao kombinacije farmakonutrijenata u pripravcima hrane za posebne medicinske potrebe.

Također, ispitivane su i monosupstancije i njihov utjecaj na cijeljenje kronične rane, poglavito arginin, glutamin, cink i vitamin C. Novija metaanaliza o primjeni arginina ili glutamina u bolesnika s kroničnim ranama ukazala je na korist primjene tih uvjetno esencijalnih aminokiselina.[50] U metaanalizu su uključene 44 studije provedene na ljudima koje su ukazale na povećano stvaranje hidroksiprolina, povoljan učinak na ravnotežu dušika, smanjenje proupalnih medijatora te duljinu boravka u bolnici.

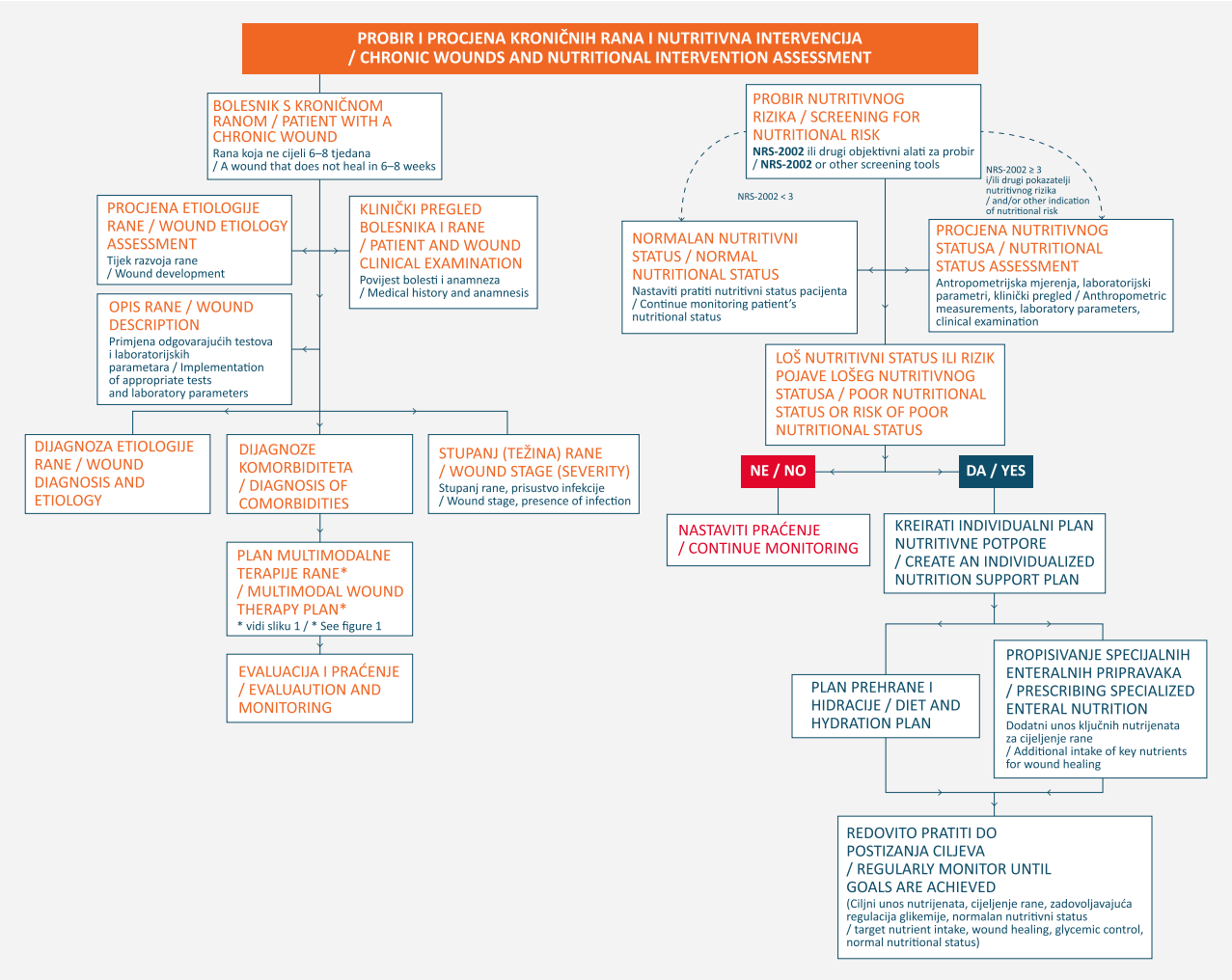
Arginin je uvjetno esencijalna aminokiselina koja se u normalnim uvjetima stvara u tijelu u odgovarajućim količinama, međutim tijekom razdoblja cijeljenja rane potreban je dodatni prehrambeni unos ove aminokiseline. Arginin povećava odlaganje kolagena u ranu i pojačava čvrstoću ožiljka. Također djeluje i timotropno i stimulira T-stanični odgovor. Arginin ima sekretagogni učinak na hipofizu i pankreas, čime djeluje slično kao hormon rasta.

Prepoznate su brojne uloge arginina u procesu cijeljenja rane: poticanje sekrecije anaboličkih hormona – inzulina i hormona rasta, stimulacija odgovora T-limfocita bitnog za cijeljenje rana, služi kao metabolički prekursor dušičnog oksida koji utječe na djelovanje makrofaga pri uništavanju bakterija te se katabolizira do ornitina i konvertira u prolin koji se koristi za sintezu kolagena.[51]

Istraživanja ukazuju da arginin potiče cijeljenje rana, stimulira sintezu i odlaganje kolagena u tkivu, potpomaže sintezu proteina i imunološke funkcije. Doze potrebne za bolesnike s kroničnim ranama kreću se između 7 i 20 g arginina dnevno.[52]

Glutamin je najzastupljenija aminokiselina u tijelu koja ima brojne metaboličke uloge. Smatra se uvjetno esencijalnom tijekom razdoblja brzog rasta tkiva, posebice tijekom cijeljenja rana. Glutamin je donor dušika prilikom sinteze aminokiselina i služi kao prekursor

* Prilikom primjene količine proteina veće od 1,5 g/kg treba uzeti u obzir renalnu i jetrenu funkciju te status hidracije.



Slika 2. Usporedni put probira i procjene kroničnih rana i nutritivne intervencije

Figure 2. Paralel pathway of screening and assessment of chronic wounds and nutritional intervention

pri sintezi nukleotida u fibroblastima i makrofagima te potiče proliferaciju i funkciju stanica. Također služi kao izvor metaboličke energije za limfocite i makrofage te se u jetri konvertira u glukozu koja služi kao izvor energije za cijeljenje rana. Nadalje, predstavlja metaboličko gorivo za stanice crijevne mukoze te stoga igra važnu ulogu u održanju crijevnog integriteta i funkcije. Stanja poput traume, infekcije, cijeljenja rana, opeklina i upalnih procesa podrazumijevaju pojačane potrebe za uvjetno esencijalnom kiselinom glutaminom.

Istraživanja ukazuju da glutamin potiče cijeljenje rana stimulirajući sintezu kolagena, potpomaže sintezu proteina, potpomaže integritet crijeva i imunološke funkcije. Doze koje se koriste u bolesnika s kroničnim ranama kreću se između 7 i 10 g dnevno.[52,53]

Beta-hidroksi-beta-metilbutirat (HMB) je metabolit aminokiseline leucina. Leucin je aminokiselina razgranatog lanca, zajedno s valinom i izoleucinom. Aminokiseline razgranatog lanca igraju ulogu u održavanju ravnoteže dušika posebice u stanjima poput sepse, traume i opeklina – služe kao potpora sintezi proteina nakon ozljede te smanjuju proteolizu mišića. HMB inhibira proteolizu mišića i modulira metabolizam proteina. Obično se koristi u dozi od 1,5 – 3 g dnevno. U kliničkim studijama HMB je korišten u kombinaciji s argininom i glutaminom u bolesnika s kroničnim ranama različite etiologije, najčešće kod dijabetičkog stopala.[54–57]

Vitamin C ima povoljan učinak na proces fibroziranja i djeluje na stanice vezivnog tkiva. Kofaktor je sinteze kolagena, antioksidans i donor elektrona za brojne enzime (hidroksilacija lizina i prolina bitnih za kolagen). Sustavni ili supklinički nedostatak vitamina C može uzrokovati lokalni deficit na mjestu rane, što vodi smanjenoj sintezi kolagena, slabijem imunosnom odgovoru, oksidativnom stresu, defektima kolagena, lošijem odgovoru fibroblasta te abnormalnom formiranju ožiljnog tkiva. Obično se primjenjuju doze od 500 mg do 2 g, no mogu se koristiti i veće doze.[37]

Oligoelement cink tradicionalno se smatra učinkovitim u liječenju rana. Do manjka cinka u organizmu dolazi kod pojačanih gubitaka (npr. opekline, GI fistule ili proljevi), smanjenog unosa (npr. alkoholizam), ciroze i kirurških trauma, ali i uslijed kroničnih rana. Cink igra ulogu u staničnoj proliferaciji i sintezi proteina, sudjeluje u brojnim enzimskim reakcijama, a nedostatak cinka može negativno djelovati na čvrstoću kolagena i epitelizaciju. Nadoknada cinka smanjuje reakciju upalnih stanica u rani kod deficijentnih pacijenata i time ubrzava cijeljenje. Preporučena doza za zdrave osobe je 10 – 15 mg dnevno, dok se kod bolesnika s kroničnim ranama može posegnuti i za većim dozama od 25 – 50 mg dnevno, ali je takav princip primjene većih doza potrebno ograničiti na dva do tri tjedna u kontinuitetu, a dugoročno koristiti fiziološke doze.[37]

Vitamin D je mikronutrijent koji je tek recentno došao u fokus znanstvenika u aspektu cijeljenja rane. Istraživanja su pokazala kako se nedostatak vitamina D učestalo nalazi u osoba s venskim ulkusima i dekubitusom.[58,59] Katelicidin, antimikrobni peptid čiju sintezu potiče vitamin D, potiče cijeljenje rane.[60] Vitamin D i njegovi receptori reguliraju strukturni integritet i transportne funkcije epitelnih barijera, što ima značaj za cijeljenje rane. Nedavno je objavljena dvostruko slijepa klinička studija koja je pokazala korist primjene visokih doza vitamina D na cijeljenje ulkusa kod dijabetičkog stopala.[61]

Specifična klinička područja u zbrinjavanju kroničnih rana

Specifičnosti nutritivne terapije kod opeklina

Nutritivna terapija osnova je njege bolesnika s opeklinama od rane faze liječenja do kraja rehabilitacije. Dok je nekoliko aspekata nutritivne potpore slično kod opsežnih opeklina i nutritivne skrbi u jedinicama intenzivnog liječenja, patofiziologija opeklina zahtijeva neke specifične nutritivne intervencije s obzirom na značajne endokrine, upalne, metaboličke i imunološke promjene. Nutritivnu terapiju potrebno je započeti rano, unutar 12 sati od ozljede, a prvi izbor je enteralni put hranjenja kad god je to moguće.[62]

Potrebe za energijom

Bolesnici s opsežnim opeklinama razvijaju izražen i dugotrajan hipermetabolički odgovor. Hipermetabolizam u ovih bolesnika proporcionalan je težini ozljede. Potrebe za energijom kod opsežnih opeklina značajno su povećane u odnosu na bazalnu potrošnju energije u mirovanju (engl. *resting energy expenditure*, REE), ali povećanje je promjenjivo tijekom vremena, i proporcionalno opečenoj površini tijela (engl. *total body surface area*, TBSA).[63] Prilikom procjene energijskih potreba za bolesnika s opeklinama optimalan pristup je korištenje indirektne kalorimetrije, a u nedostatku spomenutog uređaja, alternativni pristup je izračun korištenjem Harris-Benedictove jednadžbe pomnožene s odgovarajućim faktorom aktivnosti i faktorom ozljede koji može biti 1,5 ili 2. Nadalje, brojni radovi u ovome području preporučuju korištenje specifične jednadžbe Toronto (tablica 3).

Jednadžba za izračun energijskih potreba *Toronto*[64]:

–4343 + (10,5 × % TBSA) + (0,23 × kalorijski unos tijekom prethodnog dana u kcal) + (0,84 × REE izračunata uz pomoć Harris-Benedictove jednadžbe) + (114 × T°) - (4, 5 × dani nakon ozljede)

Formula Toronto smatra se najtočnijom i najkorisnijom, jer jedina u obzir uzima sve čimbenike koji utječu na energijske potrebe, kao što su spol, tjelesna masa, visina, postotak opečene površine, vrućica, kalorijski unos prethodnih dana i vrijeme proteklo od ozljede.

Brži je pristup izračunu energijskih potreba množenje aktualne tjelesne mase bolesnika s 35.[64] Množenje tjelesne mase s 25 – 30 kcal/kg/dan, što je uobičajeni pristup u jedinicama intenzivne skrbi za bolesnike drugih profila, u bolesnika s opeklinama u pravilu rezultira nedovoljnim unosom energije ili pothranjivanjem.[65] Prekomjerno hranjenje kao i nedovoljan unos energije potrebno je izbjeći u ovih bolesnika.[66]

Potrebe za proteinima

Ravnoteža dušika u bolesnika s opeklinama negativna je tijekom nekoliko tjedana od ozljede zbog izrazitog gubitka proteina kroz površinu tkiva zahvaćenu opeklinama te izraženog katabolizma u skeletnom mišiću. Čak i ulaskom u anaboličku fazu, ravnoteža proteina je još uvijek neadekvatna.[33] Potrebe za proteinima su veće nego u drugih bolesnika i iznose od 1,5 do 2,0 g/kg TM u odraslih bolesnika s opeklinama.[62] Valja imati na umu da ravnoteža dušika osim o adekvatnom unosu proteina ovisi i o zadovoljavanju potreba za energijom.

Potrebe za ugljikohidratima i mastima

Ozljede i opekline značajno povećavaju endogenu proizvodnju i metabolizam glukoze. Prekomjerno davanje energije i ugljikohidrata u bolesnika s opeklinama može biti uzrokom masne infiltracije jetre uslijed *de novo* lipogeneze.[33] Stoga se preporučuje ograničenje unosa ugljikohidrata na ukupno 55 - 60% energetskog unosa (propisano u svrhu nutritivnih potreba i razrjeđenja lijekova), a brzina primjene ne bi trebala prelaziti 5 mg/kg/min ili 7 g/kg/dan.[62,33]

Studije o primjeni masti u bolesnika s opeklinama oskudne su. Poznato je kako su male količine masti potrebne kako bi se spriječio nedostatak esencijalnih

masnih kiselina. Dvije dostupne studije[67,68] pokazuju da su bolesnici s opeklinama posebno osjetljivi na ukupno opterećenje lipidima. Prijavljen je negativan utjecaj na duljinu boravka u bolnici i rizik od infekcije s ukupnim unosom lipida koji je dosegao 35% energetskih potreba u usporedbi s 15%. Stoga je preporuka da ukupan dnevni unos masti ne prelazi 35% energije.

Potrebe za mikronutrijentima

Bolesnici s opsežnim opeklinama imaju povećane potrebe za mikronutrijentima (vitaminima i elementima u tragovima) uslijed hipermetaboličkog odgovora, posebnih potreba za cijeljenje rane te značajnih kožnih eksudativnih gubitaka. Intenzivan oksidativni stres obilježje je teških opeklina, što u kombinaciji s intenzivnim upalnim odgovorom doprinosi iscrpljivanju endogene antioksidacijske obrane koja je ovisna o statusu mikronutrijenata.[69] Najveći su nedostatci bakra, željeza, selena, cinka, magnezija i fosfora, no povećane su potrebe i za vitaminima skupine B te vitaminima A, D, E i K.[33] Standardne doze mikronutijenata u ovoj situaciji u pravilu su nedovoljne, a ograničavanje na fiziološke doze i neadekvatna nadoknada mikronutrijenata očituju se odgođenim cijeljenjem rana i infektivnim komplikacijama.[62]

Primjena farmakonutrijenata

Aminokiselina glutamin postaje uvjetno esencijalna kod opsežnih opeklina, a često se prate neadekvatne koncentracije glutamina u krvi ovih bolesnika. Nadoknada glutamina (ili ornitin α-ketoglutarata, prekursora glutamina) nameće se kao logična intervencija i istražuje u više studija[70], a i ESPEN-ove smjernice za nutritivnu potporu kod opeklina predlažu razmatranje dodatne primjene glutamina.[62] Druge nedavno objavljene preporuke ukazuju da bolesnici na parenteralnoj prehrani, bolesnici s opeklinama, traumatološki bolesnici ili onkološki bolesnici imaju bolje ishode liječenja nakon nadomjesne primjene glutamina, intravenski u dozi <0,35 g/kg/dan ili enteralnim putem u dozi <0,5 g/kg/dan.[71,72]

I mikronutrijenti i pojedine uvjetno esencijalne aminokiseline istražuju se kao farmakonutrijenti – monosupstancije primijenjene u povišenim dozama u bolesnika s opeklinama. Međutim, postoje i studije u kojima se koriste mješavine farmakonutrijenata. Recentno objavljena studija ukazala je na relativno bolje izmjerene vrijednosti razine albumina i prealbumina u bolesnika koji su primali arginin, glutamin i HMB u odnosu na one koji nisu, te pokazuju da se oni mogu koristiti kao odgovarajuća nutritivna potpora u bolesnika s opsežnim opeklinama. Utvrđeno je da je povećanje vrijednosti albumina, prealbumina i ukupnih proteina u skupini kojoj je primijenjen ispitivani proizvod statistički značajno u usporedbi s kontrolnom skupinom ($p = 0,021$, $p = 0,02$, $p < 0,001$). Smanjenje hemoglobina i C-reaktivnog proteina (CRP) bilo je na razinama očekivanim u opeklinskoj traumi.[73]

Hidracija

Kod nadoknade tekućine u bolesnika s opeklinama najčešće se rabi Parklandova formula:

potreba za tekućinom tijekom prvih 24 sata (mL) = 4 × tjelesna masa (kg) × ukupna opečena površina (%)

Ovaj procijenjeni volumen tek je osnovni pokazatelj potreba, a treba ga redefinirati sukladno praćenju hemodinamskog statusa. Mokrenje treba održavati na >0,5 $mL \times kg^{-1} \times h^{-1}$. Potrebe za tekućinom smanjuju se na oko 50% kroz druga 24 sata. Od trećega dana počinje resorpcija tekućine iz edema u intravaskularni odjeljak pa se tada dalje smanjuje potreba za intravaskularnom volumnom nadoknadom.[33]

Budući da hipermetabolizam može trajati više od godinu dana nakon opekline, povećan kalorijski unos s visokoproteinskom komponentom obično se preporučuje i do godinu dana nakon otpusta iz bolnice. Preporučuju se i vježbe s otporom i/ili fizikalna terapija za borbu protiv kontinuiranog gubitka mišićne mase.[74]

Specifičnosti nutritivne potpore u bolesnika s dijabetičkim stopalom

Promjena načina života i prehrambenih navika suvremenog čovjeka dovela je do pandemije šećerne bolesti tipa 2, te je danas u Republici Hrvatskoj oko 300.000 osoba sa šećernom bolesti od kojih velika većina ima tip 2 šećerne bolesti. Posljedično je u porastu i broj osoba s kroničnim komplikacijama šećerne bolesti. Podatci o prevalenciji dijabetičkog stopala diljem svijeta variraju od 3% do 13%, dok u Europskoj Uniji iznosi 5,5%.[75] Podatak da će 15 – 20% osoba sa šećernom bolesti tijekom života razviti ulkus na stopalu uistinu zabrinjava.[76] Naime, ulkusi stopala u osoba sa šećernom bolesti nerijetko su uzrok amputacije donjih ekstremiteta i čine 2/3 svih netraumatskih amputacija donjih ekstremiteta.[77] U razvijenim zemljama liječenje ulkusa čini 1/4 svih hospitalizacija u osoba sa šećernom bolesti.[78] I do 20% pacijenata s ulkusom stopala bit će potrebno amputirati.[6] Osim osobne traume, odnosno ugroze zdravlja i života pojedinca, liječenje dijabetičkog stopala predstavlja značajno opterećenje za zdravstvene sustave diljem svijeta, naime od 20% pa do čak 33% budžeta planiranog za liječenje osoba sa šećernom bolesti troši se na liječenje dijabetičkog stopala, prema nekim analizama i do 100.000 USD po pacijentu.[79]

Dijabetičko stopalo najčešće se javlja kod osoba s dugogodišnjom šećernom bolesti koja dovodi do ubrzane ateroskleroze, odnosno razvoja periferne arterijske bolesti, ali jednako tako uzrokuje i oštećenja manjih krvnih žila. Periferna arterijska bolest dvadeset je

puta češća u osoba sa šećernom bolesti i najveći je rizični čimbenik za razvoj ulkusa. Nimalo manje važan rizični čimbenik predstavlja dijabetička polineuropatija, a osobito zato što se na ovu komplikaciju često ne misli dovoljno kako od strane liječnika, tako i od strane osoba sa šećernom bolesti, sve dok ne počne stvarati značajnije tegobe. Razvoj neuropatije na više načina dovodi do oštećenja stopala: senzorna neuropatija dovodi do smanjenja osjeta koji je važan zaštitni mehanizam od nastanka oštećenja. Motorna neuropatija dovodi do atrofije muskulature te se posljedično mijenja arhitektura stopala, što dovodi do razvoja deformiteta, a također se mijenjaju i mjesta pojačanog pritiska na stopalu koje postaju predilekcijska mjesta za razvoj ulkusa. Autonomna neuropatija dovodi do smanjenog znojenja nogu te čini kožu suhom i sklonom pucanju, što također dovodi do nastanka rana. Rizične čimbenike za razvoj dijabetičkog stopala čine i: duljina trajanja bolesti, dob, pridružena arterijska hipertenzija, pušenje, hiperlipoproteinemija, kronična bubrežna bolest i srčano popuštanje. Uz navedene, rizične čimbenike za razvoj ulkusa stopala čine i raniji amputacijski zahvat te ranije liječen ulkus stopala.[80]

Gotovo se polovica, a prema nekim autorima i do 75% amputacija može izbjeći ako se pravilno poduzmu mjere prevencije.[81] Mjere prevencije obuhvaćaju sprječavanje razvoja ulkusa stopala, a potom i liječenje samog ulkusa jednom kada do njegovog razvoja dođe.

U zbrinjavanju bolesnika s dijabetičkim stopalom, prema praksi Referentnog centra za liječenje dijabetesa u RH, sudjeluje specijalist-dijabetolog te medicinska sestra-edukator, posebno educirana za rad s dijabetičkim stopalom. U ambulanti se obavljaju preventivni pregledi te liječenje osoba s kroničnim ranama. Učestalost preventivnih pregleda nameće prisutnost rizičnih čimbenika. Kod svakog pacijenta kod kojeg je suspektna periferna arterijska bolest mjeri se AB indeks, a ako vrijednost indeksa iznosi manje od 0,9, postavlja se sumnja na perifernu arterijsku bolest.[82] U tom se slučaju pacijenta upućuje na *doppler* arterija nogu, a po potrebi i na pregled vaskularnog kirurga. U sklopu preventivnih pregleda također se obavlja i orijentacijski neurološki pregled (ispitivanje osjeta, vibracije, razlike toplo/hladno) kojim se postavlja sumnja na prisutnost dijabetičke polineuropatije te se po potrebi pacijenta upućuje na neurološki pregled. Također, edukacija o svakodnevnoj njezi stopala, pravilnom rezanju noktiju, nošenju adekvatne obuće kao i o redovitim samopregledima stopala sastavni je dio svakog preventivnog pregleda.

Kod ulkusa se koristi tzv. UT klasifikacija koja prilikom stupnjevanja koristi dubinu rane te prisutnost ishemije i infekcije.[83] Kronično liječenje ulkusa uključuje redoviti debridman devitaliziranog tkiva koji značajno utječe na cijeljenje rane[84] uz korištenje upijajućih obloga za uklanjanje sekreta te održavanje rane čistom. Od velike je važnosti mehaničko rasterećenje. Ako se razvije infekcija, istu je potrebno odmah liječiti; antibiotik uvodimo empirijski, a kasnije se po potrebi korigira terapija sukladno rezultatima mikrobiološke obrade. Nakon zacjeljenja ulkusa, pacijenta je potrebno redovito kontrolirati, budući da je rizik ponovne pojave ukusa 40% u prvih godinu dana, 66% tijekom druge godine, a čak 75% u idućih pet godina.[6] Izrada i nošenje adekvatne obuće značajno smanjuje rizik za ponovnu pojavu ulkusa.[85] Redovite kontrole i praćenje kod pacijenata nakon amputacijskog zahvata također su vrlo važni, jer su recidivi česti, naime trogodišnja stopa mortaliteta nakon prve amputacije iznosi 20 – 50%.[86]

U skrbi osoba sa šećernom bolesti i ranama na stopalima također je važno obratiti pažnju i na kvalitetnu prehranu, osobito kod pacijenata s malnutricijom, budući da je ista povezana s većom stopom amputacija. S obzirom na to da prisutnost rane utječe na nutritivni status osobe, a osobito ako je prisutna upala, te da su za procese cijeljenja poput sinteze kolagena i neovaskularizaciju potrebne aminokiseline koje je potrebno unijeti adekvatnom prehranom, logično je pretpostaviti da će neadekvatna prehrana otežati cijeljenje rana. Iako još nemamo službene smjernice za prehranu osoba s kroničnim ranama i šećernom bolesti, dokazano je da manjak proteina kao i vitamina C i D u prehrani usporava proces cijeljenja rane.[87] Također, postoji jasna korelacija između nutritivnog statusa i cijeljenja rane. Do sada je provedeno više kliničkih istraživanja o utjecaju različitih dodataka prehrani, vitamina i mikronutrijenata na proces cijeljenja rane kod osoba sa šećernom bolesti, a rezultati nisu konzistentni.[88] Tako je istraživanje koje je uključilo 270 osoba sa šećernom bolesti pokazalo da pripravak hrane za posebne medicinske potrebe koji sadrži glutamin, arginin i hidroksimetil butirat može pomoći cijeljenju rane kod osoba koje imaju perifernu arterijsku bolest ili snižene vrijednosti albumina.[54] Također je patohistološka analiza uzoraka tkiva kod osoba koje su uzimale navedene oralne nutritivne dodatke pokazala moguć utjecaj na proizvodnju kolagena.[89] Istraživanje provedeno kod 22 pacijenta sa šećernom bolesti s recidivom neuropatskog ulkusa pokazalo je da je uzimanje kombinacije glutamina, arginina i hidroksimetil butirata smanjilo uporabu antibiotika i ubrzalo cijeljenje ulkusa.[90] Istraživanje provedeno kod pacijenata sa šećernom bolesti na hemodijalizi također je pokazalo pozitivan doprinos preparata glutamina, arginina i beta-hidroksi-metil-butirata u cijeljenju rana.[55] Očekuje se da će buduća ispitivanja donijeti jasniji odgovor o utjecaju nutritivne potpore na liječenje rana kod osoba sa šećernom bolesti, no u svakom slučaju individualna procjena o potrebnoj nutritivnoj potpori svakako je sastavni dio liječenja, o čemu uvijek valja voditi računa.

Gerijatrijski aspekti u zbrinjavanju kroničnih rana

Gerijatrijskog bolesnika ne definira isključivo dob, nego visoki stupanj krhkosti/gerastenije i komorbiditeti koji postaju sve češći u dobnoj skupini iznad 80 godina.[91] Kao posljedica akutnih i/ili kroničnih bolesti u kombinaciji s dobno uvjetovanim degenerativnim promjenama nastaju ograničenja u tjelesnom, mentalnom i socijalnom funkcioniranju, a smanjeni adaptivni i regenerativni kapaciteti otežavaju proces rehabilitacije.[92] Uslijed starenja koža gubi elastičnost, krvotok biva usporen, količina potkožnoga masnog tkiva se smanjuje, a također i sposobnost regeneracije stanica, pa kronične rane češće nastaju u starijih bolesnika.[93] Ostali čimbenici rizika za nastanak kroničnih rana uključuju imobilizaciju, inkontinenciju, pretilost i malnutriciju – stanja koja su također česta u starijoj dobi.[94] Rizik malnutricije raste u starijoj dobi zbog brojnih čimbenika koji kompromitiraju nutritivni unos. Potrebe za energijom smanjuju se tijekom starenja zbog smanjenja bazalnog metabolizma, količine mišićne mase i smanjene ukupne aktivnosti, no potrebe za proteinima, vitaminima i mineralima ostaju relativno stabilne ili se, kao u slučaju proteina, povećavaju.[92] Jedan od ključnih izazova starije dobi jest osigurati adekvatan unos proteina i mikronutrijenata unutar ograničenoga kalorijskog unosa.[95] Kronične rane rezultiraju hipermetabolizmom i gubitkom proteina i često su povezane s malnutricijom i deficitom nutrijenata koji su neophodni u različitim fazama cijeljenja rana (uvjetno esencijalne aminokiseline i mikronutrijenti).[96] Bez obzira na patofiziologiju, slična pravila vezana za nutritivne intervencije primjenjuju se za različite vrste kroničnih rana.

Preporuke više ekspertnih grupa na kojima se temelje smjernice ESPEN za prehranu u gerijatriji sugeriraju unos najmanje 1 g proteina/kg TM/dan u zdravih starijih osoba, dok u starijih pothranjenih bolesnika s kroničnim ranama unos proteina treba prilagoditi individualnim potrebama u rasponu od 1,2 – 1,5 g/kg TM/dan, uzimajući u obzir postojeće komorbiditete i toleranciju.[92,97] Ne treba zaboraviti da povećani unos proteina treba pratiti i adekvatan unos kalorija (prema gruboj procjeni od 30 do 40 kcal/kg TM/dan) jer neadekvatan unos energije povećava proteinske potrebe.

Dostupni rezultati i analize dosadašnjih istraživanja, kao i postojeće smjernice, podupiru nutritivne intervencije, u prvom redu visokoproteinsku oralnu nutritivnu potporu u prevenciji nastanka dekubitalnih ulkusa u rizičnoj starijoj populaciji i njihovom liječenju u starijih pothranjenih bolesnika.[92,98] Postoje značajni dokazi koji podupiru pozitivan učinak visokoproteinske nutritivne potpore obogaćene dodatnim farmakonutrijentima koji su uključeni u proces cijeljenja rana (arginin, glutamin, cink, antioksidansi, beta-hidroksi-beta-metilbutirat [β-HMB]) u gerijatrijskoj populaciji.[99–101]

Specifičnosti kroničnih rana u neuroloških bolesnika

Kronične rane kod neuroloških bolesnika nastaju uslijed dugotrajne nepokretnosti i posljedično do stvaranja dekubitalnih ulkusa zbog kontinuiranoga kompresivnog učinka na pojedine dijelove tijela.[1] U neurološkoj kazuistici stoga ćemo na prvom mjestu razmatrati bolesnike s teškim oblicima moždanog udara, bolesnike s dugotrajnim poremećajem svijesti bilo kojeg uzroka i bolesnike s lezijom (oštećenjem) kralježnične moždine.[102,103] Posebnu pažnju treba posvetiti bolesnicima s teškom ozljedom mozga (difuzna aksonalna trauma, teški oblici moždanog udara, terminalni oblici bolesti motoričkog neurona, uznapredovale neurodegenerativne bolesti, teške ozljede kralježnične moždine), odnosno onim neurološkim bolesnicima čija bolest dovodi do dugotrajne nepokretnosti. Lokalizacijski će se u ovih bolesnika najčešće raditi o dekubitalnim ranama u području trtice, a nešto su manje klinički značajne rane u području pete, lakta, sakroilijakalnog zgloba ili tjemena, ovisno o mogućem položaju bolesnika.[103] Sukladno definiciji Europskoga savjetodavnog tijela za rane uslijed kompresije (engl. *European Pressure Ulcer Advisory Panel*, EPUAP) definicija ove vrste kroničnih rana podrazumijeva područje lokaliziranog oštećenja kože i potkožnog tkiva koje je posljedica tlačnih i vlačnih sila (ili kombinacije obaju mehanizama), a koje su prema intenzitetu povrede podijeljene u četiri kategorije u ovisnosti o dubini same rane.[104]

Ova vrsta kroničnih rana javlja se u velikog broja nepokretnih bolesnika, pri čemu ima izravan utjecaj na duljinu bolničkog liječenja, kvalitetu života kako u medicinskim ustanovama tako i u kućnoj njezi, te dovodi do brojnih komplikacija koje utječu na ishod liječenja, a mogu biti i uzrok smrti bolesnika.[102] Utjecaj na zdravlje je ogroman, a izravni i neizravni troškovi računaju se u milijardama. Rizik nastanka povezan je, osim s pokretljivošću bolesnika, i s tjelesnom masom, mišićnom snagom te kognitivnim statusom. Dodatno negativan utjecaj na nastanak tlačne rane imat će neregulirana šećerna bolest, pušenje, bolesti bubrega, starija životna dob ili kronična bol. Korisna ljestvica za procjenu rizika nastanka tlačne rane jest Bradenova ljestvica koja kvantificira rizik u rasponu od 6 (najveći rizik) do 24 (najmanji rizik), pri čemu u obzir uzima parametre kao što su: gubitak osjeta, mobilnost, aktivnost, nutritivni status, hidracija, trenje i vlačne sile. Ova je ljestvica jednostavna za reprodukciju i usporedbe te se često koristi ne samo u kliničkoj praksi, već i u znanstvenim i stručnim istraživanjima.[102] Kronične rane kod nepokretnih bolesnika naći ćemo u 15% bolesnika u prvoj godini nakon nastupa bolesti, no nakon razdoblja od 15 godina otežane pokretljivosti otprilike 25% bolesnika patit će od kroničnih rana uslijed pritiska.[102]

Više istraživanja ukazalo je na važnost prehrane i korekcije određenih laboratorijskih parametara u sprječavanju i liječenju tlačnih rana. Jedno od njih dokazalo je na istraženoj skupini bolesnika s traumom centralnoga živčanog sustava i teškim posljedicama traume (vegetativno i minimalno svjesno stanje) kako je snižena razina albumina u krvi izravno povezana s nastankom tlačnih rana, ali i lošim ishodom liječenja neizlječivih kroničnih tlačnih rana. Vrijednosti albumina u krvi koje su bile niže od 3,1 g/dl bile su značajan prediktor razvoja tlačnih rana.[104] Isti značaj, prema navedenom istraživanju, imao je i dokazani gubitak mišićne mase.[104]

Osim bolesnika s teškom ozljedom mozga (bez obzira je li ona traumatska ili neke druge etiologije), vrlo značajna skupina neuroloških bolesnika kod kojih je problem tlačnih rana posebno izražen jesu bolesnici s ozljedama kralježnične moždine koje su same po sebi životno ugrožavajuće, odnosno dovode do teškog invaliditeta. Učestalost ove vrste ozljeda kreće se od 5 do 190 osoba na milijun stanovnika, ovisno o dijelu svijeta. Kronične rane uslijed kompresije javljaju se u čak 30 – 40% bolesnika s teškom povredom kralježnične moždine. Liječenje ove komplikacije je dugotrajno i često bezuspješno.[103]

U liječenju kroničnih rana kod neuroloških bolesnika koristi se nekoliko metoda s višom ili nižom razinom dokaza uspješnosti. Na prvom mjestu treba spomenuti da je prevencija učestalom promjenom položaja kao i adekvatnim nutritivnim i rehabilitacijskim pristupom najuspješnija „terapijska" metoda. U već nastalih rana, ovisno o intenzitetu, čišćenje, prevencija sekundarne infekcije kao i kirurška obrada rane osnovne su metode liječenja.[105] Dodavanje pojedinih supstanci kao što su hidrokoloidni gel i hidropolimer pokazalo se također učinkovitim.[105] Posebnu pažnju u liječenju ovih rana potrebno je obratiti na prehranu i specifične ranije opisane ključne nutrijente. Tako su studije dokazale da visokoproteinska hrana uz dodavanje cinka, visokih doza vitamina C i arginina imaju izravan povoljni učinak na cijeljenje kroničnih tlačnih rana.[105] Bolesnici izrazito niskog ili visokog indeksa tjelesne mase zahtijevaju prilagođeni režim prehrane uz konzultacije tima za nutritivnu potporu.

Kirurški aspekti zbrinjavanja rane

Kronična rana zahtijeva reevaluaciju patofizioloških procesa u rani, pridruženih komorbiditeta pacijenta, detaljnu dijagnostičku obradu i kirurški adekvatan debridman rane, kao i procjenu nutritivnog statusa pacijenta.[106]

Prilikom dolaska pacijenta u kiruršku ambulantu potrebno je uzeti detaljnu anamnezu kako bi se definirali postojeći komorbiditeti te mogući čimbenici koji doprinose perzistiranju kronične rane (primjerice prethodna trauma, postojanje kronične rane u ranijoj anamnezi, uzimanje lijekova, alergije i slično). Pregled pacijenta uključuje procjenu općeg statusa (uključujući i nutritivni status uz evidentiranje pothranjenosti ili pretilosti) kao i procjenu lokalnog statusa rane (potrebno je zabilježiti veličinu rane mjerene u cm^3, lokalizaciju, dubinu, miris, količinu sekrecije, prisutne nekrotične ili fibrinske naslage, prisutnost gangrene, granulacije, stanje okolne kože, prisutnost celulitisa ili infekcije, eritralgiju kod stanja kritične ishemije, prisutnost neuropatije kod pacijenata s dijabetesom).[107] Klinički pregled pacijenta ujedno uključuje uz inspekciju procjenu vaskularnog statusa pacijenta – palpaciju arterijskih pulsacija na donjim ekstremitetima, znakove venske insuficijencije te prisutnost neuropatije.

Među dijagnostičkim pretragama valja izdvojiti: laboratorijske pretrage (KKS, biokemijske pretrage, HbA1c, proteinogram), AB indeks (engl. *anckle/brachial index* – omjer tlakova na ruci i nozi), CDFI arterija i vena donjih ekstremiteta, MSCT angiografiju krvnih žila donjih ekstremiteta, RTG stopala, bris rane, biopsiju rane te procjenu nutritivnog statusa.[108]

Kirurški tretman rane uključuje nekrektomiju, tj. debridman rane ako je dostupno i moguće u lokalnoj anesteziji u ambulantnim uvjetima. U slučaju gangrene potrebno je učiniti amputaciju do zdravog tkiva. U slučaju opsežnije zahvaćenosti tkiva bit će potrebno učiniti navedeni tretman u regionalnoj ili općoj anesteziji u bolničkim uvjetima.

Ovisno o dobivenim rezultatima dijagnostičke obrade vaskularnog statusa potrebno je učiniti revaskularizacijski zahvat (PTA ili operativno angiokirurško liječenje u slučaju arterijske insuficijencije, a kod venskih ulkusa operativno rješavanje venske insuficijencije i primjenu kompresivne terapije). Ponekad će uz suradnju plastičnog kirurga biti potrebno izvesti plastično-rekonstruktivni zahvat. U slučaju značajne infekcije rane potrebno je provesti ciljanu antibiotsku terapiju prema mikrobiološkim nalazima iz brisa rane. Kao dodatne suportivne mjere u cijeljenju kroničnih rana pozitivne učinke može imati tretman hiperbarične oksigenacije (HBO).

Potreban je multidisciplinarni pristup i u liječenje trebaju biti uključeni liječnik obiteljske medicine, dijabetolog, vaskularni kirurg, infektolog, plastični kirurg i klinički nutricionist.[96] Nakon inicijalnog pregleda, učinjene detaljne dijagnostičke obrade, kirurškog debridmana rane i kada je potrebno revaskularizacijskog zahvata, ordiniranja odgovarajuće antibiotske terapije kao i nutritivne potpore, daljnje previjanje kronične rane i praćenje cijeljenja odvija se u ambulantim uvjetima ako to dopušta opće stanje pacijenta. Redovito previjanje rane moguće je uz odgovarajuće hidrokoloidne obloge putem nadležnog liječnika i kućne njege svakih nekoliko dana uz nastavak nutritivne terapije.

Kontrolni specijalistički pregledi obavljaju se u početnim fazama redovito svaki tjedan do dva tjedna te

uključuju praćenje lokalnog statusa (smanjivanje površine rane, sekrecije, prisutnost granulacija i sl.), a potom, ako je tijek cijeljenja zadovoljavajući, u razmacima od mjesec dana. Uz praćenje lokalnog statusa rane potrebno je pratiti i nutritivni status pacijenta.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: MK, PG, DVB, AM, ZP, AK, PP, VP, TP

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: MK, SR, KM, AK, AL

Pisanje prve verzije rada: PG, DVB, KM, ZP, TP

Kritička revizija: MK, PG, DVB, AL

LITERATURA

1. *Martinengo L, Olsson M, Bajpai R, Soljak M, Upton Z, Schmidtchen A i sur.* Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. Ann Epidemiol. 2019;29:8-15.
2. *Consensus paper on venous leg ulcer.* The Alexander House Group. J Dermatol Surg Oncol. 1992;18(7):592-602.
3. *Falanga V.* Wound healing and its impairment in the diabetic foot. Lancet. 2005;366:1736–43.
4. *Barchitta M, Maugeri A, Favara G, Magnano San Lio R, Evola G, Agodi A i sur.* Nutrition and Wound Healing: An Overview Focusing on the Beneficial Effects of Curcumin. Int J Mol Sci. 2019;20(5):1119.
5. *Serena TE.* A Global Perspective on Wound Care. Adv. Wound Care 2014;3:548–52.
6. *Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA.* Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. N Engl J Med. 2017;376(24):2367-75.
7. *Sheehan P, Jones P, Caselli A, Giurini JM, Veves A.* Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. Diabetes Care. 2003;26(6):1879-82.
8. *Diegelmann RF, Evans MC.* Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. Front Biosci. 2004;9:283-9.
9. *Koh TJ, DiPietro LA.* Inflammation and wound healing: the role of the macrophage. Expert Rev Mol Med. 2011;13:e23.
10. *Mor-Vaknin N, Punturieri A, Sitwala K, Markovitz DM.* Vimentin is secreted by activated macrophages. Nat Cell Biol. 2003;5(1):59-63.
11. *Han G, Ceilley R.* Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. Adv Ther. 2017;34(3):599-610.
12. *Odland G, Ross R.* Human wound repair. I. Epidermal regeneration. J Cell Biol. 1968;39(1):135-51.
13. *Ross R, Everett NB, Tyler R.* Wound healing and collagen formation. VI. The origin of the wound fibroblast studied in parabiosis. J Cell Biol. 1970;44(3):645-54.
14. *Darby IA, Hewitson TD.* Fibroblast differentiation in wound healing and fibrosis. Int Rev Cytol. 2007;257:143-79.
15. *Attinger CE, Steinberg JS, Meyr AJ.* Debridement of the Diabetic Foot Wound. U: Armstrong DG, Lavery LA, ur. Clinical Care of the Diabetic Foot. 2. izd. Alexandria: American Diabetes Association; 2010, str. 49.
16. *Howes EL, Harvey SC.* The strength of the healing wound in relation to the holding strength of the catgut suture. N Engl J Med. 1929;200:1285.
17. *Haukipuro K.* Synthesis of collagen types I and III in reincised wounds in humans. Br J Surg. 1991;78(6):708-12.
18. *Dodson MK, Magann EF, Meeks GR.* A randomized comparison of secondary closure and secondary intention in patients with superficial wound dehiscence. Obstetr Gynecol. 1992;80(3 Pt 1):321-4.
19. *Walters MD, Dombroski RA, Davidson SA, Mandel PC, Gibbs RS.* Reclosure of disrupted abdominal incisions. Obstetr Gynecol. 1990;76(4):597-602.
20. *Sobotka L, ur.* Basics in Clinical Nutrition. 5. izd. Prague: Galen and ESPEN; 2019, str. 477-80.
21. *Ho CH, Powell HL, Collins JF, Bauman WA, Spungen AM.* Poor nutrition is a relative contraindication to negative pressure wound therapy for pressure ulcers: preliminary observations in patients with spinal cord injury. Adv Skin Wound Care. 2010;23(11):508-16.
22. *Moore Z, Butcher G, Corbett LQ, McGuiness W, Snyder RJ, van Acker K.* Exploring the concept of a team approach to wound care: Managing wounds as a team. J Wound Care. 2014;23 Suppl 5b:S1-S38.
23. *Morton LM, Phillips TJ.* Wound healing and treating wounds: Differential diagnosis and evaluation of chronic wounds. J Am Acad Dermatol. 2016;74(4):589-605; quiz 605-6.
24. *Gethin G, Probst S, Stryja J, Christiansen N, Price P.* Evidence for person-centred care in chronic wound care: A systematic review and recommendations for practice. J Wound Care. 2020;29(Sup9b):S1-S22.
25. *Strohal R, Dissemond J, Jordan O'Brien J, Piaggesi A, Rimdeika R, Young T i sur.* EWMA document: Debridement. An updated overview and clarification of the principle role of debridement. J Wound Care. 2013;22(Suppl. 1):S1–S52.
26. *Probst S, Seppänen S, Gerber V, Hopkins A, Rimdeika R, Gethin G.* EWMA Document: Home Care-Wound Care: Overview, Challenges and Perspectives. J Wound Care. 2014;23(Suppl 5a):S1-S41.
27. *Apelqvist J, Willy C, Fagerdahl AM, Fraccalvieri M, Malmsjö M, Piaggesi A i sur.* EWMA Document: Negative Pressure Wound Therapy. J Wound Care. 2017;26(Suppl 3):S1-S154.
28. *Piaggesi A, Bassetto F, den Braber E, Dalla Paola L, Marques A, Palla I i sur.* New technologies for tissue replacement. J Wound Management. 2023;24(Suppl 1):S1-S130.
29. *Quain AM, Khardori NM.* Nutrition in Wound Care Management: A Comprehensive Overview. Wounds. 2015;27(12):327-35.
30. *Herberger K, Müller K, Protz K, Zyriax BC, Augustin M, Hagenström K.* Nutritional status and quality of nutrition in chronic wound patients. Int Wound J. 2020;17(5):1246-54.
31. *Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M; Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN).* ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. Clin Nutr. 2003;22(4):415-21.
32. *Samaniego-Ruiz MJ, Llatas FP, Jiménez OS.* Assessment of chronic wounds in adults: an integrative review. Rev Esc Enferm USP. 2018;52:e03315.
33. *Sobotka L, ur.* Basics in Clinical Nutrition. 5. izd. Prague: Galen and ESPEN; 2019, str. 480-3.
34. *Renner R, Garibaldi MDS, Benson S, Ronicke M, Erfurt-Berge C.* Nutrition status in patients with wounds: a cross-sectional

analysis of 50 patients with chronic leg ulcers or acute wounds. Eur J Dermatol. 2019;29(6):619-26.
35. *Barber GA, Weller CD, Gibson SJ.* Effects and associations of nutrition in patients with venous leg ulcers: A systematic review. J Adv Nurs. 2018;74(4):774-87.
36. *Posthauer ME, Banks M, Dorner B, Schols JM.* The role of nutrition for pressure ulcer management: national pressure ulcer advisory panel, European pressure ulcer advisory panel, and pan pacific pressure injury alliance white paper. Adv Skin Wound Care. 2015;28(4):175-88; quiz 189-90.
37. *Munoz N, Posthauer ME, Cereda E, Schols JMGA, Haesler E.* The Role of Nutrition for Pressure Injury Prevention and Healing: The 2019 International Clinical Practice Guideline Recommendations. Adv Skin Wound Care. 2020;33(3):123-36.
38. *Montfrans CV, Stok M, Geerkens M.* Biology of chronic wounds and new treatment strategies. Phlebology. 2014;29 (Suppl 1):165-7.
39. *Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K i sur.* Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. Wound Repair Regen. 2003; 11(Suppl 1):S1-28.
40. *Thomas DR, Rodeheaver GT, Bartolucci AA, Franz RA, Sussman C, Ferrell BA i sur.* Pressure ulcer scale for healing: derivation and validation of the PUSH tool. The PUSH Task Force. Adv Wound Care. 1997;10(5):96-101.
41. *Bartolucci AA, Thomas DR.* Using principal component analysis to describe wound status. Adv Wound Care. 1997;10 (5):93-5.
42. *Stotts NA, Rodeheaver GT, Thomas DR, Frantz RA, Bartolucci AA, Sussman C i sur.* An instrument to measure healing in pressure ulcers: development and validation of the pressure ulcer scale for healing (PUSH). J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56(12):M795-9.
43. *Molnar JA, Underdown MJ, Clark WA.* Nutrition and Chronic Wounds. Adv Wound Care. 2014;3(11):663-81.
44. *Breslow RA, Hallfrisch J, Guy DG, Crawley B, Goldberg AP.* The importance of dietary protein in healing pressure ulcers. J Am Geriatr Soc. 1993;41(4):357-62.
45. *Russell L.* The importance of patients' nutritional status in wound healing. Br J Nurs. 2001;10(Suppl 6):S42, S44–9.
46. *Evans C.* Malnutrition in the elderly: a multifactorial failure to thrive. Perm J. 2005 Summer;9(3):38-41.
47. *Demling RH.* Nutrition, anabolism, and the wound healing process: an overview. Eplasty. 2009;9:e9.
48. *Cox J, Rasmussen L.* Enteral nutrition in the prevention and treatment of pressure ulcers in adult critical care patients. Crit Care Nurse. 2014;34(6):15-27; quiz 28.
49. *Ousey K, Cutting KF, Rogers AA, Rippon MG.* The importance of hydration in wound healing: reinvigorating the clinical perspective. J Wound Care. 2016;25(3):122, 124-30.
50. *Arribas-López E, Zand N, Ojo O, Snowden MJ, Kochhar T.* The Effect of Amino Acids on Wound Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis on Arginine and Glutamine. Nutrients. 2021;13(8):2498.
51. *Witte MB, Barbul A.* Arginine physiology and its implication for wound healing. Wound Repair Regen. 2003;11(6):419-23.
52. *Saghaleini SH, Dehghan K, Shadvar K, Sanaie S, Mahmoodpoor A, Ostadi Z.* Pressure Ulcer and Nutrition. Indian J Crit Care Med. 2018;22(4):283-9.
53. *Ziegler TR, Benfell K, Smith RJ, Young LS, Brown E, Ferrari-Baliviera E i sur.* Safety and metabolic effects of L-glutamine administration in humans. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1990;14:137S–46S.
54. *Armstrong DG, Hanft JR, Driver VR, Smith AP, Lazaro-Martinez JL, Reyzelman AM i sur.* Effect of oral nutritional supplementation on wound healing in diabetic foot ulcers: a prospective randomized controlled trial. Diabet Med. 2014;31 (9):1069-77.
55. *Sipahi S, Gungor O, Gunduz M, Cilci M, Demirci MC, Tamer A.* The effect of oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine and glutamine on wound healing: a retrospective analysis of diabetic haemodialysis patients. BMC Nephrol. 2013;14:8.
56. *Bozkırlı BO, Gündoğdu RH, Ersoy E, Lortlar N, Yıldırım Z, Temel H, i sur.* Pilot Experimental Study on the Effect of Arginine, Glutamine, and β-Hydroxy β-Methylbutyrate on Secondary Wound Healing. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2015; 39(5):591-7.
57. *Norouzi M, Nadjarzadeh A, Maleki M, Khayyatzadeh SS, Hosseini S, Yaseri M i sur.* The effects of preoperative supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and glutamine on inflammatory and hematological markers of patients with heart surgery: a randomized controlled trial. BMC Surg. 2022;22(1):51.
58. *Burkievcz CJ, Skare TL, Malafaia O, Nassif PA, Ribas CS, Santos LR.* Vitamin D deficiency in patients with chronic venous ulcers. Rev Col Bras Cir. 2012;39(1):60-3.
59. *Kalava UR, Cha SS, Takahashi PY.* Association between vitamin D and pressure ulcers in older ambulatory adults: results of a matched case-control study. Clin Interv Aging. 2011;6:213-9.
60. *Zhang YG, Wu S, Sun J.* Vitamin D, Vitamin D Receptor, and Tissue Barriers. Tissue Barriers. 2013;1(1):e23118.
61. *Halschou-Jensen PM, Sauer J, Bouchelouche P, Fabrin J, Brorson S, Ohrt-Nissen S.* Improved Healing of Diabetic Foot Ulcers After High-dose Vitamin D: A Randomized Double-blinded Clinical Trial. Int J Low Extrem Wounds. 2023;22(3):466-74.
62. *Rousseau AF, Losser MR, Ichai C, Berger MM.* ESPEN endorsed recommendations: nutritional therapy in major burns. Clin Nutr. 2013;32(4):497-502.
63. *Cunningham JJ.* Factors contributing to increase energy expenditure in thermal injury: a review of studies employing indirect calorimetry. J Parenter Enteral Nutr. 1990;14:649e56.
64. *Chan LC, Lee MS, Ou YN, Cheng HL, Wang CH.* Energy requirements for ICU burn patients in whom the total body surface area affected exceeds 50 percent: a practical equation. Asia Pac J Clin Nutr. 2018;27(6):1182-9.
65. *Rimdeika R, Gudaviciene D, Adamonis K, Barauskas G, Pavalkis D, Endzinas Z.* The effectiveness of caloric value of enteral nutrition in patients with major burns. Burns. 2006;32:83e6.
66. *Berger MM, Revelly JP, Wasserfallen JB, Schmid A, Bouvry S, Cayeux MC i sur.* Impact of a computerized information system on quality of nutritional support in the ICU. Nutrition. 2006;22:221e9.
67. *Bernier J, Jobin N, Emptoz-Bonneton A, Pugeat MM, Garrel DR.* Decreased corticosteroid-binding globulin in burn patients: relationship with interleukin-6 and fat in nutritional support. Crit Care Med. 1998;26:452e60.
68. *Garrel DR, Razi M, Larivière F, Jobin N, Naman N, Emptoz-Bonneton A i sur.* Improved clinical status and length of care with low-fat nutrition support in burn patients. J Parenteral Enteral Nutr. 1995;19:482e91.
69. *Berger MM, Shenkin A.* Trace element requirements in critically ill burned patients. J Trace Elem Med Biol. 2007;21 (Suppl 1):44e8.
70. *Berger MM, Binz PA, Roux C, Charrière M, Scaletta C, Raffoul W, i sur.* Exudative glutamine losses contribute to high needs after burn injury. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2022;46 (4):782-8.
71. *Vanek VW, Matarese LE, Robinson M, Sacks GS, Young LS, Kochevar M.* ASPEN position paper: parenteral nutrition glutamine supple-mentation. Nutr Clin Pract. 2011;26(4):479-94.

72. *Wischmeyer P.* Glutamine supplementation in parenteral nutrition and intensive care unit patients: are we throwing the baby out with the bathwater? J Parenter Enteral Nutr. 2015; 39(8):893-7.
73. *Erdem D, Sözen İ, Çakırca M, Örnek D, Kanyılmaz D, Akan B i sur.* Effect of Nutritional Support Containing Arginine, Glutamine and β-hydroxy-β-methylbutyrate on the Protein Balance in Patients with Major Burns. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2019;47(4):327-33.
74. *Clark A, Imran J, Madni T, Wolf SE.* Nutrition and metabolism in burn patients. Burns & Trauma. 2017;5(11):9-12.
75. *Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y.* Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis †. Ann Med. 2017;49(2):106-16.
76. *Chun DI, Kim S, Kim J, Yang HJ, Kim JH, Cho JH i sur.* Epidemiology and Burden of Diabetic Foot Ulcer and Peripheral Arterial Disease in Korea. J Clin Med. 2019;8(5):748.
77. *Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, Gu Q, Eberhardt MS, Wolz M i sur.* Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population >=40 years of age with and without diabetes: 1999–2000 national health and nutrition examination survey. Diabetes Care. 2004;27(7):1591-7.
78. *American Diabetes Association.* Statistics about diabetes: diabetes from the national diabetes statistics report, 2014. Dostupno na: http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/ [Pristupljeno 12. travnja 2023.].
79. *Hunt NA, Liu GT, Lavery LA.* The economics of limb salvage in diabetes. Plast Reconstr Surg. 2011;127(Suppl 1):289S-295S.
80. *Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS i sur.* Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. Diabetes Care. 2008;31(8):1679-85.
81. *Bus SA, van Netten JJ.* A shift in priority in diabetic foot care and research: 75% of foot ulcers are preventable. Diabetes Metab Res Rev. 2016;32(Suppl 1):195-200.
82. *Fowkes FG.* The measurement of atherosclerotic peripheral arterial disease in epidemiological surveys. Int J Epidemiol. 1988;17(2):248-54.
83. *Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB.* Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. Diabetes Care. 1998;21(5):855-9.
84. *Lebrun E, Tomic-Canic M, Kirsner RS.* The role of surgical debridement in healing of diabetic foot ulcers. Wound Repair Regen. 2010;18(5):433-8.
85. *Ulbrecht JS, Hurley T, Mauger DT, Cavanagh PR.* Prevention of recurrent foot ulcers with plantar pressure-based in-shoe orthoses: the CareFUL prevention multicenter randomized controlled trial. Diabetes Care. 2014;37(7):1982-9.
86. *Fortington LV, Geertzen JH, van Netten JJ, Postema K, Rommers GM, Dijkstra PU.* Short and long term mortality rates after a lower limb amputation. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2013;46(1):124-31.
87. *Pontieri-Lewis V.* The role of nutrition in wound healing. Medsurg Nurs. 1997;6(4):187-90, 221; quiz 191–2.
88. *Moore ZE, Corcoran MA, Patton D.* Nutritional interventions for treating foot ulcers in people with diabetes. Cochrane Database Syst Rev. 2020;7(7):CD011378.
89. *Jones MS, Rivera M, Puccinelli CL, Wang MY, Williams SJ, Barber AE.* Targeted amino acid supplementation in diabetic foot wounds: pilot data and a review of the literature. Surg Infect (Larchmt). 2014;15(6):708-12.
90. *Tatti P, Barber A.* The use of a specialized nutritional supplement for diabetic foot ulcers reduces the use of antibiotics. J Endocrinol Metab 2012;2(1):26-31.
91. *European Union of Medical Specialists (EUMS), Geriatric Medicine Section.* Definition of geriatrics. Dostupno na: https://uemsgeriatricmedicine.org/www/land/definition/english.asp [Pristupljeno 12. travnja 2023.].
92. *Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L i sur.* ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. Clin Nutr. 2019;38(1):10-47.
93. *Allman RM.* Pressure ulcer prevalence, incidence, risk factors, and impact. Clin Geriatr Med. 1997;13(3):421-36.
94. *Berlowitz DR, Wilking SV.* Risk factors for pressure sores. A comparison of cross-sectional and cohort-derived data. J Am Geriatr Soc. 1989;37(11):1043-50.
95. *Harris CL, Fraser C.* Malnutrition in the institutionalized elderly: the effects on wound healing. Ostomy Wound Manage. 2004;50(10):54-63. Erratum in: Ostomy Wound Manage. 2004;50(11):10.
96. *Gomes F, Schuetz P, Bounoure L, Austin P, Ballesteros-Pomar M, Cederholm T i sur.* ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. Clin Nutr. 2018;37(1):336-53.
97. *Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE i sur.* Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. J Am Med Dir Assoc. 2013;14(8):542-59.
98. *Yap J, Holloway S.* Evidence-based review of the effects of nutritional supplementation for pressure ulcer prevention. Int Wound J. 2021;18(6):805-21.
99. *Cereda E, Neyens JCL, Caccialanza R, Rondanelli M, Schols JMGA.* Efficacy of a Disease-Specific Nutritional Support for Pressure Ulcer Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Nutr Health Aging. 2017;21(6):655-61.
100. *Wong A, Chew A, Wang CM, Ong L, Zhang SH, Young S.* The use of a specialised amino acid mixture for pressure ulcers: a placebo-controlled trial. J Wound Care. 2014;23(5):259-60, 262-4, 266-9.
101. *Ogura Y, Yuki N, Sukegane A, Nishi T, Miyake Y, Sato H i sur.* Treatment of pressure ulcers in patients with declining renal function using arginine, glutamine and ß-hydroxy-ß-methylbutyrate. J Wound Care. 2015;24(10):478-82.
102. *Fife C, Otto G, Capsuto EG, Brandt K, Lyssy K, Murphy K i sur.* Incidence of pressure ulcers in a neurologic intensive care unit. Crit Care Med. 2001;29(2):283-90.
103. *Shiferaw WS, Akalu TY, Mulugeta H, Aynalem YA.* The global burden of pressure ulcers among patients with spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. BMC Musculoskelet Disord. 2020;21(1):334.
104. *Montalcini T, Moraca M, Ferro Y, Romeo S, Serra S, Raso MG i sur.* Nutritional parameters predicting pressure ulcers and short-term mortality in patients with minimal conscious state as a result of traumatic and non-traumatic acquired brain injury. J Transl Med. 2015;13:305.
105. *Medical Advisory Secretariat.* Management of chronic pressure ulcers: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2009;9(3):1-203.
106. *Karna E, Miltyk W, Wołczyński S, Pałka JA.* The potential mechanism for glutamine-induced collagen biosynthesis in cultured human skin fibroblasts. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol. 2001;130(1):23-32.
107. *Tatti P, Barber A.* Nutritional Treatment of Diabetic Foot Ulcers – A Key to Success. U: Dinh T, ur. Global Perspective on Diabetic Foot Ulcerations. InTech; 2011.
108. *Campos AC, Groth AK, Branco AB.* Assessment and nutritional aspects of wound healing. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2008;11(3):281-8.

Liječ Vjesn 2024;146:264–268
https://doi.org/10.26800/LV-146-7-8-2

Izvorni rad | Original article

Prikaz bolesnika s ANCA-vaskulitisom liječenih terapijskom izmjenom plazme u Općoj bolnici Zadar u Republici Hrvatskoj

Patients with ANCA vasculitis treated with therapeutic plasma exchange in General Hospital Zadar, Croatia

Dragan Klarić[1]✉, Matija Horaček[2], Marta Klarić[3], Borna Cvečić[1]

[1] Odjel za dijalizu, Služba za interne bolesti, Opća bolnica Zadar, Zadar
[2] Zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Deskriptori
VASKULITIS POVEZAN S ANTINEUTROFILNIM CITOPLAZMATSKIM PROTUTIJELIMA – komplikacije, liječenje; IZMJENA PLAZME; GLOMERULONEFITIS – komplikacije; BUBREG- patologija; GLUKOKORTIKOIDI – terapijska uporaba; CIKLOFOSFAMID – terapijska uporaba; RITUKSIMAB – terapijska uporaba; ISHOD LIJEČENJA

SAŽETAK. *Uvod:* Terapijska izmjena plazme (TPE, prema engl. *therapeutic plasma exchange*) ili plazmafereza je dugo primjenjivana terapija u liječenju po život opasnih stanja bolesnika s vaskulitisom povezanim s antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima (ANCA, prema engl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody;* AAV, prema engl. *ANCA-associated vasculitis*). *Materijali i metode:* U ovom prikazu osam bolesnika s AAV-om, od kojih je šest liječenih s TPE-om, opisat ćemo njihove kliničke i histopatološke karakteristike te ishode njihova liječenja. *Rezultati:* Različite studije došle su do varijabilnih zaključaka o koristi plazmafereze u liječenju opisanih stanja. Na primjer, studija PEXIVAS nije dokazala da primjena plazmafereze s ciljem brzog smanjenja titra ANCA ima povoljniji učinak u odnosu na oralne glukokortikoide. S druge strane, rezultati studije MEPEX pokazali su da je plazmafereza značajno smanjila rizik od progresije u zatajenje bubrega, iako na malom uzorku. U našem uzorku, šest od osam pacijenata podvrgnuto je plazmaferezi, a uz to je njih petero primalo ciklofosfamid, a troje kombinaciju ciklofosfamida i rituksimaba. Petero bolesnika završilo je na dijalizi, dvoje kasnije i na transplantaciji bubrega, a dvoje je doživjelo smrtni ishod. Iako na malom uzorku, nismo primijetili da je plazmafereza, uz dodatno nadomjesno i farmakološko liječenje, imala povoljniji ishod u odnosu na pacijente kod kojih nije primijenjena. *Zaključak:* Plazmafereza je i dalje jedna od glavnih opcija liječenja, što je u skladu sa smjernicama ASFA iz 2021. godine i smjernicama KDIGO iz 2021. godine prema kojima imunosupresivno indukcijsko liječenje i plazmaferezu treba započeti što je prije moguće (u roku od 24 sata) od postavljanja dijagnoze brzonapredujućeg glomerulonefritisa (GN), pogotovo sa zahvaćenošću plućne bazalne membrane i s alveolarnim krvarenjem.

Descriptors
ANTI-NEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODY-ASSOCIATED VASCULITIS – complications, therapy; PLASMA EXCHANGE; GLOMERULONEPHRITIS – complications; KIDNEY – pathology; GLUCOCORTICOIDS – therapeutic use; CYCLOPHOSPHAMIDE – therapeutic use; RITUXIMAB – therapeutic use; TREATMENT OUTCOME

SUMMARY. *Introduction:* Therapeutic plasma exchange (TPE), also known as plasmapheresis, has long been used as a therapy in treating life-threatening conditions in patients with vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA-associated vasculitis). *Materials and methods:* In this review, we will describe clinical and histopathological characteristics, as well as the outcomes of treatment, of eight patients with ANCA-associated vasculitis, six of whom were treated with TPE. *Results:* Various studies have come to variable conclusions regarding the benefit of plasmapheresis in treating these conditions. For example, the PEXIVAS study did not prove that the use of plasmapheresis with the aim of rapidly reducing ANCA titers had a favorable effect compared to oral glucocorticoids. On the other hand, the results of the MEPEX study showed that plasmapheresis significantly reduced the risk of progression to kidney failure, although in a small sample. In our sample, six out of eight patients underwent plasmapheresis, with five of them also receiving cyclophosphamide, and three receiving a combination of cyclophosphamide + rituximab. Five patients ended up on dialysis, two later underwent kidney transplantation, and two experienced fatal outcomes. Although in a small sample, we did not observe that plasmapheresis, along with additional supportive and pharmacological treatment, resulted in a favorable outcome compared to patients who did not receive it. *Conclusion:* Plasmapheresis remains one of the main treatment options, in line with the ASFA guidelines from 2021 and KDIGO guidelines from 2021, which recommend initiating immunosuppressive induction treatment and plasmapheresis as soon as possible, within 24 hours of diagnosis of rapidly progressive glomerulonephritis (GN), especially with alveolar involvement.

Terapijska izmjena plazme (TPE, prema engl. *therapeutic plasma exchange*) ili plazmafereza jest ekstrakorporalni terapijski postupak koji odvaja plazmu od ostalih komponenti krvi – plazma se odstranjuje i nadomješta supstitucijskom otopinom. TPE je dodatna

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. Dragan Klarić, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-1484-877X,
Odjel za dijalizu, Služba za interne bolesti, Opća bolnica Zadar,
Bože Peričića 5, 23000 Zadar, e-pošta: dragon.klaric@gmail.com

Primljeno 13. ožujka 2024., prihvaćeno 17. travnja 2024.

indukcijska terapija imunosupresiji za teško oštećenje bubrega kod brzonapredujućeg glomerulonefritisa (GN), pogotovo sa zahvaćenošću plućne bazalne membrane s alveolarnim krvarenjem radi uklanjanja cirkulirajućih imunoloških kompleksa u sklopu vaskulitisa povezanih s antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima (ANCA, prema engl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*; AAV, prema engl. *ANCA-associated vasculitis*).[1] Ovi bolesnici imaju visoki rizik od smrti ili završnog stadija kronične bubrežne bolesti (ESRD, prema engl. *end stage renal disease*) bez obzira na imunosupresivnu terapiju. Osnovni lječidbeni princip TPE-a jest odstranjenje destruktivnih autoprotutijela. Drugi su mogući učinci uklanjanje upalnih medijatora i modulacija sekrecije citokina. Kako bi plazmafereza bila učinkovita potrebna je visoka koncentracija makromolekula u cirkulaciji koje uzrokuju bolest.[2]

Zahvaćenost bubrega u AAV-u česta je (64% – 85%) i povezana s visokim morbiditetom i mortalitetom. Smanjena bubrežna funkcija i plućno krvarenje prediktori su ranije smrti i ESRD-a, a kašnjenje u dijagnozi i terapiji te korištenje tretmana koji imaju spor početak djelovanja te nepotpuni ili toksični učinak pridonose lošim ishodima.[3] Kod ovih bolesnika TPE ima veći učinak u indukcijskom liječenju.[4] Upotreba plazmafereze temelji se na pretpostavci da se njome uklanjaju protutijela i razni medijatori upale pa je stoga TPE prva linija liječenja i treba ju započeti što prije te provoditi postupak svakodnevno uz praćenje serumske koncentracije protutijela ANCA, idealno dok ne nestanu iz seruma. Radi navedenoga, smjernice KDIGO iz 2021. godine preporučuju da glukokortikoide i plazmaferezu treba započeti što je prije moguće (u roku od 24 sata) i da visoke doze glukokortikoida i plazmaferezu treba započeti prije povratka protutijela ANCA kada se sumnja na bolest.[1,4,5] Frekvencija izmjene plazme je svaki drugi dan kroz dva tjedna. Izmjena se provodi otopinom 5-postotnih albumina 1 – 1,5 volumena plazme. U slučaju alveolarnog krvarenja plazmafereza se provodi svaki dan do prestanka krvarenja. ANCA su negativna u 10 – 20% AAV-a.[6] Dijagnoza ANCA-negativnog vaskulitisa temelji se na kliničkoj slici i histološkim promjenama. Negativni serološki ANCA-testovi ne isključuju bolest i to ne znači da pri sumnji na istu nije potrebno napraviti biopsiju bubrega, budući da prisutnost bolesti može dovesti do brzoga kliničkog pogoršanja – zatajenja bubrega i smrtnog ishoda. Patohistološki nalaz i prognoza ANCA-negativnog pozitivnog AAV-a slični su.[1–3]

Materijali i metode

Analizirali smo osam bolesnika s dijagnozom AAV-a koji su hospitalizirani i liječeni u našem centru između 2011. i 2020. godine. Iz povijesti bolesti priku-

TABLICA 1. – TABLE 1. KLINIČKI PODATCI / CLINICAL DATA

Pacijent Patient	Spol Sex	Dob Age	eGFR u vrijeme biopsije (ml/min/1,73m²) eGFR at biopsy (ml/min/1,73m²)	eGFR na kraju praćenja (ml/min/1,73m²) eGFR at the end of follow-up (ml/min/1,73m²)	Preživljavanje od postavljanja dijagnoze do Survival time from biopsy to			TX	HD	TPE	Th. rituksimab ili ciklofosfamid Th. rituximab or cyclophosphamide	Tip ANCA-e ANCA type	Plućno krvarenje Hemoptysis	Anti-GBM
					smrti death	remisije remission	uključenja na dijalizu / dialysis							
1	Ž / F	54	56,2	40	/	24 mj. / m.	/	NE	NE	DA	DA c/r	ANCA-MPO	NE	
2	Ž / F	68	12	7,1	/	/	odmah / immediately	DA	DA	DA	DA c	ANCA-negativan AAV	NE	
3	Ž / F	53	9	6,2	/	/	odmah / immediately	NE	DA	DA	DA c/r	ANCA-MPO	NE	
4	Ž / F	69	8	4	26 dana 26 days	/	odmah / immediately	NE	DA	DA	DA c	ANCA-MPO	DA	
5	M	73	28,9	61,2	/	Da / Yes	/	NE	NE	DA	DA c	ANCA-MPO	DA	Neg (–)
6	Ž / F	70	8	6	/	/	7 dana / days	DA	DA	DA	DA c	ANCA-MPO	DA	Neg (–)
7	M	73	39,1	54	/	57 mj. / m.	/	NE	NE	NE	DA c/r	ANCA-MPO	DA	
8	Ž / F	65	27,3	9,4	50 mj.	25 mj. / m.	25 mj.	NE	DA	NE	DA c	ANCA-MPO	DA	

TX – transplantacija bubrega / kidney transplantation; HD – hemodijaliza / hemodialysis; c – ciklofosfamid / cyclophosphamide; r – rituksimab / rituximab

Tablica 2. – Table 2. Patohistološki podatci / Histopathology data

Pacijent Patient	Spol Sex	Dob Age	Ukupno glomerula Total glomeruli	Uredni glomeruli Sustained glomeruli		Potpuno vezivno promijenjeni glomeruli Globally sclerosed glomeruli		Segmentalne skleroze /fibrozni polumjeseci Segmental sclerosis /fibrouscrescents		(Fibro)celularni polumjeseci s nekrozama ili bez njih (Fibro)cellular crescents with or without necrosis		Tip ANCA glomerulonefritisa ANCA glomerulonephritis type	IFTA %	Brixov skor rizika Brix risk score
1	Ž / F	54	64	8	12,5%	5	7,8%	2	3,1%	49	76,6%	s polumjesecima / crescentic	10	srednji / moderate
2	Ž / F	68	12	1	8,3%	6	50,0%	0	0,0%	1	8,3%	sklerozirajući / sclerosing	40	visoki / high
3	Ž / F	53	13	0	0,0%	4	30,8%	2	15,4%	7	53,8%	s polumjesecima / crescentic	30	visoki / high
4	Ž / F	69	66	58	87,9%	1	1,5%	0	0,0%	7	10,6%	fokalni / focal	0	srednji / moderate
5	M	73	19	7	36,8%	2	10,5%	0	0,0%	10	52,6%	s polumjesecima / crescentic	10	niski / low
6	Ž / F	70	19	8	42,1%	0	0,0%	0	0,0%	11	57,9%	s polumjesecima / crescentic	10	srednji / moderate
7	M	73	26	7	26,9%	3	11,5%	4	15,4%	12	46,2%	miješani / mixed	15	niski / low
8	Ž / F	65	30	2	6,7%	12	40,0%	7	23,3%	7	23,3%	miješani / mixed	10	srednji / moderate

pili smo sljedeće podatke u trenutku postavljanja dijagnoze: spol, dob, zahvaćenost dišnog sustava u vidu plućnog krvarenja, početni testovi bubrežne funkcije, liječenje TPE-om i hemodijalizom, transplantacija, vrsta primijenjene imunosupresivne terapije, preživljenje, tip AAV-a te patohistološki podatci o bolesti. Prikupljeni klinički, laboratorijski i patohistološki podatci prikazani su u tablicama 1 i 2. Statistički izračuni (srednje vrijednosti, medijani) učinjeni su u programu *Microsoft Office Excel*.

Rezultati

Period praćenja trajao je od trenutka biopsije i postavljanja dijagnoze do 1. svibnja 2023., dakle prosječno 87,5 mjeseci (42 – 146 mjeseci). Uključeno je šest (75%) žena i dva (25%) muškarca. Medijan životne dobi bolesnika u trenutku biopsije iznosio je 68,5 godina (raspon 53 – 73 godina). Svi bolesnici klinički su se prezentirali brzonapredujućim nefritisom s proteinurijom nefrotskog ranga, od čega njih petero (62,5%) i hemoptizom. Medijan procijenjene glomerularne filtracije (eGFR, prema engl. *estimated glomerular filtration rate*) iznosio je 19,7 ml/min/1,73m^2. Naknadno je kod sedam bolesnika utvrđeno je da se radi o AAV-u sa specifičnošću za mijeloperoksidazu (ANCA MPO, prema engl. *ANCA directed against myeloperoxidase*) dok je kod jednog bolesnika utvrđen ANCA-negativan AAV.

Uključenim bolesnicima učinjena je biopsija bubrega. Prosječan broj glomerula po biopsiji iznosio je 31,1 (raspon 12 – 66), od čega je u prosjeku 4,1 (19%) bio potpuno vezivno promijenjen. U prosječno 13 glomerula (41,2%) nalazili su se celularni i/ili fibrocelularni polumjeseci s ili bez nekroza, a u prosječno 1,9 glomerula (7,2%) fibrozni polumjeseci i/ili segmentalne skleroze. Prosječno 11,4 glomerula (27,7%) bilo je uredne morfologije. Intersticijska fibroza i tubularna atrofija (IFTA) prosječno su zahvaćale 15,6% parenhima kore bubrega. Prema promjenama na glomerulima, razvrstali smo dijagnosticirane AAV GN u iduće četiri kategorije prema klasifikaciji koju su predložili Berden i suradnici.[7] Fokalni AAV GN bio je samo jedan (12,5%), s polumjesecima ih je bilo četiri (50%), miješanih dva (25%), a sklerozirajućih jedan (12,5%). Prema Brixovom bodovanju rizika za razvoj zatajenja bubrega[8], koji uključuje eGFR u vrijeme biopsije bubrega, postotak urednih glomerula te postotak IFTA-e, u našem uzorku dva (25%) su bolesnika visokog rizika, četiri (50 %) srednjeg, a još dva (25%) niskog rizika.

Liječenje TPE-om provedeno je u šest bolesnika neposredno po postavljanju dijagnoze (učinjeno je pet do sedam izmjena plazme u rasponu 5 – 14 dana). Liječenje hemodijalizom započeto je u pet bolesnika, od čega je četiri uključeno u prvih tjedan dana od postavljanja dijagnoze, a jedan nakon 25 mjeseci. Uz

ostalo potporno liječenje, svih osmero bolesnika liječeno je pulsevima ciklofosfamida koji je u tri bolesnika naknadno zamijenjen rituksimabom. Uspješna transplantacija bubrega provedena je u dva bolesnika. Troje bolesnika je imalo trajnu remisiju. Od komplikacija povezanih s osnovnom bolešću preminula su dva bolesnika (jedan 26 dana nakon postavljanja dijagnoze, a drugi 50 mjeseci kasnije). Jedna bolesnica, u parcijalnoj remisiji, imala je povrat bolesti sedam godina nakon inicijalne te je rebioptirana, a u terapiju joj je nakon patohistološke potvrde povrata bolesti uveden rituksimab, nakon čega je ušla u remisiju. Iako uzorak nije dovoljno velik za donošenje statistički značajnih zaključaka, u ovom uzorku nije uočena razlika u ishodima između pacijenata koji su podvrgnuti plazmaferezi i onih koji nisu.

Rasprava

Različite studije došle su do varijabilnih zaključaka o koristi plazmafereze u liječenju opisanih stanja. Prednost u primjeni plazmafereze daje studija MEPEX, koje je randomizirala 137 pacijenata s AAV-om (52% MPO-ANCA i 43% PR3-ANCA) i serumskim kreatininom >5,8 mg/dl. Učinjeno je sedam izmjena plazme i/ili tri intravenozna pulsa metilprednizolona u dozi od 1 g kao terapija indukcije za remisiju. Izmjena plazme značajno je smanjila rizik od progresije zatajenja bubrega nakon 12 mjeseci (za 20%), ali to nije utjecalo na preživljenje bolesnika. Ovoj studiji za zamjerku se uzima mali broj ispitanika.[9] U našem, iako premalom uzorku, nismo primijetili da je plazmafereza, uz dodatno nadomjesno i farmakološko liječenje, utjecala na povoljniji ishod u odnosu na pacijente u kojih nije primijenjena.

Nadalje, studija PEXIVAS provela je ispitivanje bolesnika s AAV-om i oštećenjem bubrega s eGFR <50 ml/min/1,73m^2 i/ili zahvaćenošću pluća s difuznim alveolarnim krvarenjem. Nije dokazala značajno povoljan učinak plazmafereze u smislu brzog smanjenja titra ANCA-e.[9] Osim toga, u studiji PEXIVAS učinak TPE pridodane imunosupresivnoj terapiji na klinički važne ishode kao što su smrt i ESRD, u usporedbi sa samom imunosupresivnom terapijom u bolesnika s teškim AAV-om, bio je neizvjestan. Učestalost smrti ili ESRD-a nije bila niža pri kombiniranoj terapiji.[3,5] Nadalje, smanjena doza oralnih glukokortikoida nije bila inferiornija u odnosu na standardne doze s obzirom na rizik od smrti ili ESRD-a i rezultirala je manjim rizikom od ozbiljnih infekcija u prvoj godini liječenja.[3]

Van Daalen i suradnici su na temelju navedenih studija proveli međunarodnu validacijsku studiju na novoprikupljenim podatcima te dodatno analizirali nalaze ove validacijske studije u metaanalizi koja je uključivala rezultate prethodno provedenih validacijskih studija.[10] Podaci o bolesnicima s histopatološkom dijagnozom ANCA GN-a prikupljeni su iz deset međunarodnih suradničkih ustanova, a prikupljeni bioptički materijal analiziran je u Sveučilišnom medicinskom centru u Leidenu. Određen je histopatološki tip ANCA GN-a, razina rizika i uspoređene vrijednosti eGFR-a u vrijeme biopsije i na kraju praćenja. Rezultati su pokazali da bolesnici sa sklerozirajućim ANCA GN-om imaju nepovoljan ishod, dok je kod bolesnika s ANCA GN-om s polumjesecima ishod povoljan. Nije nađena statistički značajna razlika između miješanog tipa i onoga s polumjesecima. Unatoč tomu što nije bilo razlike prema patohistološkoj slici, i dalje postoje morfološke razlike na temelju kojih su dva navedena tipa specificirana. Također, nađena je značajna razlika u eGFR-u – bolesnicima s ANCA GN-om s polumjesecima eGFR je u vrijeme biopsije bio znatno niži, a s vremenom se vratio na vrijednosti prije pojave ANCA GN-a, slično kao kod miješanog tipa. Prema Brixovoj procjeni rizika, tijekom trogodišnjeg praćenja bubrežna funkcija je ostala očuvana kod 100% bolesnika s niskim rizikom, 96% sa srednjim i 77% s visokim, što je, u usporedbi s osnovnim istraživanjem, puno povoljnije. Našim bolesnicima određeni su histološki tip bolesti i Brixov skor za procjenu rizika, međutim, zbog malog uzorka ne možemo sa sigurnošću usporediti karakteristike s rezultatima ove studije. Štoviše, čak su oba smrtna slučaja u našem uzorku inicijalno bila označena kao srednji rizik prema Brixu.

Na temelju ovih rezultata, *American Society for Apheresis* (ASFA) ažurirala je svoje smjernice iz 2019. godine gdje je TPE za brzonapredujućeg GN u AAV-u promijenjen iz kategorije I u prvoj liniji u kategoriju II u drugoj liniji liječenja.[1,11] Osim toga, smjernice KDIGO iz 2021. godine preporučuju da se terapija glukokortikoidima i plazmafereza započne što je prije moguće (u roku od 24 sata od postavljanja dijagnoze) i da visoke doze glukokortikoida i plazmaferezu treba započeti prije povratka protutijela ANCA kada se sumnja na bolest.[1,4,5] Smjernice EULAR iz 2022. godine za indukciju remisije kod životno ugrožavajućih AAV-a preporučuju kombinaciju visokih doza glukokortikoida s rituksimabom ili ciklofosfamidom. Plazmafereza se može razmotriti u pacijenata s brzonapredujućim glomerulonefritisom, a azatioprin i metotreksat moguće su alternative biološkoj terapiji za održavanje remisije kod AAV-a.[12] Brza i precizna patohistološka dijagnoza omogućuje pravovremeno i adekvatno liječenje, a posebno je bitna kod ANCA-negativnih AAV-a.

POKRATE

AAV – vaskulitis povezan s ANCA (prema engl. *ANCA-associated vasculitis*)

ANCA – antineutrofilna citoplazmatska protutijela (prema engl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*)

ASFA – American Society for Apheresis
eGFR – procijenjena glomerularna filtracija (prema engl. *estimated glomerular filtration rate*)
ESRD – završni stadij kronične bubrežne bolesti (prema engl. *end stage renal disease*)
GN – glomerulonefritis
IFTA – intersticijska fibroza i tubularna atrofija
MPO – mijeloperoksidaza
TPE – terapijska izmjena plazme (prema engl. *therapeutic plasma exchange*)

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: DK, MH, MK
Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: DK, BC
Pisanje prve verzije rada: DK
Kritička revizija: DK, MH, MK

LITERATURA

1. *Fukuoka K, Kishimoto M, Kawakami T, Komagata Y, Kaname S.* Plasmapheresis for systemic vasculitis. Ther Apher Dial. 2022;26(3):493-506.
2. *Feehally J FJ, Tonelli M, Johnson RJ.* Plasma Exchange. Comprehen Clin Nephrol. 6. izd. London: Elsevier; 2019, str. 1132-40.
3. *Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puechal X, Fujimoto S i sur.* Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med. 2020;382(7): 622-31.
4. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work G.* KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021; 100(4S):S1-S276.
5. *McAdoo SP, Pusey CD.* Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(7):1162-72.
6. *Colvin RB CA, Cornell LD.* Diagnostic Pathology: Kidney Diseases. 4. izd. London: Elsevier; 2023, str. 1176.
7. *Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K i sur.* Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol. 2010;21(10):1628-36.
8. *Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, Vettorazzi E, Busch M, Nitschke M i sur.* Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. Kidney Int. 2018;94(6):1177-88.
9. *De Vriese AS, Fervenza FC.* PEXIVAS: The End of Plasmapheresis for ANCA-Associated Vasculitis? Clin J Am Soc Nephrol. 2021;16(2):307-9.
10. *van Daalen EE, Wester Trejo MAC, Goceroglu A, Ferrario F, Joh K, Noel LH i sur.* Developments in the Histopathological Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. Clin J Am Soc Nephrol. 2020;15(8):1103-11.
11. *Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA i sur.* Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. J Clin Apher. 2023;38 (2):77-278.
12. *Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid M i sur.* EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023;83:30-47.

Vijest | News

Pratite nas i na portalu
Liječnički vjesnik

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

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

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

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



Liječ Vjesn 2024;146:269–273
https://doi.org/10.26800/LV-146-7-8-3

Izvorni rad | Original article

Probir antitijela non-HLA – prvi rezultati

Screening for Non-HLA Antibodies – the very first results

Marija Burek Kamenarić[1]✉, Lucija Jukić[1], Renata Žunec[1]

[1] Odjel za tipizaciju tkiva, Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

Deskriptori
HLA ANTIGENI – imunologija;
TESTIRANJE HISTOKOMPATIBILNOSTI – metode;
PROTUTIJELA; TRANSPLANTACIJA BUBREGA;
ODBACIVANJE PRESATKA

SAŽETAK. *Cilj:* Važnost i uloga antitijela usmjerenih protiv humanih leukocitnih antigena (HLA) u reakcijama odbacivanja posredovanih antitijelima nakon transplantacije solidnih organa danas je jasno dokazana. Smatra se da su i antitijela usmjerena na antigene koji nisu dio sustava HLA, tzv. antitijela non-HLA, također povezana s humoralnim odbacivanjem te da mogu utjecati na preživljenje presatka. Prisutnost antitijela non-HLA dodatno ukazuje na bolesnike s povećanim imunološkim rizikom prije i nakon transplantacije organa. Cilj rada bio je odrediti prisutnost antitijela non-HLA u skupinama bolesnika prije i nakon transplantacije bubrega, odrediti njihovu učestalost pojavljivanja validiranim testovima probira te verificirati analizu rezultata. *Ispitanici i metode:* Analiza prisutnosti antitijela non-HLA provedena je u 17 visoko HLA-senzibiliziranih bolesnika na listi čekanja za transplantaciju bubrega (skupina *pre-tx*) i u 10 bolesnika s transplantiranim bubregom (skupina *post-tx*) čiji nalazi biopsija ukazuju na humoralno odbacivanje, a bez dokazanih prisutnih donor-specifičnih antitijela HLA (DSA). Za određivanje antitijela non-HLA korišten je test temeljen na tehnologiji *Luminex* koji omogućuje izravnu simultanu detekciju antitijela IgG protiv 60 različitih antigena non-HLA. *Rezultati:* Prisutnost antitijela non-HLA najmanje jedne specifičnosti dokazana je u 16/17 (94,1%) primatelja pre-tx skupine te u 7/10 (77,0%) primatelja post-tx skupine. Vrijednosti intenziteta fluorescencije pozitivnih reakcija bile su statistički značajno više u pre-tx skupini u usporedbi s post-tx skupinom. Broj specifičnosti antitijela non-HLA određenih po pojedinom primatelju bio je veći u pre-tx skupini. *Zaključak:* Test omogućuje vrlo osjetljivo dokazivanje prisutnosti i specifičnosti antitijela non-HLA. Prisutnost antitijela non-HLA visoka je u obje ispitivane skupine, a broj specifičnosti i intenzitet pozitivnih reakcija značajno je veći u visoko HLA-senzibiliziranih primatelja. Biopsijom dokazano humoralno odbacivanje bez prisutnih HLA DSA može biti povezano s antitijelima non-HLA u post-tx skupini.

Descriptors
HLA ANTIGENS – immunology;
HISTOCOMPATIBILITY TESTING – methods;
ANTIBODIES; KIDNEY TRANSPLANTATION ;
GRAFT REJECTION

SUMMARY. *Objective:* The importance and role of antibodies directed against human leukocyte antigens (HLA) in antibody-mediated rejection (AMR) reactions after solid organ transplantation has been clearly demonstrated. Antibodies against non-HLA antigens (non-HLA antibodies) are also thought to be associated with humoral rejection and may affect graft survival. The presence of non-HLA antibodies additionally indicates an increased immunological risk before and after organ transplantation. The aim of the work was determination of non-HLA antibodies in groups of patients before and after kidney transplantation using validated screening tests for non-HLA antibodies and, based on results analysis determine the frequency of non-HLA antibodies occurrence. *Subjects and Methods:* We tested one of the two currently available non-HLA antibody assays based on Luminex platform which allows the direct simultaneous detection of IgG antibodies to 60 non-HLA auto-antigens. The tested cohort consisted of 17 HLA highly sensitized recipients on the kidney waiting list (pre-tx group) and 10 kidney transplant recipients (post-tx group) with biopsies showing evidence of AMR in the absence of detectable HLA donor-specific antibodies (DSA). *Results:* The presence of at least one of non-HLA antibody was detected in 16/17 (94.1%) pre-tx group recipients while in post-tx group non-HLA antibody was detected in 7/10 (77.0%) recipients. The fluorescence intensity for positive reactions was significantly higher in pre-tx group compared to post-tx group. The number of different non-HLA specificities detected per recipient was also much higher in pre-tx group. *Conclusion:* The assay enabled highly sensitive detection and characterization of non-HLA antibodies. The presence of non-HLA antibodies is high in both investigated groups, and the number of specificities and intensity of positive reactions were significantly higher in HLA highly sensitized recipients. Biopsy proven AMR without detected HLA DSA can be associated with the presence of non-HLA antibodies in the post-tx group.

Antitijela razvijena protiv antigena koji nisu humani leukocitni antigeni (HLA) nazivamo antitijela non-HLA. Antitijela non-HLA mogu se podijeliti na aloantitijela (usmjerena protiv nepodudarnih antigena non-HLA darivatelja) i na autoantitijela (usmjerena protiv vlastitih antigena non-HLA izloženih na površini stanica nakon apoptoze).[1,2] Uzrok nastanka anti-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Marija Burek Kamenarić, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-2781-4576
Odjel za tipizaciju tkiva, Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb,
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: mburek@kbc-zagreb.hr

Primljeno 14. ožujka 2024., prihvaćeno 31. svibnja 2024.

Antigen non-HLA	Naziv gena / Gene name
ACTIN	Actin
AGRN	Agrin
APOL2	Apolipoprotein L2
ARHGDIB	ARHGDIB
ATP5B	ATP Synthase F1 Subunit Beta
CCP	Cyclic Citrullinated Peptide
CD40	CD40 molecule
CGB5	Chorionic Gonadotropin Subunit Beta 5
COLLAGEN I	Collagen I
COLLAGEN II	Collagen II
COLLAGEN III	Collagen III
COLLAGEN IV	Collagen IV
COLLAGEN V	Collagen V
COLLAGEN VI	Collagen VI
CSF2	Colony Stimulating Factor 2
CXCL11	C-X-C Motif Chemokine Ligand 11
CXCL9	C-X-C Motif Chemokine Lignad 9
DEXI	Dexamethasone-induced transcript
EMCN	Endomucin
ENO1	Alpha-enolase
FAS	Fas Cell Surface Death Receptor
FIBRONECTIN 1	Fibronectin 1
FLRT2	Fibronectin Leucine Rich Transmembrane Protein 2
GAPDH	Glyceraldehyde-3-phosphate Dehydrogenase
GDNF	Glial Cell Derived Neurotrophic Factor
GSTT1	Glutathione S-Transferase Theta-1
HARS	Jo-1
HSPB1	Heat Shock Protein Beta-1
Human Transferrin	Transferrin
ICAM1	Intracellular Adhesion Molecule 1

Antigen non-HLA	Naziv gena / Gene name
IFNG	Interferon Gamma
IL21	Interleukin 21
IL8	Interleukin 8, CXCL8
KRT18	Cytokeratin 18
KRT8	Cytokeratin 8
LGALS3	Galectin 3
LGALS8	Galectin 8
LMNA	Lamin-A/C
LPHN1	Latrophilin 1
Mcosin	Myosin
NCL	Nucleolin
P2RY11	Purinergic Receptor P2Y11
PECR	Peroxisomal Trans-2-enoyl-CoA Reductase
PLA2R1	Phospholipase A2 Receptor 1
PRKCH	Protein kinase C, Eta
PRKCZ	Protein kinase C, Zeta
PTPRO	Receptor type Tyrosine - protein Phosphatase U
ROR1	Receptor Tyrosine Kinase-Like Orphan Receptor 1
SHC3	SHC Adaptor Protein 3
SNRPB2	Small Nuclear Ribonucleoprotein Polypeptide B
SNRPN	Small Nuclear Ribonucleoprotein Polypeptide N
SSB	Sjogren Syndrome Antigen B
STAT6	Signal Transducer And Activator of Transcription 6
Thyroglobulin	Thyroglobulin
TUBA1B	Tubulin Alpha 1b
TUBB	Tubulin Beta
TUBULIN	Tubulin
VCL	Vinculin
VEGFA	Vascular Endothelial Growth Factor A
VIM	Vimentin

Slika 1. Panel *Immucor Lifecodes* sa 60 različitih antigena non-HLA namijenjenih za otkrivanje prisutnosti i specifičnosti antitijela non-HLA u serumu bolesnika

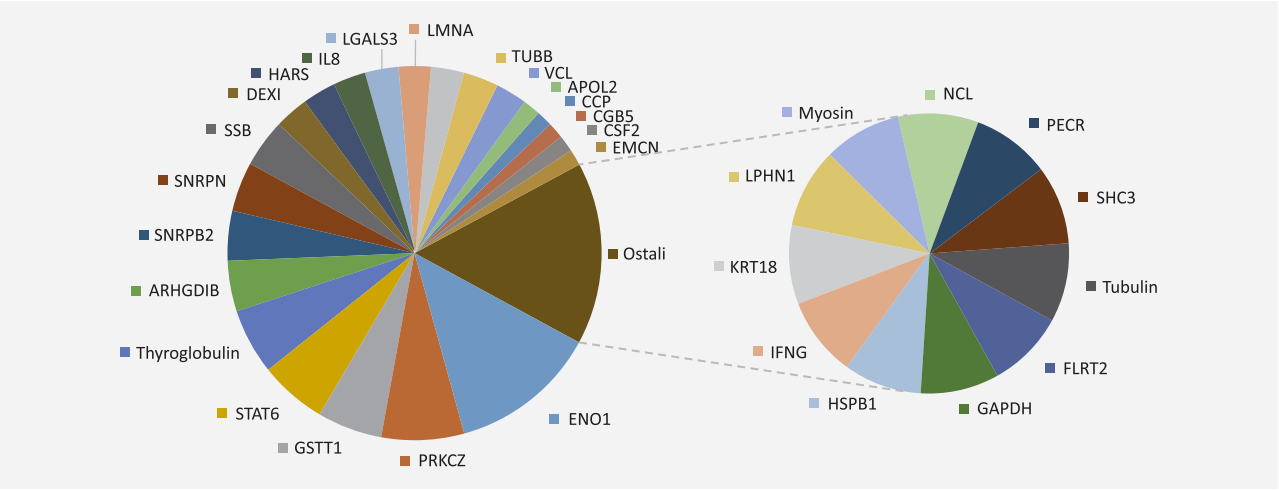
Figure 1. Immucor Lifecodes panel with 60 different non-HLA antigens applied for the detection and screening of non-HLA antibodies in patient's serum sample

tijela non-HLA najčešće je endotelna ozljeda koja u prijetransplantacijskom periodu može nastati zbog različitih razloga, kao npr. akutne ozljede bubrega, kronične bubrežne bolesti, lupusnog nefritisa, žarišne segmentalne glomeruloskleroze, dijabetesa ili preeklampsije.[1] U posttransplantacijskom periodu endotelna ozljeda može biti posljedica npr. ishemijsko-reperfuzijskog oštećenja, nefropatije uzrokovane humanim BK poliomavirusom, akutnog pijelonefritisa presatka, humoralnog odbacivanja, imunosupresije i slično.[1,3] Antitijela non-HLA prepoznaju antigene non-HLA koji se nalaze na različitim stanicama i tkivima kao što su endotelne stanice, glatke mišićne stanice, tubularne epitelne stanice, podociti, mezangijske stanice i stanice imunosnog sustava.[1,2,4]

U liječenju transplantacijom prisutnost antitijela protiv antigena HLA specifičnih za nepodudarne antigene HLA darivatelja, tzv. donor-specifična antitijela (engl. *donor specific antibodies*, DSA) glavni su uzrok humoralnog odbacivanja presatka.[5] Međutim, sve je više dokaza kako humoralno odbacivanje mogu uzrokovati i antitijela non-HLA.[6–9] Prisutnost antitijela non-HLA najčešće se očituje kliničkom disfunkcijom presatka i histopatološkim dokazom humoralnog odbacivanja u bolesnika kod kojih nije dokazano prisustvo HLA DSA.[1] Antitijela non-HLA mogu se pojaviti samostalno ili istodobno s antitijelima HLA stvarajući sinergistički učinak na presadak.[4,5]

Unatoč dokazima o važnosti i utjecaju antitijela non-HLA na presadak, probir za njihovu prisutnost u serumu bolesnika prije ili nakon transplantacije još uvijek nije rutinski postupak u imunološkom praćenju bolesnika. Kako bi se to omogućilo, potrebna je tehnologija i test visoke osjetljivosti te široke specifičnosti koji će biti lako reproducibilan te omogućiti usklađene i validirane rezultate u laboratorijima na temelju kojih će se valjano analizirati otkrivena antitijela non-HLA te procijeniti njihovu kliničku važnost.[5,10]

Cilj ovog rada bio je testirati jedan od dvaju na tržištu trenutno dostupnih testova za simultano odre-



Slika 2. Specifičnosti antitijela non-HLA određene u obje ispitivane skupine. Od ukupno 33 različite određene specifičnosti, 16 specifičnosti uočeno je samo jednom („Ostali“).

Figure 2. Specificities of non-HLA antibodies detected in both investigated groups. Out of a total of 33 different specificities detected, 16 specificities were observed only once („Ostali“).

đivanje antitijela non-HLA temeljena na tehnologiji *Luminex* te preliminarno procijeniti pojavnost antitijela non-HLA u dvije odabrane skupine ispitanika.

Ispitanici i metode

Za istraživanje su odabrane dvije skupine ispitanika. Prva skupina obuhvaćala je 17 primatelja (6 žena i 11 muškaraca) koji se nalaze na Eurotransplantovoj listi čekanja za transplantaciju bubrega (skupina pre-tx). Među njima, 16/17 primatelja su visoko HLA-senzibilizirani s prisutnim antitijelima protiv HLA razreda I (N=1), antitijelima protiv HLA razreda II (N=4) ili antitijelima protiv HLA razreda I i II (N=11). Jedan primatelj je bio negativan za antitijela protiv HLA. Drugu testiranu skupinu činilo je 10 primatelja (3 žene i 7 muškaraca) s transplantiranim bubregom u poslijetransplantacijskom praćenju (skupina post-tx) čiji su histopatološki nalazi biopsija ukazivali na humoralno odbacivanje, a bez prisutnih HLA DSA. Kod 5/10 primatelja iz ove skupine bila su prisutna HLA non-DSA antitijela razreda I, 2/10 imalo je HLA non-DSA antitijela razreda I i II, dok kod 3/10 primatelja nije dokazana prisutnost antitijela HLA. Za određivanje prisutnosti antitijela non-HLA korišten je *LIFECODES Non-HLA Antibody Assay* kit (Immucor Inc., Norcross, Georgia, USA) koji omogućuje izravno simultano određivanje antitijela IgG protiv 60 različitih antigena non-HLA (slika 1).

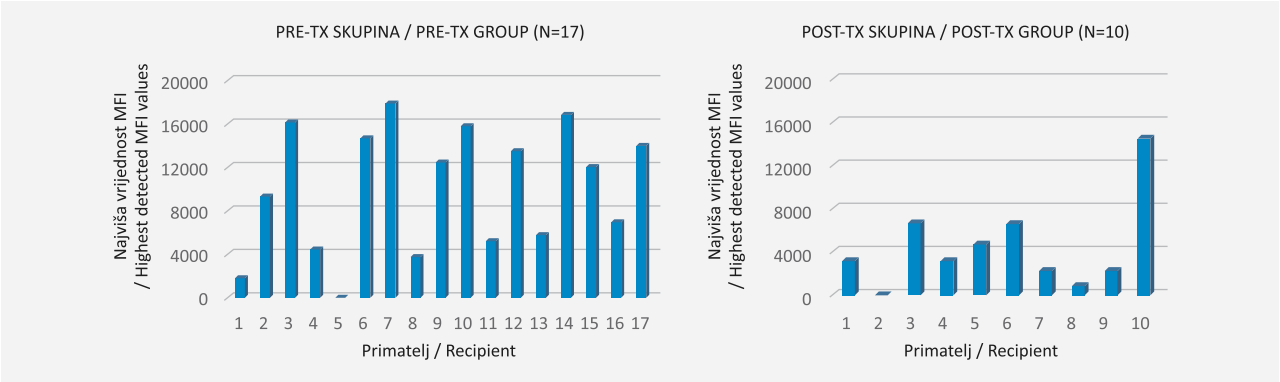
Test se temelji na sintetskim polistirenskim mikrokuglicama na čijoj su površini vezani antigeni non-HLA. Inkubacijom 40 µL mikrokuglica s 10 µL seruma bolesnika tijekom 30 minuta, prisutna antitijela non-HLA specifično se vežu na antigene non-HLA vezane na mikrokuglicama. Nakon ispiranja dodaje se 45 µL fikoeritrinom obilježenoga sekundarnog antitijela koje se tijekom sljedećih 30 minuta inkubacije veže na kompleks antigen non-HLA / antitijelo non-HLA na mikrokuglicama. Reakcije se laserski očitavaju u uređaju *Luminex*, a signali se izražavaju kao srednji intenzitet fluorescencije, tzv. MFI (engl. *median fluorescence intensity*). Kao prag pozitivnosti reakcija u našem testu odabrana je minimalno dvostruko veća vrijednost MFI u usporedbi s definiranom vrijednošću MFI za pozitivnu reakciju od strane proizvođača testova kako bismo sa sigurnošću izbjegli lažno pozitivne reakcije. Rezultati se analiziraju pomoću Excel programa *LIFECODES Non-HLA Antibody Analysis Tool* kreiranog i licenciranog od strane proizvođača.

Statistička analiza rezultata obuhvaćala je direktno brojenje te izračunavanje srednjih vrijednosti i usporedbu između dviju testiranih skupina koristeći *online* kalkulator (https://goodcalculators.com/one-way-anova-calculator).

Rezultati

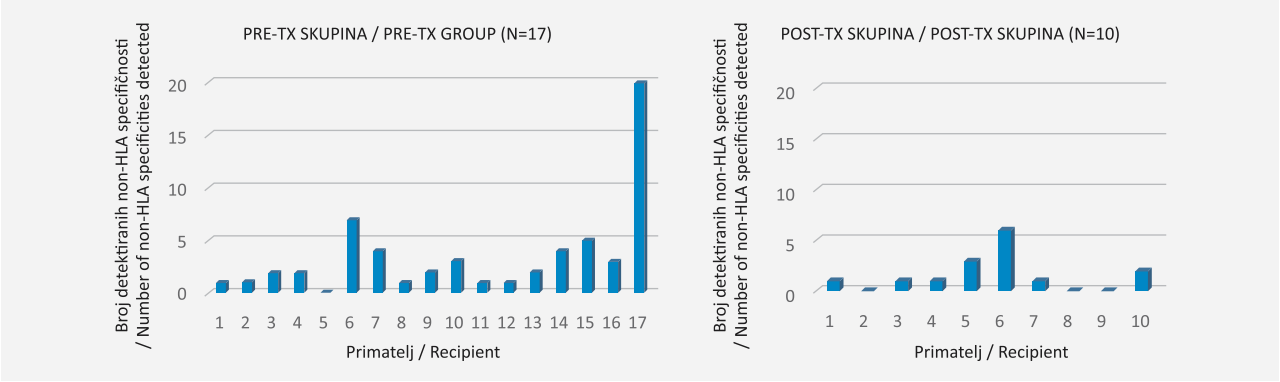
Prisutnost antitijela non-HLA najmanje jedne specifičnosti uočena je u 16/17 (94,1%) primatelja pre-tx skupine te u 7/10 (77,0%) primatelja post-tx skupine. Ukupno 33 različite specifičnosti antitijela non-HLA određene su u obje skupine (slika 2). Kod najvećeg broja ispitanika bila su prisutna antitijela non-HLA specifičnosti: alfa-enolaza, ENO1 (37,5%); protein kinaza C zeta, PRKCZ (20,8%); glutation-S-transferaza theta 1, GSTT1 (12,1%); signalni transduktor i aktivator transkripcije 6, STAT6 (12,1%) te Thyroglobulin (12,1%).

Analizirane su i uspoređene vrijednosti očitane fluorescencije najjačih pozitivnih reakcija za svakog primatelja među skupinama (slika 3). Vrijednosti MFI-pozitivnih reakcija bile su statistički značajno



Slika 3. Najviše vrijednosti očitanih intenziteta fluorescencije, MFI (engl. *median fluorescence intensity*) u ispitivanom uzorku seruma svakog primatelja iz pre-tx skupine i post-tx skupine

Figure 3. Values of the detected median fluorescence intensities (MFI) in the examined serum sample of each recipient from the pre-tx group and post-tx group



Slika 4. Broj različitih specifičnosti antitijela non-HLA u ispitivanom uzorku seruma svakog primatelja iz pre-tx skupine i post-tx skupine

Figure 4. The number of detected non-HLA antibodies of different specificities in the examined serum sample of each recipient from the pre-tx group and the post-tx group

više u pre-tx skupini (srednja vrijednost: 10 009,5) u usporedbi s post-tx skupinom (srednja vrijednost: 4436,7), P = 0,0129.

Broj različitih specifičnosti non-HLA određenih po primatelju (slika 4) bio je veći u pre-tx skupini (srednja vrijednost 3,6; raspon: 1 – 22) nego među primateljima post-tx skupine (srednja vrijednost 1,5; raspon: 1 – 6), P>0,005.

Rasprava

Potreba dokazivanja prisutnosti i specifičnosti antitijela non-HLA u transplantaciji solidnih organa dobiva sve veći značaj. Najuvjerljiviji dokaz su rezultati kliničkih istraživanja histopatoloških odbacivanja organa posredovanih antitijelima, a bez prisutnih donor-specifičnih antitijela HLA, kao i pojava humoralnog odbacivanja kod bolesnika s transplantiranim bubregom od HLA-identičnih sestre ili brata.[9,11]

Prvi rezultati proizašli iz ovog testiranja pokazuju visoku učestalost antitijela non-HLA u obje ispitivane skupine. Iako su ispitivane skupine male, rezultati odražavaju zaključke brojnih studija prema kojima su antitijela non-HLA često prisutna kod visoko HLA-senzibiliziranih bolesnika i djeluju sinergično s antitijelima HLA.[6–10] Prema studiji Philogene i suradnika, bolesnici s visokom HLA senzibilizacijom kod kojih su dokazana i antitijela non-HLA imaju dodatan rizik za ranu ozljedu presatka te je bitna rana terapija odmah nakon transplantacije.[11] Nadalje, zaključuju da prisutnost antitijela non-HLA nije kontraindikacija za transplantaciju, već biljeg koji upućuje na neko prethodno ili trenutno aktivno oštećenje tkiva te se time izdvajaju bolesnici koje treba drugačije liječiti prije ili nakon transplantacije kako bi se izbjeglo oštećenje samog presatka. Nadalje, utvrđivanje prisutnosti antitijela non-HLA utječe i na odabir liječenja koje može biti drugačije od onoga koje bi se primijenilo u slučaju prisutnosti isključivo antitijela HLA. Tako Kardol-Hoefnagel i suradnici u svom radu navode važnost standardizacije terapijskih protokola i daju pregled mogućnosti liječenja humoralnog odbacivanja uzrokovanog antitijelima non-HLA.[12]

Naši rezultati također mogu potkrijepiti pretpostavke drugih studija da su antitijela non-HLA vrlo vjerojatan uzrok humoralnog odbacivanja u slučajevima kada HLA DSA nisu dokazana. Rezultati istraživanja Seneva i suradnika pokazuju da bolesnici s prisutnim antitijelima non-HLA nakon transplantacije bubrega imaju značajno viši rizik humoralnog odbacivanja bez prisutnih HLA DSA.[7] Nastavak našeg istraživanja bit će proširen na povezanost antitijela non-HLA s kliničkim parametrima i ishodima transplantacije bubrega, ali i drugih solidnih organa.

Iako njihova uloga u transplantaciji još nije potpuno jasna, probir antitijela non-HLA pruža korisne dodatne informacije koje mogu pomoći u identifikaciji bolesnika s povećanim imunološkim rizikom, bilo prije transplantacije ili nakon transplantacije. Uključivanje antitijela non-HLA u imunološku procjenu rizika utjecalo bi i na protokole liječenja u slučaju odbacivanja presatka.

Zaključak

Ovim preliminarnim rezultatima možemo potvrditi da je korišteni test omogućio vrlo osjetljivo otkrivanje i određivanje antitijela non-HLA širokog broja specifičnosti. Daljnja testiranja omogućit će detaljniju validaciju i određivanje granice pozitivnosti reakcija (tzv. *cut-off*) za svaku specifičnost non-HLA u panelu. Nužno je pomoću ovih testova koji su sada dostupni na tržištu i zadovoljavaju kriterije visoke osjetljivosti, široke specifičnosti i lake primjenjivosti uniformirati istraživanja i odrediti stvaran klinički značaj antitijela non-HLA u transplantaciji. Praćenje razine antitijela non-HLA prije transplantacije te kontinuirano nakon transplantacije, uz standardizaciju terapijskih protokola, nužno je za optimalno liječenje primatelja transplantiranih organa.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

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

LITERATURA

1. *Sorohan BM, Baston C, Tacu D, Bucșa C, Țincu C, Vizireanu P i sur.* Non-HLA antibodies in kidney transplantation: immunity and genetic insights. Biomedicines. 2022;10(7):1506. doi: 10.3390/biomedicines10071506.
2. *Zhang O, Reed EF.* The importance of non-HLA antibodies in transplantation. Nat Rev Nephrol. 2016;12(8):484-95. doi: 10.1038/nrneph.2016.88.
3. *Dragun D, Catar R, Philippe A.* Non-HLA antibodies against endothelial targets bridging allo- and autoimmunity. Kidney Int. 2016;90(2):280-88. doi: 10.1016/j.kint.2016.03.019
4. *Butler CL, Valenzuela NM, Thomas KA, Reed EF.* Not all antibodies are created equal: factors that influence antibody mediated rejection. J Immunol Res. 2017;2017:7903471(1-9). doi: 10.1155/2017/7903471.
5. *Loupy A, Lefaucheur C.* Antibody-Mediated Rejection of Solid-Organ Allografts. N Engl J Med. 2018; 379(12):1150-60. doi: 10.1056/NEJMra1802677.
6. *Lammerts RGM, Altulea D, Hepkema BG, Sanders JS, van den Born J, Berger SP.* Antigen and cell-based assays for the detection of non-HLA antibodies. Front Immunol. 2022;13: 864671(1-17). doi: 10.3389/fimmu.2022.864671.
7. *Senev A, Ray B, Lerut E, Hariharan J, Heylen C, Kuypers D i sur.* The pre-pransplant non-HLA antibody burden associates with the development of histology of antibody-mediated rejection after kidney transplantation. Front Immunol. 2022; 13:809059(1-13). doi: 10.3389/fimmu.2022.809059.
8. *Lefaucheur C, Louis K, Philippe A, Loupy A, Coates PT.* The emerging field of non-human leukocyte antigen antibodies in transplant medicine and beyond. Kidney Int. 2021;100(4): 787-98. doi: 10.1016/j.kint.2021.04.044.
9. *Jackson AM, Sigdel TK, Delville M, Hsieh S-C, Hong D, Bagnasco S i sur.* Endothelial cell antibodies associated with novel targets and increased rejection. J Am Soc Nephrol. 2015;26 (5):1161–71. doi: 10.1681/ASN.2013121277.
10. *Philogene MC, Zhou S, Lonze BE, Bagnasco S, Alasfar S, Montgomery RA i sur.* Pre-transplant screening for non-HLA antibodies: Who should be tested? Hum Immunol. 2018;79(4): 195-202. doi: 10.1016/j.humimm.2018.02.001.
11. *Grafft CA, Cornell LD, Gloor JM, Cosio FG, Gandhi MJ, Dean PG i sur.* Antibody-mediated rejection following transplantation from an HLA-identical sibling. Nephrology Dialysis Transplantation. 2010;25(1):307–10. doi.org/10.1093/ndt/gfp526.
12. *Kardol-Hoefnagel T, Otten GH.* A comprehensive overview of the clinical relevance and treatment options for antibody-mediated rejection associated with non-HLA antibodies. Transplantation. 2021;105(7):1459-70. doi: 10.1097/TP.0000000000003551.

Liječ Vjesn 2024;146:274–283
https://doi.org/10.26800/LV-146-7-8-4

Izvorni rad | Original article

Stražnji sindrom sraza lakta

Posterior impingement syndrome of the elbow

Igor Knežević[1], Martin Čemerin[2], Damjan Dimnjaković[1], Ivan Bojanić[1]✉

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

Deskriptori
ARTROSKOPIJA – metode;
OZLJEDE LAKTA – kirurgija;
LAKATNI ZGLOB – kirurgija;
KUMULATIVNI TRAUMATSKI POREMEĆAJI – kirurgija;
ŠPORTSKE OZLJEDE – kirurgija;
OPSEG ZGLOBNE POKRETLJIVOSTI;
ISHOD LIJEČENJA; POVRATAK SPORTU

SAŽETAK. *Cilj istraživanja:* Cilj ovog istraživanja jest prikazati rezultate artroskopskog zahvata za kirurško liječenje stražnjeg sindroma sraza lakta te usporediti dobivene rezultate s rezultatima objavljenima u literaturi. *Ispitanici i metode:* Pretraživanjem operacijskih protokola Klinike za ortopediju KBC-a Zagreb pronađeno je da je u osmogodišnjem razdoblju načinjeno deset uzastopnih artroskopija lakta zbog sindroma stražnjeg sraza lakta. Svu medicinsku dokumentaciju koja je bila dostupna u elektroničkoj i papirnatoj bazi podataka Klinike sustavno je pregledao liječnik koji nije sudjelovao u liječenju, a na pregledu provedenom u svrhu istraživanja procijenio je funkcionalni status operiranog lakta koristeći standardizirane upitnike. Duljina praćenja bolesnika prosječno je iznosila 23,89 (raspon 6 – 67) mjeseci. *Rezultati:* Artroskopski je zahvat u svih bolesnika protekao bez komplikacija, a one nisu zabilježene niti tijekom poslijeoperacijskog razdoblja. Značajna poboljšanja funkcije lakta zapažena su u kategorijama boli, opsega pokreta te mogućnosti izvođenja svakodnevnih aktivnosti. Medijan vrijednosti ukupnog rezultata koristeći upitnik kojeg su sastavili Timmerman i Andrews prije učinjenog zahvata iznosio je 155 bodova, a nakon zahvata 195. Medijan ostvarenog broja bodova bolesnika koristeći modificirani Andrewsov upitnik o funkciji lakta iznosio je 100 bodova. Funkcija lakta nakon zahvata ocijenjena je kao izvrsna u 88,89% bolesnika, a svi su se bolesnici uspješno vratili sportskim aktivnostima kojima su se bavili prije zahvata. *Zaključak:* Rezultati ovog istraživanja, kao i spoznaje iz literature, pokazuju da se stražnji sindrom sraza lakta može uspješno i sigurno liječiti artroskopskim zahvatom. Tim će se zahvatom u većini slučajeva značajno smanjiti bol, dobit će se bolji opseg pokreta u laktu te će se omogućiti ponovno bavljenje sportom i to će sve biti praćeno malim brojem komplikacija, kao i rijetkom potrebom za reoperacijom.

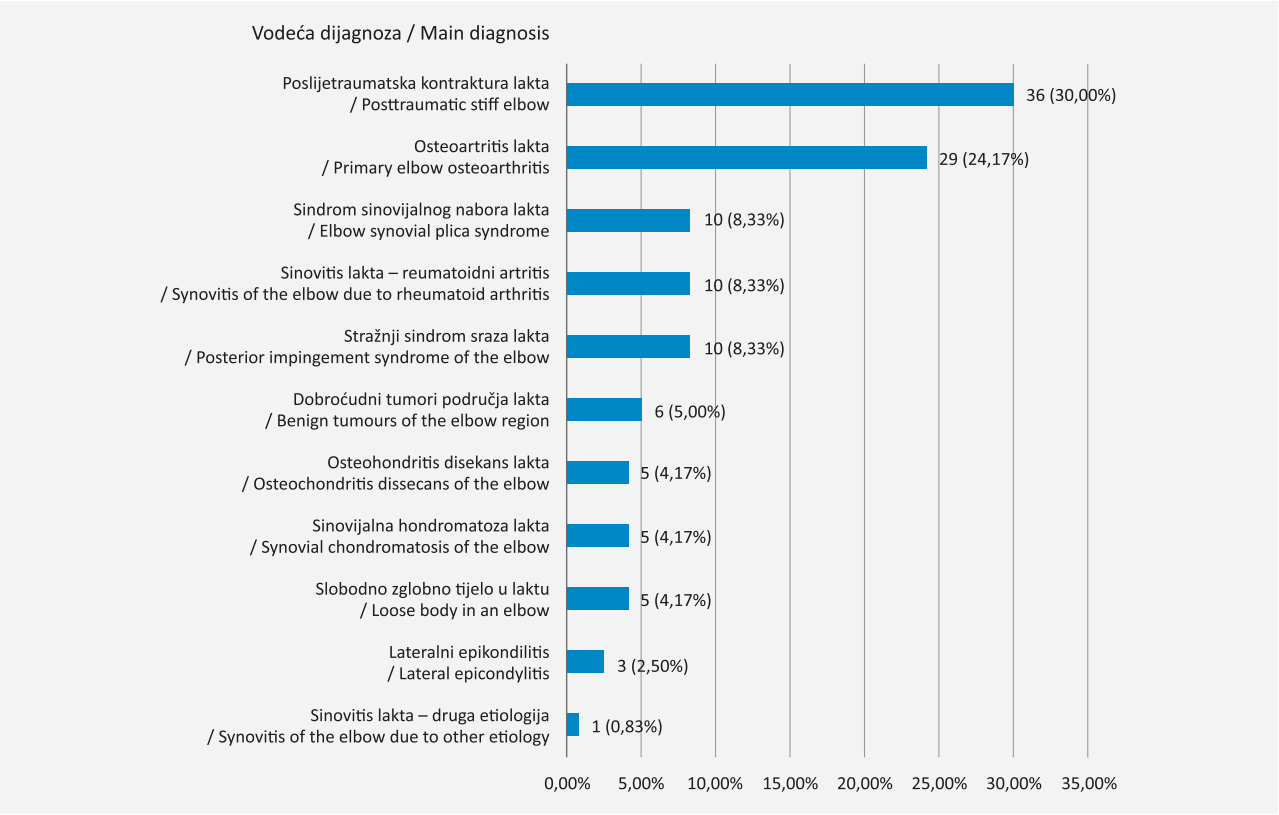
Descriptors
ARTHROSCOPY – methods;
ELBOW INJURIES – surgery;
ELBOW JOINT – surgery;
CUMULATIVE TRAUMA DISORDERS – surgery;
ATHLETIC INJURIES – surgery;
RANGE OF MOTION, ARTICULAR;
TREATMENT OUTCOME; RETURN TO SPORT

SUMMARY. *Objectives:* The aim of this study is to analyse the results of arthroscopic management for posterior impingement syndrome of the elbow as well as compare them with the published literature. *Methods:* The analysis of the Department of Orthopaedics, UHC Zagreb operation protocols has shown that during eight years, ten consecutive elbow arthroscopies had been performed for the management of posterior elbow impingement syndrome. The available department's electronic and paper database was systemically searched by a physician not directly involved in the patients' care. The physician was conducting follow-up examinations using standardised questionnaires. The mean follow-up period was 23.89 (range, 6–67) months. *Results:* No complications were noted during the procedures as well as during the follow-up period. A significant improvement in pain levels, elbow range of motion and ability to perform daily activities was observed. The median Timmerman-Andrews Elbow Score increased from 155 before the procedure to 195 at the follow-up. The median Modified Andrews Elbow Scoring System was 100. At the follow-up, 88.89% of the patients graded their elbow function as excellent, and all of them returned to their previous sports activities. *Conclusion:* The results of this study, substantiated by literature examples, show that elbow arthroscopy can be effectively and safely used to treat the posterior elbow impingement syndrome. The arthroscopic procedure usually results in significant pain reduction, improved elbow range of motion and the ability to return to sports. The procedure is accompanied by low complication and reoperation rates.

Stražnji sindrom sraza lakta (u daljnjem tekstu SSSL) stanje je koje se očituje pojavom boli u stražnjem dijelu lakta s postupnim gubitkom mogućnosti izvođenja potpune ekstenzije.[1–6] Taj se sindrom najčešće javlja u sportaša i manualnih radnika, a uzrok jest ponavljajuća trauma koja nastaje zbog opetovanog izvođenja pokreta koji dovode do hiperekstenzije lakta.[1–6] Naime, prilikom hiperekstenzije dolazi do udaranja olekranona u udubinu na humerusu, što dovodi do njihova oštećivanja i upale sinovijalne ovojnice zgloba.[1–6] Ponavljanim izvođenjem provocirajuće kretnje stvaraju se, na olekranonu i priležećoj udubini humerusa, osteofiti koji postupno onemogućuju potpunu ekstenziju lakta.[1–6] Daljnje izvođenje provocirajućih kretnji može

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Ivan Bojanić, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-4236-9637
Klinika za ortopediju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Šalata 6/7, 10000 Zagreb, e-pošta: artroboj@yahoo.com

Primljeno 29. kolovoza 2023., prihvaćeno 25. rujna 2023.



Slika 1. Raspodjela bolesnika s obzirom na vodeću dijagnozu zbog koje je načinjen artroskopski zahvat na laktu, a koje su poredane po učestalosti

Figure 1. Distribution of operated patients in regard to the main diagnosis for which an arthroscopic elbow procedure was performed, sorted by frequency

rezultirati i lomom osteofita te posljedičnim nastankom slobodnih zglobnih tijela koja mogu uzrokovati i povremene blokade kretnji.[1–6]

Liječenje SSSL-a uvijek započinje primjenom konzervativnih metoda.[1–6] Osnova tog liječenja jest modifikacija aktivnosti tako da se izbjegavaju provocirajući pokreti. Ako simptomi ustraju nakon tri do šest mjeseci konzervativnog liječenja savjetuje se operacijsko liječenje. U prošlosti je klasični otvoreni zahvat bio osnova tog liječenja.[2] Međutim, u današnje je vrijeme artroskopski zahvat postao prvi izbor u kirurškom liječenju mnogih ozljeda i oštećenja u području lakta pa tako i SSSL-a.[1–10]

Svrha ovog rada jest prikazati kako rezultate provedenog artroskopskog zahvata za kirurško liječenje SSSL-a tako i zadovoljstvo bolesnika ishodom liječenja te usporediti dobivene rezultate s rezultatima objavljenima u literaturi.

Ispitanici i metode

Nakon odobrenja Etičkog povjerenstva Kliničkoga bolničkog centra Zagreb, pretraživanjem operacijskih protokola Klinike za ortopediju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (u daljnjem tekstu Klinika) ustanovljeno je da je u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2022. načinjeno 120 artroskopija lakta. Svu medicinsku dokumentaciju tih bolesnika koja je bila dostupna u elektroničkoj i papirnatoj bazi podataka Klinike na dan 3. siječnja 2022. pregledali su student završne godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i liječnik specijalizant ortopedije i traumatologije koji nije izravno sudjelovao u liječenju. Prema vodećoj dijagnozi zbog koje je načinjen artroskopski zahvat bolesnici su svrstani u jedanaest skupina (slika 1).

Bolesnici operirani zbog SSSL-a pozvani su da sudjeluju u istraživanju. Iz njihove prijeoperacijske dokumentacije sustavno su prikupljeni podatci o spolu, životnoj dobi bolesnika u trenutku operacije, operiranoj strani, sportskoj aktivnosti, načinjenoj radiološkoj obradi, postojanju insuficijencije medijalnoga kolateralnog ligamenta lakta, kao i o ranijim operacijama na tom laktu. Iz operacijskog protokola sustavno su sakupljeni podatci o vrsti anestezije, antibiotskoj profilaksi, upotrebi blijede staze tijekom zahvata, kao i podatci o intraoperacijskom nalazu te podatak o tome je li uz artroskopski zahvat učinjena i jednostavna dekompresija ulnarnog živca. Podatci o poslijeoperacijskom tijeku prikupljeni su iz evidencije ambulantnih

posjeta bolesnika u kojima su sustavno tražene zabilješke o provođenju profilakse heterotopičnih osifikacija, o eventualnim reoperacijama, kao i podatci o poslijeoperacijskim komplikacijama klasificiranim prema smjernicama Nelsona i suradnika.[11]

Procjenu funkcionalnog stanja lakta upitnikom koji su sastavili Timmerman i Andrews (u daljnjem tekstu T-A upitnik) prije zahvata načinio je operater, a na razgovoru provedenom u svrhu istraživanja liječnik specijalizant ortopedije i traumatologije koji nije izravno sudjelovao u liječenju.[12] Ishod artroskopskog zahvata procijenjen je modificiranim Andrewsovim upitnikom (engl. *Modified Andrews Elbow Scoring System*, u daljnjem tekstu MAESS), dok je zadovoljstvo bolesnika ishodom liječenja procijenjeno upitnikom koji je modificiran prema Abdelatifu.[13,14] Bolesnici su također upitani jesu li se i na kojoj razini vratili prijašnjim sportskim aktivnostima. Ako se bolesnici nisu vratili sportskim aktivnostima postavljeno im je pitanje jesu li odustali zbog tegoba s operiranim laktom ili zbog nekih drugih razloga.

Svi su bolesnici operirani u općoj anesteziji u položaju na trbuhu. Tromboprofilaksa je provedena niskomolekularnim heparinom, a antibiotska profilaksa cefalosporinom II. generacije ili klindamicinom u slučaju alergije na cefalosporinski antibiotik. U svih je bolesnika isti operater (I. B.) načinio artroskopiju lakta standardiziranim načinom striktno se pridržavajući tehnike koji su opisali Baker i Jones, a koju su autori detaljno opisali u prethodnim radovima.[15–17] Za zahvat se upotrebljavao standardni artroskop promjera 4,0 mm s optikom kojoj kut zakrivljenosti iznosi 30°, kao i svi standardni ručni i motorizirani instrumenti te električni instrument za kauterizaciju. Kod svih se bolesnika rabila artroskopska pumpa (Arthrex AR-6475 Continuous Wave III ©; Arthrex Inc., 1370 Creekside Blvd., Naples, FL34108-1945, SAD) pomoću koje su se tlak i protok tekućine za vrijeme trajanja zahvata održavali na 50 mm Hg.

Na kraju operacijskog zahvata svim se bolesnicima postavljala sadrena longeta s prednje strane operiranog lakta tako da je lakat bio imobiliziran u položaju maksimalno izvodive ekstenzije. Bolesnici su bili educirani da ruku drže u povišenom položaju, iznad razine srca, te da čine vježbe razgibavanja šake i prstiju kako bi se smanjilo oticanje operirane ruke. Prvoga poslijeoperacijskog dana bolesnicima je započeta profilaksa heterotopičnih osifikacija peroralnom primjenom indometacina tri puta dnevno po 25 mg. Svi su bolesnici uz indometacin primali i zaštitni lijek za sluznicu želuca, tzv. selektivni inhibitor protonske pumpe. Bolesnici su sadrenu longetu nosili neprekidno tijekom slijedećih 48 sati, tj. do prvog previjanja, kada su iz lakta izvađeni drenovi. Nakon toga, sadrenu su longetu imali na ruci samo tijekom noći i to tijekom prva tri poslijeoperacijska tjedna. Nakon prvog previjanja i vađenja drenova bolesnici su započeli s vježbama razgibavanja operiranog lakta. U svih je bolesnika tijekom boravka u Klinici primijenjen uređaj za pasivno razgibavanje lakta, a na njemu su boravili četiri do šest puta dnevno po 30 minuta. Bolesnici su dva puta dnevno, uz pomoć fizioterapeuta, činili pasivne i aktivne vježbe za dobivanje što boljeg opsega pokreta, uz napomenu da se na samom početku rehabilitacije u prvom redu težilo dobivanju potpune ekstenzije lakta. Osim toga, svi su bolesnici činili vježbe za poboljšanje cirkulacije operirane ruke, kao i vježbe za šaku. Nakon otpusta iz Klinike, poslije petoga poslijeoperacijskog dana, bolesnici su nastavili s ambulantnom fizikalnom terapijom. Sportska se aktivnost bolesnicima dozvoljavala tek 12 do 16 tjedana nakon učinjenoga operacijskog zahvata.

Rezultati

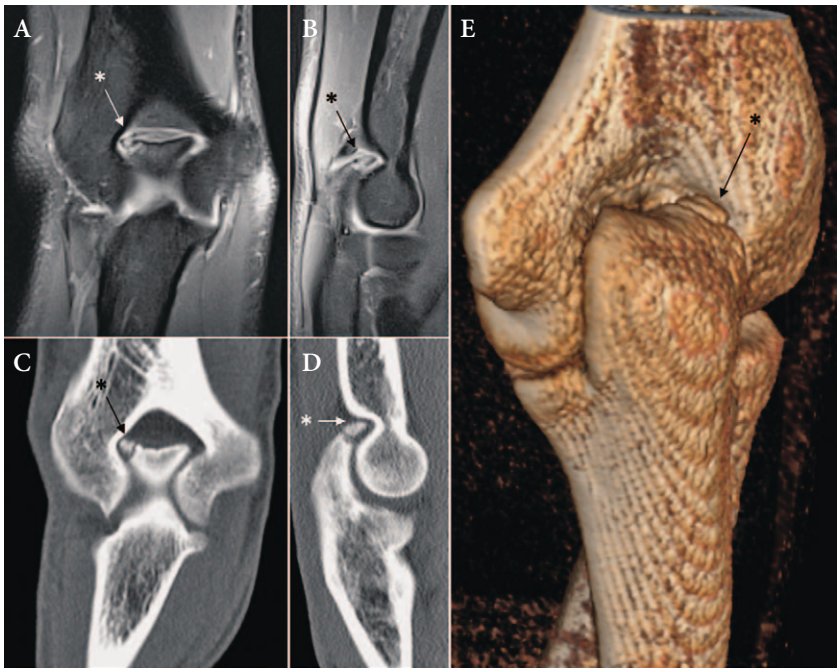
U razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2022. u Klinici je zbog SSSL-a operirano deset bolesnika, a na poziv za sudjelovanjem u istraživanju odazvalo ih se devet. U tablici 1 prikazani su njihovi demografski podatci. Svi su bolesnici uz standardne rendgenske snimke lakta prije zahvata načinili i magnetsku rezonanciju lakta (u daljnjem tekstu MR), dok je njih osam (88,89%) načinilo i pretragu računalnom tomografijom (u daljnjem tekstu CT) (slika 2). Insuficijencija medijalnoga kolateralnog ligamenta lakta nije dijagnosticirana niti u jednoga bolesnika.

Blijeda je staza uspostavljena prije započinjanja artroskopskog zahvata kod tri (33,34%) bolesnika. Jednostavna dekompresija ulnarnog živca načinjena je

Tablica 1. Demografski podatci bolesnika koji su pristali sudjelovati u istraživanju, a koji su operirani zbog stražnjeg sindroma sraza lakta

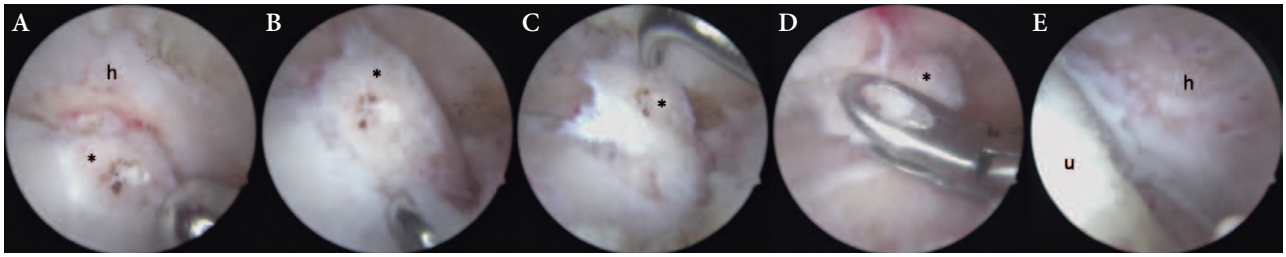
Table 1. Demographic data of the patients treated for posterior impingement syndrome of the elbow encompassed in the study

Broj bolesnika / Number of patients	9
Muškarci (%) / Male (%)	7 (77,78%)
Prosječna životna dob u trenutku operacije u godinama ± SD (raspon) / Mean age at the time of the procedure, years ± SD (range)	25,11 ± 10,36 (15 – 42)
Prosječno vrijeme praćenja bolesnika u mjesecima ± SD (raspon) / Mean follow-up period, months ± SD (range)	23,89 ± 18,24 (6 – 67)
Sport kojim su se bolesnici bavili prije učinjenog artroskopskog zahvata na laktu (broj bolesnika) / Sports practiced by the patients before the arthroscopic procedure of the elbow (number of patients)	boks / boxing (3) vaterpolo / waterpolo (2) tenis / tennis (2) rukomet / handball (1) odbojka / volleyball (1)



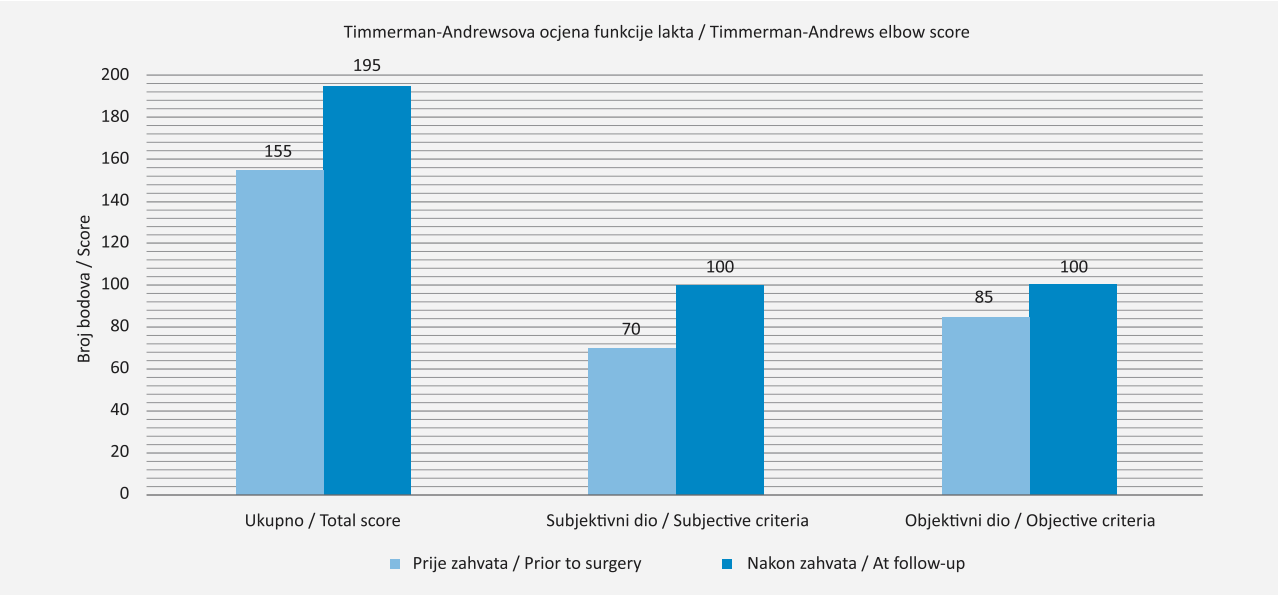
Slika 2. Preoperacijska radiološka obrada lakta bolesnika sa stražnjim sindromom sraza. A – koronarna projekcija magnetne rezonancije lakta u tehnici *proton density-fat saturated* na kojoj je zvjezdicom (*) označen osteofit olekranona; B – sagitalna projekcija magnetne rezonancije lakta u tehnici *proton density-fat saturated* na kojoj je zvjezdicom (*) označen osteofit olekranona; C – koronarna projekcija računalne tomografije lakta na kojoj je zvjezdicom (*) označen osteofit olekranona; D – sagitalna projekcija računalne tomografije lakta na kojoj je zvjezdicom (*) označen osteofit olekranona; E – stražnji prikaz računalne 3D rekonstrukcije lakta na kojoj je zvjezdicom (*) označen osteofit olekranona.

Figure 2. Preoperative radiographic images of the patient with posterior impingement syndrome of the elbow. A – coronal proton density-fat saturated magnetic resonance projection of the elbow where the asterisk (*) points to the olecranon osteophyte; B – sagittal proton density-fat saturated magnetic resonance projection of the elbow where the asterisk (*) points to the olecranon osteophyte; C – coronal computed tomography projection of the elbow where the asterisk (*) points to the olecranon osteophyte; D – sagittal computed tomography projection of the elbow where the asterisk (*) points to the olecranon osteophyte; E – posterior view of the computed 3D reconstruction image of the elbow where the asterisk (*) points to the olecranon osteophyte.

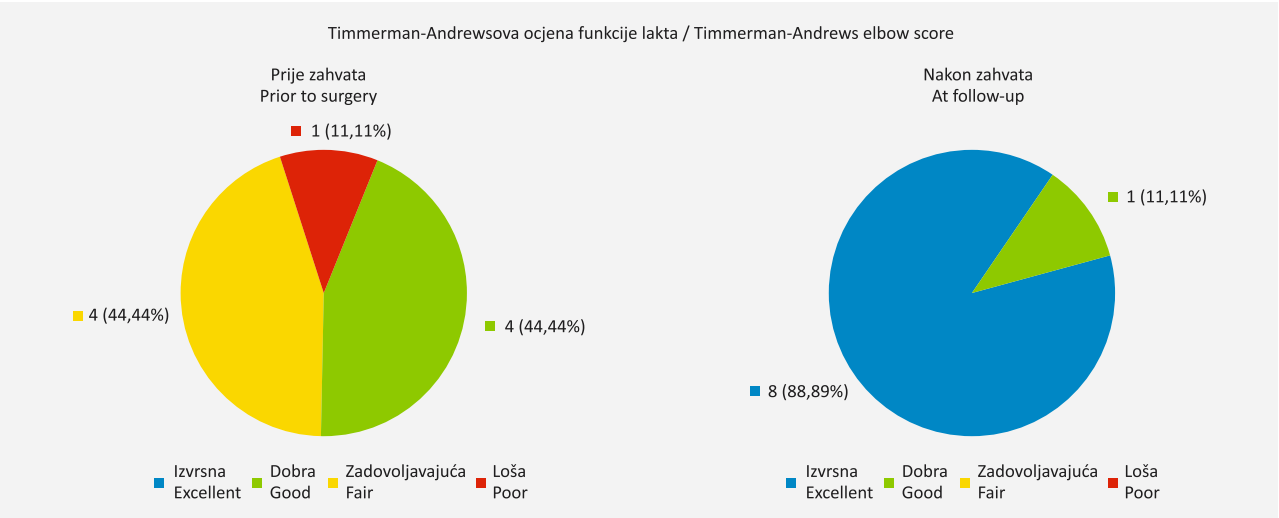


Slika 3. Pogled u stražnji odjeljak lakta tijekom artroskopskog zahvata koji je načinjen zbog stražnjeg sindroma sraza. A – intraoperacijska slika prikazuje osteofit (*) olekranona te *fossu olecrani* (h) s artroskopom postavljenim kroz direktni stražnji ulaz, dok je motorizirani artroskopski instrument umetnut u zglob kroz posterolateralni ulaz; B – intraoperacijska slika prikazuje mobiliziranje osteofita (*) olekranona artroskopskom kukicom postavljenom kroz posterolateralni ulaz, dok je artroskop postavljen kroz direktni stražnji ulaz; C – intraoperacijska slika prikazuje potpuno oslobađanje osteofita (*) olekranona artroskopskom kukicom postavljenom kroz posterolateralni ulaz, dok je artroskop postavljen kroz direktni stražnji ulaz; D – intraoperacijska slika prikazuje hvatanje slobodnog osteofita (*) artroskopskim hvatačem postavljenim kroz posterolateralni ulaz, dok je artroskop postavljen kroz direktni stražnji ulaz; E – intraoperacijska slika prikazuje olekranon (u) i *fossu olecrani* (h) nakon odstranjenja osteofita, dok je artroskop postavljen kroz direktni stražnji ulaz.

Figure 3. Visualisation of the posterior elbow compartment during the arthroscopic procedure for the management of the posterior impingement syndrome. A – intraoperative image highlights the olecranon osteophyte (*) and the olecranon fossa (h) with the arthroscope positioned in direct posterior portal and motorised arthroscopic instrument positioned in posterolateral portal; B – intraoperative image shows a mobilisation of the olecranon osteophyte (*) with the arthroscopic probe positioned in posterolateral portal while the arthroscope is positioned in direct posterior portal; C – intraoperative image shows a complete detachment of the olecranon osteophyte (*) using the arthroscopic probe positioned in posterolateral portal while the arthroscope is positioned in direct posterior portal; D – intraoperative image shows grasping of the detached olecranon osteophyte (*) with the arthroscopic grasper positioned in posterolateral portal while the arthroscope is positioned in direct posterior portal; E – intraoperative image shows the posterior elbow compartment highlighting olecranon (u) and olecranon fossa (h) with the arthroscope positioned in direct posterior portal after removal of the osteophyte.



Slika 4. Grafički prikaz usporedbe medijana ocjene funkcije lakta prema upitniku koji su sastavili Timmerman i Andrews prije i nakon učinjenoga artroskopskog zahvata zbog stražnjeg sindroma sraza lakta
Figure 4. Graphic representation of the comparison of median Timmerman – Andrews elbow score for the elbow function before the arthroscopic procedure for the posterior impingement syndrome of the elbow and at the last follow-up



Slika 5. Raspodjela bolesnika operiranih zbog stražnjeg sindroma sraza lakta u kategorije s obzirom na funkciju lakta prije i nakon zahvata, a prema rezultatu dobivenom na upitniku koji su sastavili Timmerman i Andrews
Figure 5. Distribution of patients operated on for the posterior impingement syndrome of the elbow into categories according to the result of Timmerman – Andrews elbow score before the arthroscopic procedure and at the last follow-up

samo u jednog bolesnika. Artroskopski je zahvat u svih bolesnika protekao bez komplikacija, a one nisu zabilježene niti tijekom poslijeoperacijskog razdoblja (slika 3). Duljina praćenja bolesnika prosječno je iznosila 23,89 (raspon 6 – 67) mjeseci.

Medijan vrijednosti ukupnog rezultata T-A upitnika prije učinjenog zahvata iznosio je 155 bodova (95-postotni raspon pouzdanosti: 140 – 175), a nakon zahvata 195 (95-postotni raspon pouzdanosti: 195 – 200) što je statistički značajno poboljšanje (p=0,004) (slika 4). Medijan vrijednosti rezultata subjektivnog dijela T-A upitnika iznosio je 70 bodova (95-postotni raspon pouzdanosti: 55 – 90) prije učinjenog zahvata, dok je medijan vrijednosti tog rezultata nakon zahvata iznosio 100 (95-postotni raspon pouzdanosti: 95 – 100), što je također statistički značajno poboljšanje (p= 0,004). Razina boli smanjena je u sedam bolesnika (77,78%), dok su se dva i nakon zahvata žalila na istu

bol koju su imali i prije zahvata. Nakon zahvata svih je devet bolesnika navelo kako nemaju nikakvih ograničenja pri izvođenju svakodnevnih aktivnosti. Poboljšanje stanja bolesnika zabilježeno je i u objektivnom dijelu T-A upitnika. Medijan ostvarenih bodova porastao je s 85 bodova (95-postotni raspon pouzdanosti: 85 – 85) prije zahvata na 100 (95-postotni raspon pouzdanosti: 90 – 100) ostvarenih nakon zahvata, što je statistički značajno poboljšanje (p=0,008). U svih je bolesnika prije artroskopskog zahvata bilo zabilježeno da im nedostaje između 5° i 15° do potpune ekstenzije lakta. No, nakon zahvata samo je kod jednog bolesnika zaostao deficit ekstenzije. Opseg pokreta fleksije/ekstenzije lakta u svih se bolesnika prije zahvata kretao u rasponu od 120° do 130°. Nakon zahvata poboljšanje je zabilježeno u sedam bolesnika (77,78%) u kojih je taj opseg tada iznosio više od 130°, dok je kod dvoje ostao jednak opsegu prije zahvata.

Funkcija lakta prije zahvata, prema ukupnim bodovima ostvarenima u T-A upitniku, niti u jednog bolesnika nije ocijenjena kao izvrsna, dok je nakon zahvata funkcija lakta ocijenjena kao izvrsna u osam bolesnika (88,89%). Raspodjela bolesnika u skupine ovisno o ostvarenom ukupnom broju bodova u T-A upitniku prije i nakon zahvata prikazana je na slici 5.

Medijan ostvarenog broja bodova bolesnika u MAESS upitniku iznosio je 100 bodova (95-postotni raspon pouzdanosti: 95 – 100). Bolesnici su svrstani u skupine ovisno o broju postignutih bodova pa je funkcija lakta nakon zahvata ocijenjena kao izvrsna u osam bolesnika (88,89%). Osam se bolesnika (88,89%) vratilo bavljenju sportom bez ograničenja, odnosno na natjecateljskoj razini. Preostali se bolesnik također nastavio baviti sportom, ali uz ograničenje, odnosno samo na rekreativnoj razini.

Osam je ispitanika (88,89%) bilo izrazito zadovoljno s ishodom načinjenoga artroskopskog zahvata. Svi su ispitanici istaknuli da im se funkcija lakta popravila nakon načinjenoga operacijskog zahvata i svi su izjavili da bi pristali ponovno ići na isti zahvat kada bi se mogli vratiti u tadašnju situaciju uz današnje znanje o zahvatu i njegovim rezultatima.

Rasprava

Svi su se bolesnici nakon načinjene artroskopije lakta zbog SSSL-a uspješno vratili sportskim aktivnostima kojima su se bavili prije zahvata. SSSL je bio najčešća dijagnoza zbog koje je učinjena artroskopija lakta u istraživanju koju su proveli Reddy i suradnici[18] 2000. godine. Od 187 artroskopija lakta koje su načinili tijekom sedam godina, njih čak 96 (51,34%) bilo je zbog SSSL-a. Bojanić i suradnici[17] izvijestili su da su u desetogodišnjem razdoblju načinili 208 artroskopija lakta, a da ih je 13 (6,25%) učinjeno zbog SSSL-a. U ovom je istraživanju udio bolesnika operiranih zbog SSSL-a u odnosu na ukupan broj artroskopija načinjenih tijekom šest godina iznosio 8,33% te je SSSL bio treća po učestalosti dijagnoza zbog koje je učinjena artroskopija lakta.

Uzrok nastanka SSSL-a jest ponavljajuća trauma koja nastaje zbog opetovanog izvođenja pokreta koji dovodi do hiperekstenzije lakta.[1–6] Budući da je takva situacija česta kod vratara u sportovima s loptom te u boksača, provedena su istraživanja u tim skupinama sportaša.[19,20] Tako su primjerice Tyrdal i Bahr 2008. godine proveli istraživanje o ozljeđivanju lakta u rukometaša u Norveškoj.[19] Valja istaknuti da je čak 441 od 589 vratara (74,87%) koji su sudjelovali u istraživanju navelo ili da trenutno ima ili da je imalo tegobe s laktom. Pritom valja naglasiti da su 263 (44,65%) vratara navela da imaju tegobe s oba lakta. Za razliku od njih samo je 166 od 4120 (4,03%) igrača koji su sudjelovali u istraživanju navelo ili da trenutno ima ili da je imalo tegobe s laktom. Kao mehanizam ozljeđivanja većina je vratara navela obranu udarca dlanom ruke, pri čemu im je ruka bila ispružena u laktu i odmaknuta od tijela.[19] Kod boksača mehanizam nastanka je drugačiji. Naime, kod njih do hiperekstenzije lakta i ozljeđivanja dolazi u trenutku kada prilikom izravnog udarca rukom (tzv. direkt) promaše metu, tj. kada ne udare ni u što.[20] Valkering i suradnici su 2008. godine izvijestili o liječenju SSSL-a u pet profesionalnih boksača od kojih su se dva bavila i kikboksom.[20] Treba naglasiti da su populaciju sportaša u ovom istraživanju činila tri vratara, dva vaterpolska i jedan rukometni, te tri boksača.

Bol u stražnjem dijelu lakta s postupnim gubitkom mogućnosti izvođenja potpune ekstenzije lakta javlja se i kao dio simptoma kod razvoja osteoartritisa lakta te kod tzv. „*valgus extension overload syndrome*“ koji se u prvom redu javlja u bejzbolu i to kod igrača koji bacaju lopticu (engl. *pitcher*) pa je drugi naziv za taj sindrom prenaprezanja „*pitcher's elbow*“.[21–24] Naime, da bi se loptica u bejzbolu izbacila na valjani način lakat se iz položaja fleksije mora ekstendirati i pritom se podlaktica pronira, a na lakat tijekom tog pokreta djeluje sila u smjeru valgusa. Osim toga, u trenutku izbačaja loptice dolazi i do hiperekstenzije lakta. Uslijed djelovanja sile u smjeru valgusa za vrijeme hiperekstenzije lakta, dolazi do udaranja posteromedijalnog dijela olekranona o prileženu udubinu na humerusu.[21–24] Zbog toga su promjene, u odnosu na one uzrokovane izoliranim djelovanjem mehanizma ponavljajuće hiperekstenzije, u prvome redu izražene u posteromedijalnom dijelu zgloba.[21–24] Mekotkivne su strukture s medijalne strane lakta tada, zbog djelovanja sile u smjeru valgusa, izložene istezanju, dok su strukture s lateralne strane, napose u humeroradijalnom dijelu zgloba, izložene kompresiji.[21–24] To može dovesti i do ozljeđivanja i posljedične insuficijencije medijalnoga

kolateralnog ligamenta lakta, a kao posljedica insuficijencije medijalnoga kolateralnog ligamenta javlja se nestabilnost lakta, što ubrzava nastanak zglobnih promjena. U tom je slučaju, osim odstranjenja osteofita, potrebno liječiti i postojeću nestabilnost zgloba, tj. potrebno je načiniti popravak medijalnoga kolateralnog ligamenta.[21–26]

Bennet je još 1941. godine izvijestio da je bacača loptice u bejzbolu sa SSSL-om uspješno operirao otvorenim kirurškim zahvatom odstranivši pritom osteofite s olekranona i slobodno zglobno tijelo iz udubine na humerusu, nakon čega se bolesnik još 15 godina profesionalno bavio bejzbolom.[27] Indelicato i suradnici su 1979. godine izvijestili da su otvorenom kirurškom metodom operirali 25 igrača bejzbola od kojih se 20 (80,00%) uspješno vratilo sportu. Unatoč zadovoljavajućim rezultatima, autori su tada istaknuli da vjeruju da će liječenje SSSL-a biti još uspješnije ako se zahvat bude činio artroskopski.[28] No, tek su 1995. godine Andrews i Timmerman izvijestili da su za liječenje SSSL-a u igrača bejzbola koristili i artroskopiju lakta.[25] Naime, kod 64 od 72 (88,89%) bolesnika kirurški zahvat započeli su s artroskopskim pregledom lakta, a kod 42 (65,62%) bolesnika uspjeli su artroskopski odstraniti osteofite s olekranona. Kod preostalih su bolesnika osteofite odstranili otvorenim zahvatom koji je bio kombiniran ili s antepozicijom ulnarnog živca ili s rekonstrukcijom medijalnoga kolateralnog ligamenta lakta. Iako su morali ponovno operirati 13 od 42 (30,95%) bolesnika kod kojih su osteofite odstranili artroskopski, ipak su istaknuli prednost artroskopskog zahvata nad otvorenim, u prvom redu zbog značajno bolje vizualizacije promjena u stražnjem odjeljku lakta.[25] Osim toga, valja istaknuti i podatak da su ponovno odstranjivali osteofite s olekranona samo u pet od trinaest ponovno operiranih bolesnika, a da su kod preostalih osam tijekom reoperacije morali načiniti ili rekonstrukciju medijalnoga kolateralnog ligamenta ili antepoziciju ulnarnog živca.[25]

Radi usporedbe naših rezultata s rezultatima objavljenima u literaturi načinili smo tablicu s podatcima iz sedam objavljenih radova u kojima je procjenjivan ishod artroskopskog zahvata na laktu u bolesnika sa SSSL-om (tablica 2).[18,20,26,29–33] Cohen i suradnici su 2011. godine izvijestili o rezultatima liječenja SSSL-a artroskopskim zahvatom kod devet igrača bejzbola koje su prosječno pratili 68 mjeseci.[30] Funkcija je lakta nakon zahvata procijenjena T-A upitnikom te je, ovisno o postignutom broju bodova, ocijenjena kao izvrsna u sedam bolesnika (77,78%) i kao dobra u dva (22,22%), što je sličan rezultat kao i u našem istraživanju.[30] Poboljšanje funkcije lakta nakon učinjenoga artroskopskog zahvata u bolesnika sa SSSL-om zabilježili su u svom istraživanju Koh i suradnici 2018. godine.[32] Istraživanjem je bilo obuhvaćeno 36 bolesnika koji su se ili profesionalno ili rekreativno bavili sportom, a koje su prosječno pratili 51 mjesec.[32] Nakon zahvata u bolesnika je došlo do značajnog poboljšanja funkcije lakta koja je procijenjena T-A upitnikom. Naime, u tih je bolesnika ukupan broj bodova prije zahvata iznosio prosječno 159 bodova, dok se nakon zahvata povećao na 195.[32] Porast ostvarenog broja bodova zabilježen je kako u subjektivnom dijelu upitnika s prosječnih 71 na 96 bodova tako i u objektivnom dijelu s prosječnih 88 na 97.[32] Najznačajnija poboljšanja bila su u kategorijama bol, mogućnost izvođenja svakodnevnih aktivnosti te opseg pokreta lakta, što je u potpunosti u skladu s rezultatima našeg istraživanja.

Preduvjet uspješnog ishoda kirurškog liječenja jest prepoznavanje svih ozlijeđenih struktura te primjena odgovarajuće metode liječenja. Pritom uvijek valja imati na umu i sportsku aktivnost bolesnika, tj. koji je najvjerojatniji mehanizam ozljeđivanja pri toj aktivnosti. Naime, treba jasno razlikovati mehanizam ozljeđivanja primjerice u boksača u kojih je riječ o hiperekstenziji lakta od mehanizama ozljeđivanja u bacača lopte u bejzbolu kod kojih prilikom izbačaja lopte uz hiperekstenziju lakta istovremeno djeluje sila u smjeru valgusa zbog koje dolazi i do istezanja medijalnoga kolateralnog ligamenta lakta.[25,26,34] Još su 1995. godine Andrews i Timmerman kao razlog za visok postotak reoperacija u svojih bolesnika, igrača bejzbola, istaknuli pojavu medijalne nestabilnosti lakta.[25] Naime, naglasili su da neprepoznata, i zbog toga neliječena, insuficijencija medijalnoga kolateralnog ligamenta lakta dovodi do posljedične medijalne nestabilnosti lakta koja u poslijeoperacijskom povratu sportskim aktivnostima uzrokuje ubrzanu ponovnu pojavu osteofita zbog povećanog opterećenja na koštane strukture djelovanjem sile u smjeru valgusa.[25] Upravo se zbog toga, prije donošenja konačne odluke o izboru metode kirurškog liječenja, ističe potreba procjene stanja medijalnoga kolateralnog ligamenta lakta kliničkim pregledom te MR-om.[25,26,34] U istraživanju koje su proveli Stenson i suradnici 2021. godine zabilježen je najniži postotak (samo 60%) povratka bolesnika sportskim aktivnostima nakon artroskopskog zahvata načinjenog zbog SSSL-a.[33] Jedan od mogućih uzroka tog niskog postotka povratka sportu može biti medijalna nestabilnost lakta koja je mogla nastati zbog neliječene insuficijencije medijalnoga kolateralnog ligamenta, a koju su dijagnosticirali prije zahvata u pet od 18 (27,78%) operiranih bolesnika.[33]

Prekomjerna resekcija olekranona tijekom odstranjenja osteofita zbog SSSL-a može u poslijeoperacijskom razdoblju uzrokovati povećano opterećenje medijalnoga kolateralnog ligamenta lakta, napose ako se sportaš bavi bejzbolom ili nekim drugim sportom, primjerice tenisom, jer do takve situacije u tenisu dolazi prilikom serviranja.[24,26,30] Upravo stoga Cohen i

Tablica 2. Podatci iz istraživanja poredanih po godini objavljivanja koja su procjenjivala ishod artroskopskog zahvata na laktu u bolesnika sa stražnjim sindromom sraza lakta

Table 2. Summary of the studies investigating the outcomes of arthroscopic treatment for posterior elbow impingement syndrome, sorted by year of publication

Prvi autor /godina objave First author /year of publication	Broj učinjenih artroskopija lakta (broj učinjenih artroskopija zbog stražnjega sindroma sraza lakta – muškarci/žene) Number of elbow arthroscopies (number of arthroscopies indicated for posterior elbow impingement syndrome – male/ female)	Položaj bolesnika za vrijeme zahvata (broj zahvata) Patient positioning (number of procedures)	Prosječna dob bolesnika u trenutku artroskopskog zahvata (raspon) u godinama The mean age at the time of the procedure (range) in years	Sport kojim su se bolesnici bavili prije učinjenog artroskopskog zahvata na laktu (broj zahvata) Sports activity the patients practiced before the procedure (number of procedures)	Ocjenska ljestvica koja je korištena za procjenu funkcije lakta (prosječan broj bodova prije zahvata/prosječan broj bodova nakon zahvata) Rating systems used for evaluation of the elbow (the mean score before the procedure/ the mean score after the procedure)	Prosječno vrijeme praćenja (raspon) u mjesecima The mean follow-up period (range) in months	Postotak bolesnika koji su se nakon artroskopskog zahvata nastavili baviti sportom na jednakoj ili višoj razini The rate of patient who returned to same or higher level of sport activity following the arthroscopic procedure
Reddy / 2000	187 (96 – PN [a]/PN)	na leđima / supine (94) na trbuhu / prone (13) na boku [b] / lateral decubitus (74)	30 (10 – 64)	PN	mHSS [c] (27,7 / 45,4)	42,3 (7 – 115)	PN
Valkering / 2008	5 (5 – 5/0)	na trbuhu / prone (5)	30,6 (28 – 34)	boks / boxing (3), kikboks / kickboxing (2)	HSS [d] (67,34 / 98,6)	12 (PN)	100
Rahusen / 2009	16 (16 – 9/7)	na boku / lateral decubitus (16)	29 (PN)	tenis / tennis (7), judo / judo (6), ostali sportovi / other (3)	MAESS [e] (69 / 93)	38 (30 – 53)	87,5
Cohen / 2011	9 (9 – 9/0)	PN	21 (17 – 34)	bejzbol / baseball (9)	A-C [f] (PN / 191,1)	68 (25 – 112)	100
Matsuura / 2018	15 (15 – 15/0)	na boku / lateral decubitus (15)	15,7 (14 – 17)	bejzbol / baseball (15)	MAESS (PN / 92)	26,7 (24 – 42)	100
Koh / 2018	36 (36 – 34/2)	na trbuhu / prone (36)	32 (17 – 54)	bejzbol / baseball (15), tenis / tennis (5), dizanje utega / weightlifting (4), ostali sportovi / other (12)	T-A [g] (159 / 193)	51 (14 – 81)	97,2
Stenson / 2021	18 (16 – 16/0)	PN	19,7 (16 – 24)	bejzbol / baseball (18)	nije korištena / not used	87 (33 – 172)	61,1
Paul / 2023	36 (36 – 33/3)	na trbuhu / prone (PN) na boku / lateral decubitus (PN)	22,3 (PN)	bejzbol / baseball (31), softball / softball (2), tenis / tennis (1), odbojka / volleyball (1)	T-A (PN / 164)	62 (12 – 131)	77,1

[a] PN – podatak nedostupan / data unavailable; [b] bolesnik se postavlja na suprotan bok od ruke koja se operira / the patient is placed on the opposite side of the arm being operated on – lateral decubitus position; [c] mHSS – modificirani upitnik o funkciji lakta Bolnice za specijalnu kirurgiju / a modified version of The Hospital for Special Surgery (mHSS) Elbow Assessment Scale; [d] HSS – upitnik o funkciji lakta Bolnice za specijalnu kirurgiju / The Hospital for Special Surgery (HSS) Elbow Assessment Scale; [e] MAESS – modificirani Andrewsov upitnik o funkciji lakta / Modified Andrews Elbow Scoring System (MAESS); [f] A-C – upitnik o funkciji lakta koji su sastavili Andrews i Carson / The Andrews and Carson (A-C) Elbow Rating System; [g] T-A – upitnik o funkciji lakta koji su sastavili Timmerman i Andrews / The Timmerman and Andrews (T-A) Elbow Score.

suradnici, kao i Park i suradnici, ističu da ako je riječ o sportašima u tim tzv. bacačkim sportovima tijekom zahvata treba prilikom odstranjivanja osteofita paziti da se očuva što je moguće više kosti olekranona da se izbjegne prekomjerno istezanje medijalnoga kolateralnog ligamenta lakta tijekom tih pokreta i time smanji mogućnost nastanka medijalne nestabilnosti lakta.[24,30]

Povratak na istu ili višu razinu obavljanja svakodnevnih te sportskih aktivnosti posebice je bitan u sportski aktivnih osoba. U našem istraživanju koristili smo stoga i upitnik MAESS koji, osim procjene subjektivnog stanja bolesnika, sadrži i kategoriju procjene povratka sportu. Osam se naših bolesnika (88,89%) nastavilo baviti sportom vrativši se pritom na istu ili višu razinu, dok se jedan nastavio baviti sportom, ali uz ograničenje. Matsuura i suradnici su izvijestili kako je, nakon artroskopije lakta učinjene zbog sindroma stražnjega sraza u 12 igrača bejzbola adolescentne dobi, medijan vrijednosti rezultata upitnika MAESS iznosio 95 bodova, što je u skladu sa 100 bodova koliki je rezultat bio u naših ispitanika.[31] Svi su se bolesnici nakon zahvata nastavili baviti bejzbolom na istoj razini kao i prije pojave simptoma i to za prosječno 3,5 mjeseca od zahvata.[31] O dobrom rezultatu artroskopskog liječenja stražnjega sindroma sraza u sportski aktivnih pojedinaca izvijestili su i Rahusen i suradnici 2009. godine.[29] U njihovih je ispitanika prosječan rezultat upitnika MAESS nakon zahvata iznosio 93 boda.[29] Osim toga, izvijestili su da se samo dva ispitanika (13,33%) nakon prosječnog praćenja od 38 mjeseci nisu vratila na istu razinu sportskih aktivnosti koju su imali prije pojave simptoma, ali istaknuli su i podatak da su se svi vratili na svoja radna mjesta unutar tri mjeseca od operacije.[29]

Sindrom stražnjega sraza bio je vodeća dijagnoza u 16 od 18 operiranih bolesnika u istraživanju koje su proveli Stenson i suradnici 2021. godine.[33] Nakon učinjenoga artroskopskog zahvata i prosječnog praćenja od 7,25 godina 14 je bolesnika (77,8%) izjavilo da je izrazito zadovoljno ili zadovoljno funkcijom lakta.[33] U našem je istraživanju također dobivena visoka stopa zadovoljstva funkcijom lakta nakon učinjenoga artroskopskog zahvata. Naime, svi su bolesnici izjavili da im se nakon zahvata funkcija njihova lakta poboljšala te da su izrazito zadovoljni ili vrlo zadovoljni učinjenim zahvatom.

Osnovno ograničenje ovoga istraživanja predstavlja retrospektivan dizajn istraživanja te ovisnost dobivenih rezultata o cjelovitosti i točnosti medicinske dokumentacije iz koje su podatci prikupljeni. Osim toga treba istaknuti da je usporedba rezultata našega istraživanja s objavljenim rezultatima iz sličnih istraživanja otežana zbog korištenja različitih ocjenskih ljestvica kojima je mjeren ishod zahvata. Iako je ovo istraživanje imalo izrazito visoku stopu pristanka za sudjelovanje od 90%, ipak i nadalje postoji mogućnost pristranosti odgovora ispitanika. Kao moguće ograničenje valja istaknuti da je riječ o monocentričnom istraživanju u kojem je sve zahvate načinio isti liječnik.

Rezultati ovog istraživanja, kao i spoznaje iz literature, pokazuju da se SSSL može uspješno i sigurno liječiti artroskopskim zahvatom. Tim će se zahvatom u većini slučajeva značajno smanjiti bol, dobiti će se bolji opseg pokreta u laktu te će se omogućiti ponovno bavljenje sportom i to će sve biti praćeno malim brojem komplikacija, kao i rijetkom potrebom za reoperacijom. Ovom prilikom valja istaknuti da je, prije postavljanja indikacije za artroskopski zahvat, uvijek potrebno kliničkim pregledom i MR-om utvrditi postoji li u tih bolesnika i medijalna nestabilnost lakta jer se u tih bolesnika mora primijeniti drugačija kirurška metoda liječenja.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: IK, DD, IB

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: IK, MČ, IB

Pisanje prve verzije rada: MČ, IB

Kritička revizija: IK, MČ, DD, IB

LITERATURA

1. *Moskal MJ.* Arthroscopic treatment of posterior impingement of the elbow in athletes. Clin Sports Med. 2001;20(1):11–24.
2. *Bartz RL, Bryan WJ, Lowe W.* Posterior elbow impingement. Oper Tech Sports Med. 2001;9(4):245–52.
3. *Cain EL, Dugas JR, Wolf RS, Andrews JR.* Elbow injuries in throwing athletes: a current concepts review. Am J Sports Med. 2003;31(4):621–35.
4. *Eygendaal D, Safran MR.* Postero-medial elbow problems in the adult athlete. Br J Sports Med. 2006;40(5):430–4.
5. *van den Bekerom MPJ, Eygendaal D.* Posterior elbow problems in the overhead athlete. Sports Med Arthrosc Rev. 2014;22(3):183–7.
6. *Bowers RL, Lourie GM, Griffith TB.* Diagnosis and treatment of posteromedial elbow impingement in the throwing athlete. Curr Rev Musculoskelet Med. 2022;15(6):513–20.
7. *Yeoh KM, King GJ, Faber KJ, Glazebrook MA, Athwal GS.* Evidence-based indications for elbow arthroscopy. Arthroscopy. 2012;28(2):272–82.
8. *Byram IR, Kim HM, Levine WN, Ahmad CS.* Elbow arthroscopic surgery update for sports medicine conditions. Am J Sports Med. 2013;41(9):2191–202.

9. *Noticewala MS, Vance DD, Trofa DP, Ahmad CS.* Elbow arthroscopy for treatment of valgus extension overload. Arthrosc Tech. 2018;7(7):e705–10.
10. *Chow HY, Eygendaal D, Thé B.* Elbow arthroscopy – Indications and technique. J Clin Orthop Trauma. 2021;19:147–53.
11. *Nelson GN, Wu T, Galatz LM, Yamaguchi K, Keener JD.* Elbow arthroscopy: early complications and associated risk factors. J Shoulder Elbow Surg. 2014;23(2):273–8.
12. *Timmerman LA, Andrews JR.* Arthroscopic treatment of posttraumatic elbow pain and stiffness. Am J Sports Med. 1994;22(2):230–5.
13. *Micheli LJ, Luke AC, Mintzer CM, Waters PM.* Elbow arthroscopy in the pediatric and adolescent population. Arthroscopy. 2001;17(7):694–9.
14. *Abdelatif NMN.* Combined arthroscopic management of concurrent posterior and anterior ankle pathologies. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2014;22(11):2837–42.
15. *Baker CL, Jones GL.* Arthroscopy of the elbow. Am J Sports Med. 1999;27(2):251–64.
16. *Bojanić I, Krpeljević M, Knežević I, Dimnjaković D, Smoljanović T.* Artroskopije lakta u djece i adolescenata. Paediatr Croat. 2020;64(1):1–7.
17. *Bojanić I, Krpeljević M, Knežević I, Dimnjaković D, Smoljanović T.* Dvjesto osam uzastopnih artroskopija lakta – analiza indikacija i komplikacija. Liječ Vjesn. 2021;143(1–2): 14–24.
18. *Reddy AS, Kvitne RS, Yocum LA, Elattrache NS, Glousman RE, Jobe FW.* Arthroscopy of the elbow: A long-term clinical review. Arthroscopy. 2000;16(6):588–94.
19. *Tyrdal S, Bahr R.* High prevalence of elbow problems among goalkeepers in European team handball – 'handball goalie's elbow'. Scand J Med Sci Sports. 2008;6(5):297–302.
20. *Valkering KP, van der Hoeven H, Pijnenburg BCM.* Posterolateral elbow impingement in professional boxers. Am J Sports Med. 2008;36(2):328–32.
21. *Wilson FD, Andrews JR, Blackburn TA, McCluskey G.* Valgus extension overload in the pitching elbow. Am J Sports Med. 1983;11(2):83–8.
22. *Pećina M, Bojanić I.* Overuse injuries of the musculoskeletal system. 2. izd. Boca Raton: CRC Press; 2003, str. 96.
23. *O'Holleran JD, Altchek DW.* The thrower's elbow: arthroscopic treatment of valgus extension overload syndrome. Musculoskel J Hosp Spec Surg. 2006;2(1):83–93.
24. *Park JY, Yoo HY, Chung SW, Lee SJ, Kim NR, Ki SY i sur.* Valgus extension overload syndrome in adolescent baseball players: clinical characteristics and surgical outcomes. J Shoulder Elbow Surg. 2016;25(12):2048–56.
25. *Andrews JR, Timmerman LA.* Outcome of elbow surgery in professional baseball players. Am J Sports Med. 1995;23(4): 407–13.
26. *Paul RW, Zareef U, Hall AT, Lencer AJ, Ciccotti MG, Cohen SB i sur.* Outcomes following arthroscopic posteromedial osteophyte resection and risk of future ulnar collateral ligament reconstruction. J Shoulder Elbow Surg. 2023;32(1):141–9.
27. *Bennett GE.* Shoulder and elbow lesions of the professional baseball pitcher. JAMA. 1941;117(7):510–4.
28. *Indelicato PA, Jobe FW, Kerlan RK, Carter VS, Shields CL, Lombardo SJ.* Correctable elbow lesions in professional baseball players: a review of 25 cases. Am J Sports Med. 1979; 7(1):72–5.
29. *Rahusen FT, Brinkman JM, Eygendaal D.* Arthroscopic treatment of posterior impingement of the elbow in athletes: a medium-term follow-up in sixteen cases. J Shoulder Elbow Surg. 2009;18(2):279–82.
30. *Cohen SB, Valko C, Zoga A, Dodson CC, Ciccotti MG.* Posteromedial elbow impingement: magnetic resonance imaging findings in overhead throwing athletes and results of arthroscopic treatment. Arthroscopy. 2011;27(10):1364–70.
31. *Matsuura T, Iwame T, Suzue N, Iwase J, Tamaki S, Yokoyama K i sur.* Clinical outcome of arthroscopic treatment for posteromedial elbow impingement in adolescent baseball players. Arthroscopy. 2018;34(1):105–10.
32. *Koh JL, Zwahlen BA, Altchek DW, Zimmerman TA.* Arthroscopic treatment successfully treats posterior elbow impingement in an athletic population. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2018;26(1):306–11.
33. *Stenson JF, Cheesman QT, Kirsch JM, Antonacci CL, Alberta FG, Austin LS.* Reliable pain relief but variable return to play after arthroscopic elbow debridement in baseball players. Arthrosc Sports Med Rehabil. 2021;3(5):e1295–9.
34. *Timmerman LA, Schwartz ML, Andrews JR.* Preoperative evaluation of the ulnar collateral ligament by magnetic resonance imaging and computed tomography arthrography. Evaluation in 25 baseball players with surgical confirmation. Am J Sports Med. 1994;22(1):26–31.

Liječ Vjesn 2024;146:284–290
https://doi.org/10.26800/LV-146-7-8-5

Izvorni rad | Original article

24-satni profili krvnog tlaka u bolesnika s bolešću bubrega – iskustvo jednog centra

Blood pressure phenotypes defined by ambulatory blood pressure monitoring in patients with chronic kidney disease – single-center experience

Vedad Herenda[1]✉, Damir Rebić[1,2], Senad Hasanspahić[1], Aida Hamzić-Mehmedbašić[1,2], Azra Ribić-Mrkonja[1], Merima Odobašić[1]

[1] Klinika za nefrologiju, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Sarajevo, Bosna i Hercegovina
[2] Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Deskriptori
KONTINUIRANO MJERENJE KRVNOG TLAKA – statistički podatci; HIPERTENZIJA – dijagnoza, epidemiologija, komplikacije; HIPERTENZIJA BIJELE KUTE – dijagnoza, epidemiologija; MASKIRANA HIPERTENZIJA – dijagnoza, epidemiologija; KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST – komplikacije, smrtnost; FENOTIP; PROGNOZA

SAŽETAK. *Uvod:* Ovisno o rezultatima ambulantnog praćenja krvnog tlaka (ABPM), pacijenti imaju različite profile krvnog tlaka, a neke velike međunarodne studije pokušale su ispitati i usporediti profil kontinuiranog monitoringa krvnog tlaka (KMAT) pacijenata u različitim zemljama. U našoj studiji pokušali smo utvrditi profile arterijske hipertenzije naših pacijenata. *Materijali i metode:* Ovo je retrospektivna studija presjeka od listopada 2022. do travnja 2023. Ispitani su demografski, klinički i podatci o 24-satnom krvnom tlaku. Bolesnici su podijeljeni u nekoliko kategorija prema fenotipovima hipertenzije i *dipping* profilima. Analize su provedene koristeći mjere deskriptivne statistike. *Rezultati:* U studiju su bila uključena 94 bolesnika. Tijekom praćenja 12 pacijenata je umrlo. Hipertenzija bijele kute bila je najčešći fenotip hipertenzije u naših bolesnika (30,8%), a druga najveća skupina bila je trajna nekontrolirana hipertenzija (29,7%). Također, pronašli smo visoku prevalenciju *non-dippers* sistoličkog (43,6%) i obrnutog *dipper* dijastoličkog tlaka (42,5%). Rezultati pokazuju visoko značajne razlike između skupine koja je bila živa i skupine koja je umrla, s $p < 0,001$, što ukazuje da je profil krvnog tlaka povezan s ishodima preživljenja. *Zaključci:* Prevalencija visokorizičnog profila povišenoga krvnog tlaka u bubrežnih bolesnika je visoka. Zbog povišenoga noćnog krvnog tlaka u liječenju samo praćenje krvnog tlaka nije dovoljno. KMAT bi trebao postati zlatni standard za potvrdu odgovarajuće kontrole krvnog tlaka u bolesnika s bolešću bubrega.

Descriptors
BLOOD PRESSURE MONITORING, AMBULATORY – statistics and numerical data; HYPERTENSION – complications, diagnosis, epidemiology; WHITE COAT HYPERTENSION – diagnosis, epidemiology; MASKED HYPERTENSION – diagnosis, epidemiology; RENAL INSUFFICIENCY, CHRONIC – complications, mortality; PHENOTYPE; PROGNOSIS

SUMMARY. BACKGROUND. Depending on results of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) patients have different hypertension profiles and some large international studies tried to examine and compare ABPM profile of patients in different countries. In our study we tried to establish hypertension profiles of our patients. MATERIALS AND METHODS. This is retrospective, cross-sectional study from October 2022 to April 2023. Demographic, clinical and 24-hour ambulatory blood-pressure data were examined. Patients were divided in several categories according to their hypertension phenotypes and dipping profiles. Analyses were conducted with descriptive statistics. RESULTS. 94 patients were included in study. During follow up 12 patients died. White-coat hypertension was the most common hypertension phenotype in our patients 30.8%, the second largest group was sustained uncontrolled hypertension (29.7%). Also, we have found high prevalence of non-dippers systolic (43.6%) and reverse dipper diastolic (42.5%). The results shows highly significant differences between group who was alive and group who died, with having $p < 0.001$, which indicates that the dipping status of blood pressure is associated with the survival outcomes. CONCLUSIONS. The prevalence of high-risk BP profile in renal patients is high. Due to elevated nocturnal BP clinic BP monitoring alone is inadequate. ABPM should become golden standard to confirm adequate BP control in patients with kidney disease.

Arterijska hipertenzija je vodeći čimbenik rizika za kronične nezarazne bolesti u svijetu. Povišen krvni tlak jest i jedan od uzroka kroničnoga bubrežnog zatajenja (KBZ), ali i njegova česta posljedica. S napredovanjem bubrežnog zatajenja napreduje i broj onih koji imaju hipertenziju, tako da se procjenjuje da povišeni arterijski tlak ima 85% oboljelih od KBZ-a, računajući na sve stadije bolesti.[1] U populaciji oboljelih od KBZ-a prevalencija rezistentne hipertenzije veća je dva do tri puta u odnosu na bolesnike bez bubrežne bolesti.[2] Kontinuirani monitoring krvnog tlaka (KMAT) najbolja je metoda za otkrivanje rizika od štetnih ishoda povezanih s hipertenzijom.[3] U bubrežnih bolesnika KMAT ima i prognostičku ulogu glede ishoda bolesti.[1]

Ovisno o rezultatima KMAT-a pacijenti imaju različite profile arterijskog tlaka i neke velike međunarodne studije pokušale su ispitati i usporediti ove profile.[4] Također su provedene studije koje su utvrdile razliku

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Mr. sc. Vedad Herenda, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-5640-1474
Klinika za nefrologiju, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu,
Bolnička 25, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina, e-pošta: vedad.herenda@gmail.com
Primljeno 14. ožujka 2024., prihvaćeno 1. srpnja 2024.

između profila hipertenzije kod pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću (KBB) iz različitih zemalja.[5]

U našem istraživanju pokušali smo utvrditi profile hipertenzije naših pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću i bez nje, kao i prisutnost i osobitosti 24-satnih varijacija – *dipping* status.

Materijal i metode

Ovo je retrospektivna presječna studija provedena od listopada 2022. do svibnja 2023. godine. Ispitivani su demografski, laboratorijski, klinički i 24-satni ambulantni podatci o krvnom tlaku 104 odraslih bolesnika hospitaliziranih na Klinici za nefrologiju KCUS-a.

Krvni tlak je mjeren tri puta u toku studije slijedeći preporuke Europskog društva za hipertenziju iz 2021. godine za bolničko i vanbolničko mjerenje arterijskog tlaka. Prvi put je mjeren prilikom prijma pacijenta na bolničko liječenje korištenjem standardiziranoga aneroidnog sfingmomanometra, model *Bosso Clinicus II*, nakon prethodnog odmora u sjedećem položaju pet minuta. Drugo mjerenje je bilo tijekom bolničkog liječenja korištenjem validiranoga oscilometrijskoga automatskog sredstva *Boso TM-2450*, koje je mjerilo tlak u danu tijekom 30 minuta i noću tijekom sat vremena. Dnevna i noćna mjerenja iznosila su po 12 sati tijekom 24 sata. Minimalno 70% izmjerenih vrijednosti moralo je biti ispravno kako bi nalaz bio uzet u razmatranje. Korištena je manšeta za ruku odgovarajuće širine. Od ispitanika je traženo da vode pisanu evidenciju dnevnih aktivnosti. Treće mjerenje krvnog tlaka bilo je tri mjeseca nakon otpusta s Klinike. Ukupno 94 bolesnika imala su adekvatno izmjerene vrijednosti KMAT-a i povijesti bolesti podobne za uključenje u studiju.

Fenotipovi hipertenzije kod liječenih pacijenata definirani su kao nekontrolirana hipertenzija bijele kute (klinički sistolički krvni tlak ≥140 mm Hg ili dijastolički ≥90 mm Hg i 24-satni sistolički tlak <130 mm Hg i dijastolički <80 mm Hg), maskirna nekontrolirana hipertenzija (klinički sistolički tlak <140 mm Hg i dijastolički <90 mm Hg i 24-satni sistolički tlak ≥130 mm Hg ili dijastolički ≥80 mm Hg), trajna nekontrolirana hipertenzija (klinički sistolički tlak ≥140 mm Hg ili dijastolički ≥90 mm Hg i ambulantni 24-satni sistolički tlak ≥130 mm Hg ili dijastolički ≥80 mm Hg), ili kontrolirana hipertenzija kod liječenih odnosno normotenzija kod zdravih (klinički sistolički tlak <140 mm Hg i dijastolički <90 mm Hg i 24-satni sistolički tlak <130 mm Hg i dijastolički <80 mm Hg).

Razlike u vrijednosti dnevnog i noćnog tlaka – *dipping* status bile su definirane kao: *dipper* (kada je noćni sistolički i dijastolički pad tlaka bio 10 – 20% tijekom spavanja), *non-dippers* (kada je noćni pad bio <10% ili bez sniženja noćnoga srednjeg tlaka), reverzni *dipper* (ako je dolazilo do porasta krvnog tlaka tijekom noći) te ekstremni *dipper* (ako su vrijednosti pada krvnog tlaka bile više od 20%).

Proteinurija je podijeljena na normalnu, umjerenu i tešku. Proteinurija je određivana turbidimetrijskom metodom na aparatu *Roche/Hitachi cobas c 503*.

Statistička analiza je provedena korištenjem programa *IBM SPSS Statistics 29.0*. Statistička značajnost je bila određena p-vrijednošću ≤0,05. Deskriptivne metode su koristile srednju vrijednost i standardnu devijaciju (SD) za kontinuirane podatke i frekvencije i postotke za kategorijske podatke. Tablice su korištene kao sredstva za vizualizaciju.

Rezultati

Ukupno je bilo 94 ispitanika, uključujući one koji su bili živi na kraju studije (82 pacijenta) i one koji su umrli tijekom praćenja (12 pacijenata). U studiji je ispitivano 46 (48,9%) muškaraca i 48 (51,1%) žena. Prosječna dob ispitanika bila je 58,7±14,0. Tijekom studije umrlo je 12 ispitanika prosječne dobi 71,2±8,12 godina. Prosječna dob ispitanika koji su bili živi na kraju studije bila je 56,8±13,8 godina. Srednja vrijednost kliničkoga sistoličkog tlaka iznosila je 146,56±27,6 mmHg, a kliničkoga dijastoličkog tlaka 85,9±14,6 mmHg. Karateristike ispitivane populacije su naznačene u tablici 1.

Najveći broj naših pacijenata, 40% (37/93), imao je stadij 5 KBZ-a, dok je onih s urednom bubrežnom funkcijom 25% (23/93). Prethodnu dijagnozu povišenoga krvnog tlaka imalo je 89% (83/93) ispitanih osoba.

U ispitivanoj grupi evidentna je značajna spola razlika: u grupi preminulih značajno je veći udio žena među umrlim pacijentima (61,5%) u odnosu na muškarce (30,8%). Dob preminulih ispitanika u odnosu na žive znatno je viša (71,2 vs 56,8 godina), što naglašava važnost starosti kao čimbenika rizika. Među bolestima kao značajan prediktor mortaliteta izdvaja se kronično bubrežno zatajenje, sa znatno većom prevalencijom među umrlima (92,3%) u odnosu na grupu koja je preživjela (71,9%). Nadalje, među svim pacijentima je 24,4% imalo šećernu bolest. Rezultati pokazuju da je među pacijentima koji su bili živi na kraju studije 21,9% pacijenata imalo šećernu bolest, a među pacijentima koji su umrli tijekom praćenja najveći postotak, njih oko 38,5%, imalo je šećernu bolest.

Najčešći fenotip arterijskog tlaka bila je hipertenzija bijele kute (slika 1).

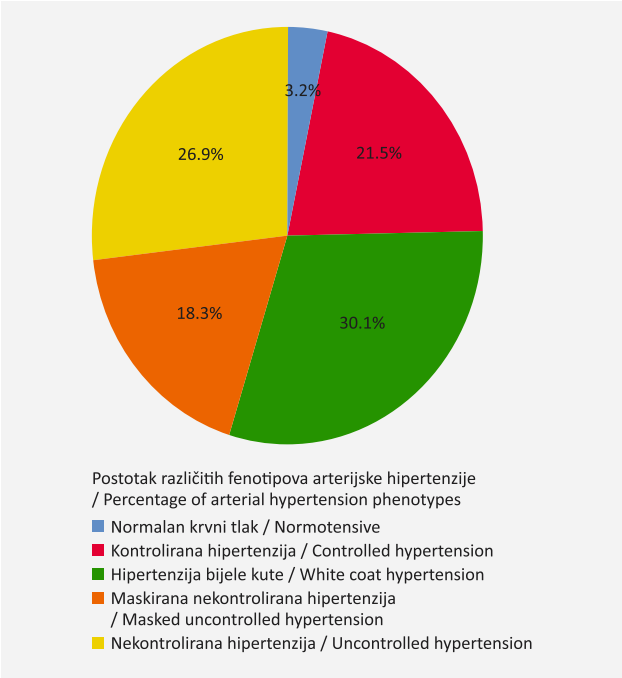
Prosječne vrijednosti serumskog kreatinina za cijelu ispitivanu grupu bile su 396 umol/l, dok je srednja vrijednost kreatinin klirensa iznosila 27,0 (10,0 – 81,0) ml/min. Srednja vrijednost proteinurije ispitivane grupe bila je 3,80±7,13 g/d. Podjela ispitanika po spolu, dobi, klirensu kreatinina i terapiji prema fenotipovima je pokazana u tablici 2.

Tablica 1. – Table 1. Karakteristike ispitivane populacije / Characteristics of study cohort

Karakteristike Characteristics	Svi pacijenti / All patients (N=94)	Pacijenti koji su bili bili živi na kraju studije / Patients alive at the end of study (N=82)	Pacijenti koji su umrli tijekom studije / Patients who died during follow-up (N=12)	p-vrijednost p-value*
Spol – no (%) / Gender – no (%)				
Muški / Male	46 (48,9)	42 (51,2)	4 (30,8)	<0,001
Ženski / Female	48 (51,1)	40 (48,7)	8 (61,5)	<0,001
Dob – godine / Sex – yrs	58,7±14,0	56,8±13,8	71,2±8,12	0,000
Kronične bolesti / Chronic diseases				
Kronično bubrežno zatajenje – no (%) / Chronic kidney disease – no (%)	70 (74,4)	59 (71,9)	12 (92,3)	<0,001
Arterijska hipertenzija – no (%) / Arterial hypertension – no (%)	84 (89,3)	73(89,0)	11(84,6)	0,775
Šećerna bolest – no (%) / Diabetes mellitus – no (%)				
Proteinurija / Proteinuria	23 (24,4)	18 (21,9)	5 (38,5)	0,110
Stadij KBZ-a – no (%) / CKD stage – no (%)	3,80±7,13	2,63±4,21	8,23±10,4	0,001
Normalna funkcija / Normal function	24 (25,5)	24 (29,2)	0 (0,0)	<0,001
Stadij 1 / Stage 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001
Stadij 2 / Stage 2	6 (6,3)	6 (7,31)	0 (0,0)	<0,001
Stadij 3 / Stage 3	17 (18,0)	14 (17,0)	3 (25,0)	<0,001
Stadij 4 / Stage 4	10 (10,6)	9 (10,9)	1(8,33)	<0,001
Stadij 5 / Stage 5	37 (39,3)	29 (35,3)	8 (66,6)	<0,001
Krvni tlak – mmHg / Blood pressure – mmHg				
Klinički sistolički / Clinical systolic	146,56±27,6	147,16±28,1	142,5±25,18	0,580
Klinički dijastolički / Clinical diastolic	85,9±14,6	86,5±14,3	83,7±14,9	0,530
24-satni sistolički / 24 hr systolic	143,4±103,4	132,2±16,2	218,7±282,7	0,006
24-satni dijastolički / 24 hr diastolic	78,4±11,7	79,2±11,9	73,31±8,6	0,104
Dnevni sistolički / Daytime systolic	142,4±104,2	143,4±111,5	135,7±20,6	0,812
Dnevni dijastolički / Daytime diastolic	78,3±12,19	79,0±12,5	73,3±8,62	0,128
Noćni sistolički / Nighttime systolic	131,2±18,2	130,6±17,5	135,2±22,7	0,411
Noćni dijastolički / Nighttime diastolic	77,4±12,75	78,0±13,05	73,34±10,0	0,236
Fenotip arterijskog tlaka – no (%) / Hypertension phenotypes – no(%)				
Normotenzivni / Normotensive				
Kontrolirana hipertenzija / Controlled hypertension	3 (3,19)	3 (3,65)	0 (0,00)	p>0,05
Hipertenzija bijele kute / White-coat hypertension	20 (21,2)	17 (20,7)	3 (25,0)	p>0,05
Nekontrolirana hipertenzija / Sustained uncontrolled hypertension	29 (30,8) 25 (29,7)	25 (30,4) 22 (26,8)	4 (33,0) 3 (25,0)	p>0,05 p>0,05
Maskirna nekontrolirana hipertenzija / Masked sustained uncontrolled hypertension	17 (18,0)	15 (18,2)	2 (16,6)	p>0,05
Broj lijekova za povišeni krvni tlak – no (%) / No of blood pressure medications – no (%)				
0	13 (13,8)	11 (13,4)	2 (15,4)	0,591
1	13 (13,8)	12 (14,6)	1 (7,7)	0,591
≥2	68 (72,3)	59 (71,9)	10 (83,3)	0,591
***Dipping* status / Dipping status**				
Dipper sistolički / Dipper systolic	14 (14,8)	11 (13,4)	2 (16,6)	<0,001
Ekstra dipper sistolički / Extreme dipper systolic	1 (1,06)	1 (1,21)	0 (0,0)	<0,001
Non-dipper sistolički / Non-dipper systolic	41 (43,6)	38 (46,3)	4 (33,3)	<0,001
Reverzni *dipper* sistolički / Reverse dipper systolic	38 (40,4)	32 (39,0)	6 (50,0)	<0,001
Dipper dijastolički / Dipper diastolic	13 (13,8)	11 (13,3)	2 (16,6)	<0,001
Ekstra dipper dijastolički / Extreme dipper diastolic	1 (1,06)	1 (1,21)	0 (0,0)	<0,001
Non-dipper dijastolički / Non-dipper diastolic	39 (41,4)	34 (41,4)	6 (50,0)	<0,001
Reverzni *dipper* dijastolički / Reverse dipper diastolic	40 (42,5)	94 (1,14)	4 (33,3)	<0,001

* p-vrijednosti su za usporedbu bolesnika koji su bili živi na kraju studije s onima koji su umrli tijekom praćenja / p - values are for the comparison of patients who were alive at the end of the study with those who died during follow up

Izmjerena proteinurija je pokazala visoko značajne p-vrijednosti (<0,001). Usporedbom razine proteinurije između stadija KBZ-a uočava se da proteinurija ima tendenciju porasta kako KBZ napreduje. Podjela proteinurije prema različitim fenotipovima arterijskog tlaka je prikazana u tablici 3.



Slika 1. Prikaz zastupljenosti fenotipova arterijskog tlaka

Figure 1. Percentage of arterial hypertension phenotypes in study cohort

24-satni sistolički krvni tlak (SBP) značajno je viši kod pacijenata koji su umrli (p-vrijednost = 0,006), što implicira da bi povišeni 24-satni SBP mogao biti povezan s povećanim rizikom od smrtnosti.

24-satni dijastolički krvni tlak (DBP) ne pokazuje značajnu razliku (p-vrijednost = 0,104), što implicira da 24-satni DBP sam po sebi možda nije snažan prediktor mortaliteta. Prelazeći na dnevna i noćna mjerenja, ova mjerenja ne pokazuju statistički značajne razlike među preživjelima i umrlim pacijentima, tako da dnevni i noćni krvni tlak nisu bili tako snažno povezani s mortalitetom u ovoj kohorti.

U studiji je 14 ispitanika bilo kategorizirano kao „*dipper* sistolički". U grupi preživjelih njih 13,4% bilo je okarakterizirano kao *dipper* sistolički, dok je među umrlima 16,6% bilo okarakterizirano kao *dipper* sistolički. Među svim pacijentima, 41 bolesnik ili 43,6% od ukupnog broja kategorizirano je kao „*non-dipper* sistolički". Među tim pacijentima 38 je preživjelih (41,4%), a umrlih 4 što predstavlja 33% od svih umrlih pacijenata što je vidljivo u tablici 1. Ekstremni *dipper* sistolički predstavlja pacijente čiji sistolički krvni tlak pokazuje još veći pad tijekom noći u usporedbi s danom. U studiji je samo jedan bolesnik imao ovaj *dipping* status. Reverzni *dipper* sistolički predstavlja pacijente koji imaju povišen sistolički krvni tlak tije-

Tablica 2. Podjela ispitanika po spolu, dobi, klirensu kreatinina i terapiji prema fenotipovima

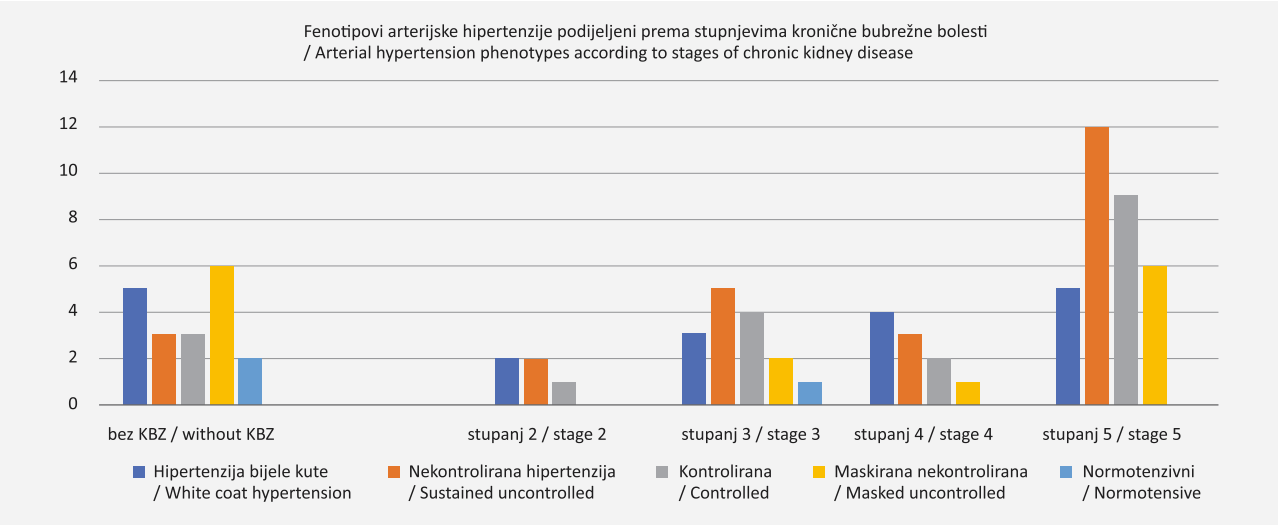
Table 2. Distribution of study cohort by sex, age, creatinine clearance, and number of antihypertensive medications according to phenotypes

	Bijela kuta White coat hypertension	Normotenzivni Normotensive	Nekontrolirani Uncontrolled hypertension	Kontrolirani Controlled hypertension	Maskirana nekontrolirana hipertenzija Masked uncontrolled hypertension
Dob / Age	59,5	50	55,68	58,5	62,4
Spol / Sex	Ž/F 10 (35,7%), M 18 (64,3%)	Ž/F 3 (100%)	Ž/F 12 (48%), M 13 (52%)	Ž/F 13 (65%), M 7 (35%)	Ž/F 8 (47,1%), M 9 (52,9%)
Kreatinin klirens / Creatinine clearance	45,85	98	42,04	39,95	55,43
Lijekovi / Medications	2	0	3	2	2

Tablica 3. Podjela ispitanika prema stupnjevima hipertenzije u skladu s fenotipom

Table 3. Distribution of study cohort according to levels of proteinuria and arterial hypertension phenotypes

	Kontrolirana Controlled	Maskirana nekontrolirana Masked uncontrolled	Normotenzivni Normotensive	Održana nekontrolirana Sustained uncontrolled	Hipertenzija bijele kute Whitecoat hypertension
Normalna / Normal	1 (5%)	3 (17,6%)	1 (33,3%)	2 (8%)	2 (8%)
Umjerena / Moderate	16 (80%)	12 (70,6%)	1 (33,3%)	12 (48%)	21 (75%)
Teška / Severe	3 (15%)	2 (11,8%)	1 (33,3%)	11 (8%)	5 (17,8%)



Slika 2. Podjela fenotipova hipertenzije prema stupnjevima kroničnoga bubrežnog zatajenja
Figure 2. Distribution of arterial hypertension phenotypes according to stages of chronic kidney disease

kom noći u usporedbi s danom. U ovoj studiji, 38 ispitanika ili 40,4% kategorizirano je kao rerverzni *dipper*. Od ovog broja njih 32 (39,0%) bilo je živo na kraju praćenja, dok je šest ispitanika ili 50% od svih ukupno umrlih preminulo kako je vidljivo u tablici 1. Kada je riječ o dijastoličkom *dipping* statusu, 13,8% ukupnih ispitanika je kategorizirano kao *dipper* dijastolički. Ekstremni *dipper* dijastolički imalo je oko 1,21% ispitanika. *Non-dipper* dijastolički imalo je 41,4% pacijenata, a 40,4% je spadalo u grupu reverznih *dippera* dijastoličkih.

Sve kategorije *dipping* statusa pokazuju visoko značajne razlike između dviju skupina preživjelih i umrlih s p <0,001, što ukazuje da je *dipping* status krvnog tlaka povezan s ishodima preživljenja.

Kada je riječ o analizi pojave stupnjeva KBZ-a, šećerne bolesti te fenotipova hipertenzije prema spolu ispitanika zanimljivo je primijetiti da, iako i muškarci i žene pokazuju prilično jednaku distribuciju u ranijim fazama (stupnjeve 1 do 3), čini se da postoji uočljiva spolna razlika u kasnijim fazama. Stupanj 4 ima veći udio muškaraca, dok stupanj 5 ima veći udio žena (slika 2).

Važno je napomenuti da u grupi onih koji su umrli više muškaraca pati od fenotipa hipertenzija bijele kute. Trajna nekontrolirana hipertenzija, s druge strane, ima distribuciju koja je ravnomjernije podijeljena između muškaraca i žena, s malom dominacijom muškaraca među onima koji imaju ovaj fenotip i još su živi. Više žena nego muškaraca pogođeno je kontroliranom hipertenzijom, međutim manje je ljudi preminulo s ovim stanjem. Čini se da ti fenotipovi općenito različito utječu na muškarce i žene, pri čemu se hipertenzija bijele kute više uočava kod muškaraca, a kontrolirana hipertenzija više kod žena.

Rasprava

U periodu od 1990. do 2018. godine kronična bubrežna bolest pomakla se kao uzrok smrti s 27. mjesta na deseto. Jedino je HIV/AIDS imao ovoliku brzinu napredovanja kao uzrok smrti u modernoj medicini.[6] Procjene govore da jedna od deset odraslih osoba ima kroničnu bubrežnu bolest ili 10% populacije.[7] Povišeni arterijski krvni tlak, s druge strane, smatra se najrašire-nijom bolešću modernog doba. Snažan i dokazan čimbenik rizika za nepovoljne kardiovaskularne ishode kao i preživljenje, arterijska hipertenzija ujedno je i čest uzrok kronične bubrežne bolesti. Također, ona je i posljedica bubrežnog zatajenja. Liječenje hipertenzije dovodi do oporavka bubrežne funkcije i usporavanja njezinog propadanja. Ova dvosmjerna povezanost odavno je poznata. Uzrok hipertenzije u ovoj populaciji je multifaktorijalan. Identifikacija različitih hipertenzivnih fenotipova omogućuje nam i prepoznavanje pacijenata koji su u grupi onih s povišenim rizikom.

Prema našim saznanjima, ovo je prva studija u Bosni i Hercegovini koja ima za cilj ustanoviti fenotipove hipertenzije kod bubrežnih bolesnika kao i njihovu rasprostranjenost. Značaj korištenja KMAT-a u dijagnosticiranju povišenoga krvnog tlaka neupitan je.[8,9,10] Detaljno određivanje fenotipa povišenoga krvnog tlaka dodatno pomaže određivanju adekvatne terapije i smanjenja polipragmazije koja je česta u populaciji bubrežnih bolesnika. U konačnici ciljanom terapijom povećavamo adherentnost oboljelih namjeravajući povećati preživljenje.

Našom studijom ustanovili smo hipertenziju bijele kute kao najčešći fenotip povišenoga krvnog tlaka u pacijenata s kroničnim bubrežnim zatajenjem. Također smo ustanovili da najveći broj oboljelih spada u grupu *non-dippera*. Ovakvi rezultati bacaju novo svje-

tlo na fenotip povišenoga krvnog tlaka u našoj populaciji bubrežnih bolesnika. Hipertenzija bijele kute ranije je uočena kao česta u Italiji i Španiji. I-DARE studija pronašla je ovaj fenotip kao treći nazastupljeniji.[5] Prevalencija hipertenzije bijele kute nađena je u 2,3% Afroamerikanca u studiji AASK, 11% Nijemaca u studiji GCKD, 16,6% ispitanika u kineskoj studiji C-STRIDE[11], 31,7% kod talijanskih autora[12] te 33% u radu marokanskih autora[13]. Postavlja se pitanje: može li geografska diristribucija imati važnost u određivanju fenotipa hipertenzije? Talijanski autori pronašli su hipertenziju bijele kute kao čestu u bubrežnih bolesnika[11], a slične rezultate potvrdili su i Bangash i suradnici u svojoj metaanalizi ustanoviši znatno veću prisutnost od očekivane[14]. Naša studija doprinosi tezi da je hipertenzija bijele kute prevalentna u južnom dijelu Europe. Objašnjenje ovakve tvrdnje moglo bi biti među ostalim sociološke, kao i kulturološke prirode područja oko Mediterana. Autori velike metaanalize hipertenziju bijele kute povezuju sa specifičnim tipovima ličnosti.[15] Kako smo već naglasili, poznavanje fenotipa hipertenzije pacijenata od krajnje je praktične važnosti: pretjerana medikacija hipertenzije bijele kute može dovesti do neželjenih učinaka povezanih s terapijom. Studije koje govore o rasprostranjenosti hipertenzije bijele kute rijetke su, čemu su doprinijele različite definicije hipertenzije bijele kute, stara i nova. U posljednjim godinama hipertenzija bijele kute smatra se značajnom zbog mogućnosti pojave oštećenja ciljnih organa.[16] KMAT je od ogromne važnosti u dijagnosticiranju hipertenzije bijele kute zbog činjenice da su hipertenzija bijele kute, *non-dipping* fenomen te maskirna nekontrolirana hipertenzija češći u kroničnom bubrežnom zatajenju, što KMAT čini nužnim za dijagnozu hipertenzije u ovoj populaciji.[17] U populaciji oboljelih od kronične bubrežne bolesti trećina pacijenata ima pogrešno klasificiran fenotip hipertenzije.[16]

Trajna nekontrolirana hipertenzija u našoj je studiji bila na drugom mjestu prema učestalosti. Broj pacijenata s ovim fenotipom hipertenzije povećavao se kako je napredovao stadij bubrežnog zatajenja te je ona bila najčešći fenotip kod pacijenata u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti. Ovakav je nalaz očekivan, što je navođeno i radovima ostalih autora.[18] Nadalje, u našoj studiji proteinurija ima tendenciju porasta kako KBZ napreduje. Upravo je porast proteinurije dokazan kao najjači prediktor pojave sistoličke hipertenzije u nekim ranije objavljenim studijama.[19] Maskirana nekontrolirana hipertenzija je stanje gdje je pacijent normotenzivan tijekom pregleda, ali je inače hipertenzivan. U radu Agarwala i suradnika ustanovljeno je da je 52% ispitanika s KBZ-om imalo maskiranu nekontroliranu hipertenziju, što je pak daleko više od broja koji smo mi ustanovili, jer je kod nas ovaj fenotip bio na pretposljednjem mjestu po učestalosti.[20]

Procjena kretanja vrijednosti krvnog tlaka tijekom noći pokazala je da je najveći broj ispitanika u našoj studiji spadao u grupu *non-dippera*, sistoličkih i dijastoličkih, što je u populaciji bubrežnih bolesnika očekivan nalaz.[21,21] Na drugom mjestu po učestalosti slijedili su oni koji su reverzni *dipperi*. Gubitak *dipping* fenomena bio je povezan s napredovanjem stadija kroničnoga bubrežnog zatajenja gdje je gubitak bubrežne funkcije proporcionalno praćen i gubitkom *dipping* obrasca. Također, *dipping* status je bio povezan s ishodima preživljenja. Naime, sve kategorije *dipping* statusa pokazuju visoko značajne razlike između dviju skupina preživjelih, što ukazuje da je *dipping* status krvnog tlaka povezan s ishodima preživljenja. Slične rezultate, kada je riječ o preživljenju, imali su i kineski autori[21], kao i istraživači iz Italije koji su pratili veliku grupu pacijenata tijekom nekoliko godina[24]. Za razliku od talijanske studije koja je bila duljeg trajanja, naša je bila puno kraća, no rezultat govori u prilog tvrdnji da je *dipping* status od početka povezan s povećanom smrtnošću.

Ustanovljene fenotipove hipertenzije podijelili smo i ovisno o spolu, ustanovivši da više muškaraca pati od hipertenzije bijele kute, dok je kontrolirana hipertenzija prisutnija kod ženskog spola. Trajna nekontrolirana hipertenzija imala je blagu dominaciju muškaraca. Ovakva je spolna distribucija ispitanika s hipertenzijom bijele kute iznenađujuća, jer je ovaj fenotip hipertenzije u najvećem broju studija češći kod žena nego kod muškaraca te su naši nalazi suprotni većini dosadašnji studija[25–28], ali smo suglasni s velikom studijom indijskih autora[8].

Glavno ograničenje naše studije jest kratko trajanje praćenja bolesnika, kao i heterogenost populacije. U studiji nisu uzeti u obzir različiti uzroci bubrežne bolesti, niti su pacijenti bili razdvojeni s obzirom na duljinu trajanja bubrežnog zatajenja i komorbiditete.

Zaključci

Prevalencija povišenoga krvnog tlaka kod bubrežnih bolesnika je visoka. Česta pojava *non-dipping* fenomena kao i maskirne hipertenzije i hipertenzije bijele kute pokazuju da samo praćenje krvnog tlaka nije adekvatno. KMAT bi trebao postati zlatni standard za potvrdu adekvatne kontrole krvnog tlaka kod pacijenata s bubrežnom bolešću.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: VH, DR

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: VH, SH, AHM, ARM, MO

Pisanje prve verzije rada: VH, DR, SH

Kritička revizija: DR, AHM

LITERATURA

1. *Ameer OZ.* Hypertension in chronic kidney disease: What lies behind the scene. Front Pharmacol. 2022;13:949260.
2. *Georgianos PI, Agarwal R.* Resistant hypertension in chronic kidney disease (CKD): prevalence, treatment particularities, and research agenda. Curr Hypertens Rep. 2020;22:84.
3. *Burnier M, Damianaki A.* Hypertension as Cardiovascular Risk Factor in Chronic Kidney Disease. Circulation Research. 2023;132:1050–63.
4. *Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ i sur.* Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. N Engl J Med. 2018;378:1509–20.
5. *Drawz PE, Brown R, De Nicola L, Fujii N, Gabbai FB, Gassman J i sur.* CRIC Study Investigators. Variations in 24-Hour BP Profiles in Cohorts of Patients with Kidney Disease around the World: The I-DARE Study. Clin J Am Soc Nephrol. 2018; 13:1348–57.
6. *Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B i sur.* Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. Lancet. 2013;382:260–72.
7. *Sundström J, Bodegard J, Bollmann A, Vervloet MG, Mark PB, Karasik A i sur.* Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2·4 million patients from 11 countries: The CaReMe CKD study, The Lancet Regional Health – Europe. 2022;20:100438.
8. *Kaul U, Arambam P, Rao S, Kapoor S, Swahney JPS, Sharma K i sur.* Usefulness of ambulatory blood pressure measurement for hypertension management in India: the India ABPM study. J Hum Hypertens. 2020;34:457–67.
9. *Parati G, Stergiou GS, Bilo G, Kollias A, Pengo M, Ochoa JE i sur.* Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability of the European Society of Hypertension. Home blood pressure monitoring: methodology, clinical relevance and practical application: a 2021 position paper by the Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2021;39:1742–67.
10. *Velasquez MT, Beddhu S, Nobakht E, Rahman M, Raj DS.* Ambulatory blood pressure in chronic kidney disease: ready for prime time? Kidney Int Rep. 2016;1:94–104.
11. *Wang Q, Wang Y, Wang J, Zhang L, Zhao MH; Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease (C-STRIDE).* White-coat hypertension and incident end-stage renal disease in patients with non-dialysis chronic kidney disease: results from the C-STRIDE Study. J Transl Med. 2020;18:238.
12. *Minutolo R, Borrelli S, Scigliano R, Bellizzi V, Chiodini P, Cianciaruso B i sur.* Prevalence and clinical correlates of white coat hypertension in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2007;22:2217–23.
13. *Abir-Khalil S, Zaîmi S, Tazi MA, Bendahmane S, Bensaoud O, Benomar M.* Prevalence and predictors of white-coat hypertension in a large database of ambulatory blood pressure monitoring. East Mediterr Health J. 2009;2:400–7.
14. *Bangash F, Agarwal R.* Masked hypertension and white-coat hypertension in chronic kidney disease: a meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4:656–64.
15. *Huang Y, Huang W, Mai W, Cai X, An D, Liu Z i sur.* White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. J Hypertens. 2017;35:677–88.
16. *Scheppach J, Raff U, Toncar S, Ritter C, Klink T, Störk S i sur.* Blood Pressure Pattern and Target Organ Damage in Patients With Chronic Kidney Disease. Hypertension. 2018;4:929–36.
17. *Cunha C, Pereira S, Fernandes JC, Dias VP.* 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in chronic kidney disease and its influence on treatment. Port J Nephrol Hypert. 2017; 31:31–6.
18. *Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, Bowling CB, Gutiérrez OM, Irvin MR i sur.* Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8:1583–90.
19. *Agarwal R, Andersen MJ.* Correlates of systolic hypertension in patients with chronic kidney disease. Hypertension. 2005; 46:514–20.
20. *Agarwal R, Pappas MK, Sinha AD.* Masked uncontrolled hypertension in CKD. J Am Soc Nephrol. 2016;27:924–32.
21. *Wang C, Ye Z, Li Y, Zhang J, Zhang Q, Ma X i sur.* Prognostic Value of Reverse Dipper Blood Pressure Pattern in Chronic Kidney Disease Patients not Undergoing Dialysis: Prospective Cohort Study. Sci Rep. 2016;6:34932.
22. *Borrelli S, Garofalo C, Gabbai FB, Chiodini P, Signoriello S, Paoletti E i sur.* Dipping Status, Ambulatory Blood Pressure Control, Cardiovascular Disease, and Kidney Disease Progression: A Multicenter Cohort Study of CKD. Am J Kidney Dis. 2023;81:15–24.
23. *Yi Ting L, Lampa E, Fall T, Engström G, Sundström J.* Blood pressure phenotypes based on ambulatory monitoring in a general middle-aged population. Blood Pressure. 2021;30: 237–49.
24. *Tocci G, Presta V, Figliuzzi I, Attalla El Halabieh N, Battistoni A, Coluccia R i sur.* Prevalence and clinical outcomes of white-coat and masked hypertension: Analysis of a large ambulatory blood pressure database. J Clin Hypertens. 2018;20: 297–305.
25. *Gorostidi M, Vinyoles E, Banegas J, de la Sierra A.* Prevalence of white-coat and masked hypertension in national and international registries. Hypertens Res. 2015;38:1–7.
26. *Thomas O, Shipman KE, Day K, Thomas M, Martin U, Dasgupta I.* Prevalence and determinants of white coat effect in a large UK hypertension clinic population. J Hum Hypertens. 2016;30:386–91.
27. *Sipahioglu NT, Sipahioglu F.* Closer look at white-coat hypertension. World J Methodol. 2014;4:144–50.
28. *Zhu X, Hwu I, Jacabacci S, Wu S.* The Utility of 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring for the Diagnosis and Management of White Coat Hypertension in a Primary Care Setting. J Prim Care Comm Health. 2022;13:21501319221123457.

Liječ Vjesn 2024;146:291–298
https://doi.org/10.26800/LV-146-7-8-6

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Genska analiza sustava komplementa u odraslih pacijenata s elementima trombotične mikroangiopatije – prikaz serije slučajeva

Gene analysis of the complement system in adult patients with elements of thrombotic microangiopathy – case series

Dino Kasumović[1,2]✉, Nikola Zagorec[1,2], Miroslav Tišljar[3], Ivica Horvatić[1,2,4], Petar Šenjug[5,6], Danica Galešić Ljubanović[2,5,6], Krešimir Galešić[1]

[1] Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb
[2] Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
[3] Department of Internal Medicine, Galway University Hospital, Galway, Irska
[4] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
[5] Odjel za nefropatologiju i elektronsku mikroskopiju, Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb
[6] Zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori
TROMBOTIČNE MIKROANGIOPATIJE – genetika, patofiziologija;
ATIPIČNI HEMOLITIČKO-UREMIJSKI SINDROM – genetika, patofiziologija; BUBREG –patologija;
TROMBOTIČNA TROMBOCITOPENIČNA PURPURA – patofiziologija; ADAMTS13;
ALTERNATIVNI PUT AKTIVACIJE KOMPLEMENTA – genetika; BJELANČEVINE SUSTAVA KOMPLEMENTA – genetika; GENSKO TESTIRANJE

SAŽETAK. Trombotična mikroangiopatija (TMA) je patohistološki entitet obilježen stvaranjem tromba u mikrocirkulaciji, a klinički se definira posljedičnom mikroangiopatskom hemolitičkom anemijom (MAHA) i trombocitopenijom uz oštećenje ciljnih organa, najčešće akutnim oštećenjem bubrega (ABO). Određivanje etiologije može biti složeno. Oblik bolesti trombotična trombocitopenična purpura (TTP) uzrokovan je smanjenom aktivnošću proteaze ADAMTS13. Većina drugih oblika tzv. sekundarne TMA, vezana je etiološki uz neki patogeni proces u organizmu, najčešće hipertenzivnu krizu. Međutim, i u tim stanjima moguć je poremećaj sustava komplementa, što je glavno etiološko obilježje primarnog atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma (aHUS). Zbog toga je važna serološka analiza sustava komplementa, a u nekim slučajevima i njegova genska analiza. Prikazujemo karakteristike deset pacijenata kod kojih su prisutni laboratorijski i/ili patohistološki elementi TMA i u kojih je učinjena i serološka i genska analiza sustava komplementa. U troje pacijenata nađene su patogene ili vjerojatno patogene genske varijante povezane s dijagnozom primarnog aHUS-a. Svi oni su imali MAHA i ABO te patohistološki dokazanu TMA. Kod druge skupine od troje pacijenata nađena je na biopsiji bubrega TMA, ali su svi ostali rezultati (uključujući gensku analizu sastavnica komplementa) bili neupadljivi. Radilo se o pacijentima koji su se prezentirali hipertenzivnom krizom, a testiranje je provedeno u svrhu predtransplantacijske obrade. Kod preostalih četvero pacijenata pronađene su rizične genetske varijante za razvoj aHUS-a. Svi ovi pacijenti (osim jednog) imali su MAHA + ABO. U dva pacijenta nije nađena TMA u tkivu bubrega, no biopsija je učinjena mjesec dana nakon akutne bolesti. Genetska analiza sustava komplementa preporučuje se učiniti ako nema jasnoga sekundarnog uzroka TMA ili ako je važna za određivanje terapije, odnosno za transplantaciju bubrega.

Descriptors
THROMBOLTIC MICROANGIOPATHIES – genetics, physiopathology;
ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME – genetics, physiopathology; KIDNEY – pathology;
ANEMIA, HEMOLYTIC – etiology;
PURPURA, THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC – physiopathology; ADAMTS13 PROTEIN;
COMPLEMENT PATHWAY, ALTERNATIVE – genetics;
COMPLEMENT SYSTEM PROTEINS – genetics;
GENETIC TESTING

SUMMARY. Thrombotic microangiopathy (TMA) is a pathohistological entity characterized by the formation of thrombi in microcirculation, with clinically defined consequent microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) and thrombocytopenia with damage to target organs, most often acute kidney injury (AKI). Determining the etiology can be complex. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is caused by reduced activity of the protease ADAMTS13. Most other forms, so-called secondary TMA, are etiologically linked to some pathogenic process in the body, most often a hypertensive crisis. Even in these conditions, a disorder of the complement system is possible, which is the main etiological feature of primary atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). This is why serological analysis of the complement system, and in some cases its genetic analysis, is important. We present the characteristics of ten patients in whom laboratory and/or pathohistological elements of TMA were present, and in whom both serological and gene analysis of the complement system were performed. Genetic pathogenic or likely pathogenic variants associated with the diagnosis of primary aHUS were found in three patients. All of them had MAHA and AKI and pathohistologically proven TMA. In another group of three patients, TMA was found

Ustanove u kojima je rad napravljen:
Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb
Odjel za nefropatologiju i elektronsku mikroskopiju, Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dino Kasumović, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-8858-4789
Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb,
e-pošta: dino.kasumovic9@gmail.com
Primljeno 14. ožujka 2024., prihvaćeno 31. svibnja 2024.

on kidney biopsy, but all other results (including gene analysis of complement components) were unremarkable. These were patients who presented with hypertensive crisis, and the testing was done for the purpose of pre-transplant workup. In the remaining four patients, genetic risk variants for the development of aHUS were found. All these patients (except one) had MAHA + AKI. In two patients no TMA was found in the kidney tissue – but the biopsy was done one month after the acute illness. Gene analysis of the complement system is recommended if there is no clear secondary cause of TMA or if it is important for determining therapy, or for kidney transplantation.

Trombotična mikroangiopatija (TMA) je patohistološki entitet karakteriziran oštećenjem endotela i trombima u malim krvnim žilama. Klinički se u aktivnoj fazi u pravilu prezentira mikroangiopatskom hemolitičkom anemijom (MAHA) i trombocitopenijom te oštećenjem ciljnih organa, ponajprije bubrega, a potom mozga.[1] TMA je najbolje podijeliti prema etiologiji, iako to u nekim slučajevima nije jednostavno. Relativno lako se može izdvojiti trombotična trombocitopenična purpura (TTP) koja je definirana smanjenom aktivnošću proteaze ADAMTS13 (češće stečeno) ili stvaranjem protutijela na ADAMTS13.[2] Prema novijoj klasifikaciji svi ostali slučajevi (kada je aktivnost ADAMTS13 uredna) generalno se mogu nazvati hemolitičko-uremijski sindrom (HUS).[3] Mogu se javiti u tzv. tipičnom obliku (tHUS) uz dijarejalni sindrom uzrokovan Shiga toksin-producirajućim bakterijama (*E. coli, S. dysenteriae*).[2] Među ostalim oblicima razlikujemo primarne oblike bolesti – atipični HUS (aHUS), u kojima je poremećaj u aktivaciji sustava komplementa alternativnim putem (AP) jasan uzrok bolesti, te sekundarne oblike bolesti – sekundarni HUS (ranije znan samo kao sekundarna TMA), koji mogu također biti dijelom vezani uz poremećaj sustava komplementa, ali su svakako vezani uz bar još jedno patogeno stanje.[2,3] S obzirom na to da se ponegdje i sekudarni oblici HUS-a nazivaju atipičnima jer nisu tipični, u tekstu je kod kratice aHUS naznačeno o kojem se obliku radi gdje je to potrebno. Brojna su sekundarna stanja koja se povezuju s TMA (čine 90% slučajeva), bilo kao etiološki, bilo kao provocirajući čimbenici. Stanja koja se danas češće povezuju s mogućim podležećim poremećajem u sustavu komplementa jesu neregulirana arterijska hipertenzija (često u vidu hipertenzivne krize), trudnoća i transplantacija bubrega, a ona u kojima je on rjeđe prisutan jesu infekcije (kada se misli na glavni uzrok bolesti, a ne okidač), određeni lijekovi (npr. kinin, neki imunosupresivi i antitumorski agensi), tumorske bolesti (najčešće adenokarcinomi), autoimunosne bolesti (najčešće uz sistemski eritematozni lupus) i transplantacija hematopoetskih matičnih stanica.[1,3] Vrlo rijetki oblici TMA mogu biti vezani za posebne poremećaje proteina koji nisu iz sustava komplementa – npr. mutacije za diacilglicerol kinazu epsilon (DGKE).[4] Komplementom posredovana TMA također je noviji pojam koji se temelji na tome je li u podlozi TMA poremećaj komplementa ili ne, iako je to često teško odrediti.[3] Prototip takve bolesti je primarni aHUS, gdje je kao uzrok bolesti identificirano više od 600 mogućih podležećih genskih varijanti[5], a on sam je izrazito rijetka bolest[2]. Genske varijante su uglavnom vezane za proteine sustava komplementa kao što su faktor H (FH), faktor I (FI) i MCP (engl. *membrane cofactor protein*, kodiran genom *CD46*), koje dovode do smanjene regulacije aktivnosti AP komplementa, i/ili genske varijacije za C3 i faktor B (FB) koje dovode do jačanja funkcije tog puta. Posljedica pretjerane aktivnosti AP komplementa jest oštećenje endotela krvnih žila, što dalje uzrokuje promjene karakteristične za TMA.[5] U pacijenata s kliničkim te laboratorijskim i/ili histološkim elementima akutne TMA u pravilu se nakon utvrđivanja uredne aktivnosti za ADAMTS13 vrši serološka analiza sustava komplementa. Potom se u određenom broju slučajeva, kad postoji sumnja na gensku podlogu bolesti ili je taj podatak bitan za daljnje liječenje, provodi i analiza gena koji kodiraju sastavnice sustava komplementa i regulatorne proteine, najčešće tehnologijom sekvenciranja nove generacije.[6] Cijela analiza je bitna ako želimo pobliže zaključiti o etiologiji bolesti, iako se s liječenjem kreće odmah ako je klinička slika izražena. Za TTP i autoprotutijelima posredovanu TMA bitne su terapijske izmjene plazme (TIP) i glukokortikoidi (ponekad i drugi imunosupresivi, kao npr. rituksimab), a kod sumnje na primarni aHUS kreće se s inhibitorima komplementa kao što su ekulizumab ili ravulizumab. Sekundarni slučajevi uglavnom se liječe uklanjanjem provocirajućeg čimbenika i suportivno.[2] Cilj je ovog rada prikazati slučajeve pacijenata s elementima TMA (klinički te laboratorijski i/ili patohistološki), što je samo po sebi rijetka bolest, kod kojih je osim serološke analize sustava komplementa učinjena i genska, što je još rjeđe. Riječ je o heterogenoj skupini pacijenata te je stoga još važnije istaknuti ulogu genske analize komponenti komplementa za njihovo liječenje i praćenje.

Metode

Svi pacijenti koje prikazujemo obrađeni su u Zavodu za nefrologiju i dijalizu Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu. Korišten je interni registar Zavoda pacijenata s elementima TMA, u razdoblju od deset godina (od 2013. do rujna 2023. godine), uz bolnički informacijski sustav za pretraživanje. Od svih pacijenata čiji su klinički i laboratorijski nalazi upućivali na TMA i/ili je ista nađena na biopsiji bubrega, izdvojeni su oni u kojih je učinjena i serološka i genska analiza sustava

komplementa. Bitno je napomenuti da je u svih takvih pacijenata određena aktivnost ADAMTS13 kojom je isključen TTP (gdje je bilo potrebno određena su i protutijela na ADAMTS13), a u onih s dijarejalnim sindromom i negativnim nalazom Shiga toksina iz stolice isključen je tHUS. U pacijenata su analizirane sljedeće karakteristike: prisutnost laboratorijskih znakova MAHA, trombocitopenije i bubrežnog oštećenja, histološka obilježja TMA na biopsiji bubrega, rezultati serološke analize komplementa – dokaz aktivacije, potrošnje i/ili disregulacije u sustavu komplementa te rezultati genske analize njegovih sastavnica. Koliko je bilo moguće, prikazani su i bubrežni ishodi u pacijenata s vremenskim odmakom u odnosu na trenutak prezentacije bolesti. Potrebno je napomenuti da je serološka analiza provedena u većeg broja naših pacijenata s TMA, a genska u onih sa sumnjom na genetsku podlogu bolesti (zbog kliničke slike) ili su ti rezultati bili važni za klinički tijek i terapiju. Patohistološka analiza bioptata bubrega učinjena je na Odjelu za nefropatologiju i elektronsku mikroskopiju Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu, a kompletna analiza sustava komplementa učinjena je u imunološkom laboratoriju na Sveučilištu Semmelweis u Budimpešti. Serološkom analizom određivana je (pretjerana) aktivnost završnog kompleksa (porast sC5b9), potrošnja sastavnica komplementa (sniženje C3 i C4, ukupna aktivnost klasičnog te AP-a komplementa) te disregulacija AP-a (sniženje FH, FI, varijacije FB [s C3] te razina anti-FH IgG-a). Bitno je napomenuti da se ovim putem ne može testirati MCP jer on nije u tekućoj fazi, iako su promjene vezane za taj protein najčešće nakon onih u FH.[2] Dodatno se testiraju i C1q te anti-C1q IgG, koji su vezani uz promjene u klasičnom putu aktivacije komplementa. Tehnologijom sekvenciranja nove generacije analizirane su varijante u bitnim genima – za FH, FI, MCP, FB, C3, trombomodulin te proteine povezane s FH – FHR5 (engl. *factor H related protein 5*). Od svih varijanti dobivenih genskom analizom, prema ACMG (engl. *American College of Medical Genetics and Genomics*) jedino patogene i vjerojatno patogene varijante možemo smatrati odgovornima za bolest, dok varijante nepoznatog značenja (VUS, engl. *variant of uncertain significance*), vjerojatno benigne, ne možemo smatrati odgovornima za nastanak bolesti iako se klasifikacija varijanti u vremenu mijenja pa se VUS varijante mogu reklasificirati kao benigne ili patogene.[6,7] Posebna su vrsta promjena DNA sekvenci polimorfizmi koji su u populaciji češći nego mutacije u užem smislu te su vezani za većinu genskih varijacija pa potom i fenotip ljudi. Ovdje se razlikuju one koje su prepoznate kao rizične varijante za aHUS, one neutralne, protektivne i one nepoznatog značaja. Posebna su skupina varijacije u haplotipovima, grupama polimorfizama koji se zajedno nasljeđuju kao jedna kopija gena.[7]

Rezultati (prikazi bolesnika)

U navedenom razdoblju registrirano je deset pacijenata s traženim podatcima, sedam muškaraca i tri žene, raspona dobi od 21 do 60 godina u trenutku prezentacije bolesti, uz jednog pacijenta u kojega podatci nisu bili do kraja dostupni pa nije prikazan. Tablica 1 prikazuje obilježja pacijenata redom kako se pojavljuju i u nastavku teksta.

Prvi pacijent je primljen zbog hipertenzivne krize, a na biopsiji bubrega koja je učinjena zbog nejasne kronične bubrežne bolesti (KBB) stadija G3bA3 (prema klasifikaciji KDIGO koja će dalje biti korištena[8]) nađeni su znakovi akutne i kronične TMA. Nije bilo elemenata MAHA niti trombocitopenije. Serološki nalaz sustava komplementa bio je neupečatljiv (nađena je samo pojačana aktivacija završnog kompleksa), no s obzirom na izražene patohistološke znakove TMA te potencijalnu transplantaciju bubrega učinjena je genska analiza. Pronađen je jedan polimorfizam za FH koji, u kliničkom kontekstu i samostalno, predstavlja uzročno negativan genetski nalaz. Uz terapiju za KBB, nakon godine dana stadij KBB-a je G3bA1.

Drugi pacijent se javio na pregled nakon što mu je sedam mjeseci prije toga na biopsiji bubrega (učinjenoj zbog kroničnoga nefritičkog sindroma u drugoj ustanovi) utvrđena IgA-nefropatija uz akutno tubularno oštećenje te znakove TMA. U laboratorijskim nalazima imao je anemiju (ne po tipu MAHA), a trombocitopenija je bila blaga. Dodatno su bili prisutni znakovi bubrežnog oštećenja (kreatinin 309 μmol/L, n. 64 – 104) i hipertenzivne krize. Serološka analiza sustava komplementa analizirana je iz krvi izvađene sedam mjeseci nakon biopsije bubrega te je bila uredna, a genska analiza je dala sličan rezultat kao u prethodnog pacijenta u smislu uzročne veze. Nakon terapije glukokortikoidima za IgA-nefropatiju i one za KBB nakon 30 mjeseci stadij KBB-a je G3bA3.

Treća je pacijentica s hipertenzivnom krizom po tipu maligne hipertenzije. U laboratorijskim nalazima imala je anemiju, ali ne po tipu MAHA, trombocitopeniju i bubrežno oštećenje (kreatinin 354 μmol/L, n. 49 – 90, subnefrotska proteinurija). Na biopsiji bubrega nađena je slika aktivne i kronične TMA. Serološka analiza sustava komplementa bila je negativna, a genskom analizom koja je učinjena kasnije u predtransplantacijskoj obradi pronađen je rizičan haplotip H3 za FH. S obzirom na i tada prisutne elemente KBB-a, uz terapiju, stadij je G3bA3 nakon točno tri godine.

Četvrti je pacijent s novootkrivenom nereguliranom arterijskom hipertenzijom koji se prezentirao hipertenzivnom krizom uz akutizaciju KBB-a s proteinurijom granično nefrotskog ranga. Nije bilo laboratorijskih znakova TMA. Na biopsiji bubrega nađena je IgA nefropatija sa znakovima TMA. S obzirom na potencijalnu transplantaciju bubrega učinjena je prvo serološ-

Tablica 1. Prikaz kliničkih, patohistoloških i laboratorijskih karakteristika pacijenata u kojih je učinjena genska analiza sustava komplementa

Table 1. Overview of clinical, histopathological and laboratory characteristics of patients in whom the gene analysis of complement system was performed

Redni broj pacijenta, dob, spol / Patient number, age, sex	MAHA + niski Trc +BO / MAHA + low Trc + KI	TMA na biopsiji bubrega / TMA on kidney biopsy	Serološka analiza SK / Serological analysis of CS	Genska analiza SK / Gene analysis of CS	Specifična stanja / Specific conditions	Specifično liječenje / Specific treatment
1. M, 49	M0T0K1	Da/Yes	A1C0D0	**P** – 1 het FH	hipertenzivna kriza / hypertensive crisis	
2. M, 37	M?T?K1	Da + IgAN/ Yes + IgAN	A0C0D0 (7 mj. nakon biopsije /7 m after biopsy)	**P** – 1 het CD46	hipertenzivna kriza / hypertensive crisis, IgAN	
3. Ž/F, 21	M0T1K1	Da/Yes	A0C0D0	**H** – 1 het FH (H3)	hipertenzivna kriza / hypertensive crisis	
4. M, 36	M0T0K1	Da + IgAN/ Yes + IgAN	A0C0D? (niži FI/lower FI)	**P** – 1 het CD46, 1 het FH	hipertenzivna kriza / hypertensive crisis, IgAN	
5. M, 46	M1T1K1	Da + pFSGS/ Yes + pFSGS	A1C0D0	**H** – 1 hom CD46 (MCPggaac), **P** – 1 het FH	hipertenzivna kriza / hypertensive crisis	HD
6. M, 23	M1T1K1	Ne (biopsija nakon 1 mj.) + pFSGS/No (biopsy after 1 m) + pFSGS	A1C0D0	**H** – 1 het CD46 (MCPggaac), 1 het FH (H3)	infekcija / infection	PLEX COR
7. M, 50	M1T1K1	Ne (biopsija nakon 1 mj.) + ATO + pFSGS/No (biopsy after 1 m) + ATI + pFSGS	A0C0D1 – anti-FH (nakon TIP/after TPE)	**H** – 1 hom FH (H3), 1 het CD46 (MCPggaac) **P** – 2 het FB		PLEX COR RTX
8. M, 60	M1T0K1	Da/Yes	A0C0D0 (nakon TIP/after TPE)	**M – 1 hom. CD46(c.286+2T>G),** 1 het. FI **H** – 1 hom CD46 (MCPggaac), 1 het FH (H3) + 1 protective P FH	prvi relaps / 1st relapse	PLEX COR
9. Ž/F, 33	M1T1K1	Da + kronična IgAN (biopsija nakon 3 mj.) /Yes + chronic IgAN (biopsy after 3 m)	A1C0D1 – nizak FB (nakon TIP) /low FB (after TPE)	**M** – 1 het FI, 1 het FHR5 **H** – 1 het CD46 (MCPggaac) + 1 protective P FH	visok krvni tlak / high blood presure, IgAN	HD PLEX COR RTX
10. Ž/F, 28	M1T1K1	Da (biopsija nakon 3 tjedna) /Yes (biopsy after 3 weeks)	A1C0D0	**M – 1 hom CD46 (c.286+2T>G),** 1 het FB **H** – 1 hom CD46 (MCPggaac) **P** – 1 het FH	drugi relaps, COVID-19 / 2nd relapse, COVID-19	PLEX COR RAV

Legenda / Key: 0 – ne postoji / does not exist, 1 – postoji / does exist, ? – granično obilježje / boundary feature; M – muško / male; Ž/F – žensko / female; MTK: MAHA (M) – mikroangiopatska hemolitička anemija / microangiopathic hemolytic anemia; Trc (T) – trombociti / thrombocytes, BO/KI (K) – bubrežno oštećenje / kidney injury; TMA – trombotična mikroangiopatija / thrombotic microangiopathy; IgAN – IgA nefropatija / IgA nefropathy; pFSGS – perihilarna fokalna segmentalna glomeruloskleroza / perihilar focal segmental glomerulosclerosis; ATO/ATI – akutno tubularno oštećenje / acute tubular injury; MPGN – membranoproliferativni glomerulonefritis / membranoproliferative glomerulonephritis; SK/CS – sustav komplementa / complement system; ACD: A – aktivacija / activation, C – potrošnja / consumption, D – disregulacija / dysregulation; F – faktor / factor H, B, I; TIP/TPE – terapijska izmjena plazme / therapeutic plasma exchange; P – polimorfizam / polymorphism, H – haplotip / haplotype, M – mutacija / mutation; hom – homozigot / homozygote; het – heterozigot / heterozygote; HD – hemodijaliza / hemodialysis; COR – glukokortikoidi / glucocorticoids; RTX – rituksimab / rituximab; RAV – ravulizumab

ka analiza sustava komplementa u kojoj je nađena granična aktivacija završnog kompleksa i disregulacija u smislu nižeg FI, a potom genska analiza kojom su nađena dva rizična polimorfizma u genima za MCP i FH. Nakon godine i pol dana uz terapiju za arterijsku hipertenziju i KBB, pacijent je i dalje u stadiju G5 s nešto

manjom albuminurijom nego inicijalno. Planira se započinjanje peritonejske dijalize dok čeka transplantaciju bubrega.

Peti pacijent se prezentirao s hipertenzivnom krizom te s MAHA, trombocitopenijom i ABO (zbog čega je privremeno liječen i hemodijalizom). Na biopsiji bubrega nađena je nefroangioskleroza uz perihilarnu fokalnu segmentalnu glomerulosklerozu (FSGS) te znakove TMA. Serološka analiza komplementa nije bila znakovita (samo povišena aktivnost završnog kompleksa), a genska analiza je ukazala na jedan rizičniji haplotip MCPggaac i jedan polimorfizam za FH, ali koji se ne mogu direktno povezati s bolešću. Pacijent se nastavio pratiti u drugoj ustanovi.

Šesti je mladi pacijent (23 godine) koji se prezentirao s MAHA, trombocitopenijom, ABO (kreatinin 237 μmol/L, n. 64 – 104, visoka albuminurija) te febrilitetom. Inicijalno je postavljena sumnja na TTP pa je liječen TIP-om i glukokortikoidima, no aktivnost ADAMTS13 je bila samo diskretno snižena. Zabilježen je oporavak, a biopsija bubrega je učinjena mjesec dana nakon početka bolesti zbog inicijalno izražene trombocitopenije te solitarnog bubrega (što je vjerojatan uzrok nađene perihilarne FSGS zbog hiperfiltracijskog oštećenja), no nije bilo znakova TMA iako je uzorak bio adekvatan (na svjetlosnoj mikroskopiji 20 glomerula). Serološki, završni kompleks bio je pojačano aktivan, ali nije bilo znakova povećane potrošnje komplementa kao niti disregulacije. Ipak, s obzirom na izraženu kliničku sliku i dob, učinjena je i genska obrada kojom su nađena dva rizična haloptipa, bio je heterizigot za MCPggaac i H3. U ovom slučaju, s obzirom na simptome prehlade prije početka bolesti vjerojatni je okidač za bolest bila (virusna) infekcija. Nakon pola godine praćenja bubrežna funkcija je bila na stadiju G2A3 te je nastavljena nefroprotektivna terapija.

Sedmi je pacijent imao jasnu MAHA, trombocitopeniju i ABO. Liječen je TIP-om, glukokortikoidima, a potom zbog rezistentne bolesti i rituksimabom (predterapijski bubrežni parametri nisu dostupni). Biopsija bubrega je učinjena tek nakon mjesec dana po premještaju iz druge ustanove u našu ustanovu. Nije bilo patohistoloških znakova TMA, no s obzirom na izraženu kliničku sliku učinjena je serološka analiza sustava komplementa koja je ukazala na pozitivan anti-FH, dakle disregulaciju i to unatoč provedenoj terapiji. Naknadno je učinjena genska analiza koja je ukazala na varijante koje mogu predisponirati za aHUS. Radilo bi se o stečenom obliku aHUS-a s protutijelima na FH kao glavnom patofiziološkom mehanizmu. S obzirom na navedeno, kroz idućih pet godina dobivao je glukokortikoidnu terapiju, većinu vremena kasnije samo 8 pa 4 mg metilprednizolona. Potom je ista prekinuta te dvije godine nakon toga nije bilo laboratorijskih znakova povrata bolesti, a bubrežna funkcija je bila u stadiju G1A2.

Osmi pacijent je u razmaku od 13 godina u dva navrata hospitaliziran pod kliničkom slikom aHUS-a (u međuvremenu se nije kontrolirao). Oba puta je učinjena biopsija bubrega, prvi put je opisana TMA duljeg trajanja (kreatinin je tada iznosio 280 μmol/L, n. 64 – 104, uz subnefrotsku proteinuriju), a drugi put znakovi kronične TMA (kreatinin 342 μmol/L, n. 64 – 104, uz nefrotsku proteinuriju). U tom praktički prvom relapsu krv je slana na analizu, no nakon TIP-a i glukokortikoidne terapije, pa nije bilo disregulacije sustava komplementa. No, genska analiza je otkrila multiple rizične varijante za primarni aHUS. Najistaknutija je pak patogena homozigotna mutacija u *CD46* (c.286+2T>G) koja dovodi do sinteze nefunkcionalnog MCP-a. Dodatno nađena mutacija za FI označena je kao VUS, a tu su i rizični haplotipovi MCPggaac i H3, ali i jedan protektivni polimorfizam za FH. Pacijent je kroz godinu dana dobivao glukokortikoidnu terapiju, potom je ista ukinuta, a godinu i pol nakon ukidanja te terapije nije bilo laboratorijskih znakova povrata bolesti, kreatinin je bio uredan uz 24-satnu proteinuriju manju od 0,5 g.

Deveta pacijentica se prezentirala s izraženom kliničkom slikom MAHA, trombocitopenije i akutizacijom KBB-a. Provođene su hemodijalize te velik broj TIP-a uz glukokortikoide, a na kraju i pulsevi rituksimaba. Kod nje je od ranije bila poznata IgA-nefropatija i KBB te arterijska hipertenzija. Biopsija bubrega učinjena je tri mjeseca nakon kliničke manifestacije bolesti, tj. nakon što je došla na kontrolu u našu ustanovu iz druge ustanove, a u uzorku je nađena IgA-nefropatija uz TMA te kronične promjene bubrežnog parenhima. Tada je poslana i krv za serološku analizu sustava komplementa te je nađena pojačana aktivacija i disregulacija – nizak FB i to unatoč primjeni više TIP-a. S obzirom na sve navedeno učinjena je i genska analiza kojom su otkrivene dvije rizične heterozigotne mutacije za FI i FHR5 uz jedan rizičan haloptip MCPggaac, a i ovdje je otkriven jedan protektivni polimorfizam za FH. Navedeno ukazuje na primarni aHUS. Pacijentica se nastavila dijalizirati i liječiti u drugom centru, gdje je potom izvršena i transplantacija bubrega.

Deseta pacijentica je mlada žena (28 godina) koja je u djetinjstvu imala dvije epizode koje su klinički odgovarale aHUS-u. Po dolasku u našu ustanovu ponovno se prezentirala kliničkom slikom aHUS-a (kreatinin je iznosio 177 μmol/L, n. 49 – 90, uz nefrotsku proteinuriju) koji je očito bio potenciran infekcijom SARS-CoV-2. Do dolaska rezultata testa na ADAMTS13 čija vrijednost nije bila patološka, liječena je TIP-om te glukokortikoidima. Učinjenom biopsijom bubrega nakon tri tjedna od početka bolesti (zbog ograničenja u pandemiji COVID-19) nađena je aktivna TMA. Serološka analiza sustava komplementa nije bila upečat-

ljiva. Učinjenom genskom analizom nađena je ista patogena homozigotna mutacija u *CD46* (c.286+2T>G) kao i kod osmog pacijenta, koja dovodi do sinteze nefunkcionalnog MCP. Nađena je i monoalelna mutacija za FB (c. 199T>C) klasificirana kao VUS za koju svi *in silico* alati predviđaju značajan učinak na strukturu FB. Stoga se ovdje radilo o primarnom aHUS-u. U daljnjem tijeku bubrežna funkcija se nešto sporije oporavljala pa je primijenjen i ravulizumab kroz pola godine. Nakon dvije godine od prezentacije bolesti kreatinin je uredan uz umjerenu albuminuriju. S obzirom na treću trudnoću (sve su protekle bez laboratorijskih znakova aktivnosti bolesti) nije mogla uzimati nefroprotektivne lijekove do zadnje kontrole.

Rasprava

U odnosu na raniju striktniju podjelu na primarni aHUS te sekundarne oblike TMA (sekundarni HUS), genskom analizom sustava komplementa utvrđeno je da bi mutacije (kao i polimorfizmi) mogli biti bar dijelom odgovorni za razvoj bolesti u oba slučaja.[3] Bitno je napomenuti da se genski poremećaji ne otkriju uvijek niti u primarnom aHUS-u, ali nedostatak drugog uzroka bolesti i klinička slika svrstavaju ih u tu skupinu. Također, neće svi nosioci rizičnih pa čak niti patoloških varijanti gena za pojedine komponente sustava komplementa razviti aHUS, niti je prisutnost patogene varijante automatski odgovorna za razvoj bolesti.[9] Ovdje treba napomenuti da je i u slučajevima primarnog aHUS-a nerijetko potreban neki okidač za razvoj bolesti, najčešće infekcija ili trudnoća.[10] U odnosu na mutacije u užem smislu, niži stupanj uzročne veze za razvoj HUS-a imaju rizični haplotipovi i pojedinačni polimorfizmi. Oni mogu pridonijeti tomu da se bolest razvije, ali ju u pravilu ne mogu sami generirati.[11] Cijela je situacija u pacijenata odrasle dobi složenija s obzirom na to da se prva prezentacija bolesti koja je genski uvjetovana uglavnom očekuje u dječjoj dobi. Naravno, moguće su i ranije neprepoznate manifestacije bolesti.[2] Prva tri pacijenta (u tablici 1 pod brojevima 1, 2 i 3) dijele anamnezu hipertenzivne krize i KBB-a te im je serološka analiza sustava komplementa kao i ona genska neupadljiva, pa bi se moglo sa sigurnošću reći da je riječ o sekundarnom obliku bolesti. Četvrti pacijent također dijeli istu anamnezu i nema jasne kliničke znakove TMA, no kod njega je prisutna granična disregulacija sustava komplementa. Kod svih ovih pacijenata nalaz TMA na biopsiji bubrega u pravilu je bio neočekivan. Razlog zašto je kod njih učinjena genska analiza jest predtransplantacijska obrada jer je poznato da se nakon transplantacije bolest može aktivirati.[12] Kao što je i ranije spomenuto, u našoj skupini pacijenata s TMA postoji veći broj pacijenata od ovdje prikazanih, a najčešće komorbidno stanje bila je neregulirana arterijska hipertenzija. Serološka analiza sustava komplementa učinjena je u jednom dijelu tih pacijenata, no na temelju svih nalaza zaključeno je da je riječ o sekundarnom obliku bolesti, a budući da nije bilo izraženije bubrežne bolesti nije se učinilo daljnje gensko testiranje. Kod četvrtog i u još dva pacijenta na biopsiji je nađena IgA-nefropatija koja je inače najčešći glomerulonefritis praćen TMA. Moguća podloga je poremećaj u sustavu komplementa u obje bolesti, iako dosadašnji rezultati genskog testiranja to nisu potvrdili. Naime, disregulacija alternativnog i lektinskog puta aktivacije komplementa ima važnu ulogu u samoj IgA-nefropatiji pa je moguće i preklapanje patofizioloških mehanizama, odnosno moguće je da u dijela pacijenata s IgA-nefropatijom bez TMA zapravo postoji disregulacija komplementa ili genska podloga.[13] Iduća tri pacijenta (u tablici 1 pod brojevima 5, 6 i 7) čine skupinu koja je imala izraženu MAHA, trombocitopeniju i ABO, a da je bolest klinički bila ozbiljnija govori i intenzivna terapija, hemodijaliza u prvog te TIP i glukokortikoidna terapija u druga dva pacijenta. Bitno je ovdje napomenuti i da je vremenski raspon u godinama među incidencijama razlog za primjenu ili izostanak primjene određenih terapija s obzirom na tadašnje smjernice ili mogućnost specifičnog liječenja. Zanimljivo je da u druga dva pacijenta nisu nađeni znakovi TMA na biopsiji bubrega. Ovdje je najbitniji podatak da je biopsija učinjena otprilike jedan mjesec nakon prezentacije bolesti, u prvoga pacijenta zbog rezistentne trombocitopenije i solitarnog bubrega, a u drugog zbog lošega općeg stanja te smještaja u drugoj ustanovi. S obzirom na to da je riječ o akutnoj prezentaciji bolesti i da je provedeno liječenje, nalaz biopsije bubrega nije toliko neočekivan. To je razlog zbog kojega se u naslovu ovog rada opisuju „elementi trombotične mikroangiopatije“ jer u ova dva slučaja nema patohistološke potvrde TMA, iako klinička postoji. Ipak, u devete i desete pacijentice biopsija je također kasnije učinjena pa je ipak nađena TMA, no one su imale još ozbiljniju, odnosno jasniju prezentaciju bolesti. U šestog pacijenta (virusna) infekcija vjerojatno je bila okidač za početak bolesti te se on približio dijagnozi primarnog aHUS-a. U njega i petog pacijenta nađena je serološki pojačana aktivnost završnog kompleksa sustava komplementa, što govori za aktivnu bolest. U sedmog pacijenta jasno je prisutna disregulacija sustava komplementa zbog visoke razine protutijela na FH. Protutijelo je bilo prisutno i nakon inicijalne terapije te je zbog izostanka terapijskog odgovora primijenjen i rituksimab. Može se zaključiti da su protutijela sudjelovala u patofiziološkom procesu, iako genskom analizom nisu nađene varijacije koje su obično povezane s ovim stanjem (vezane za FH povezane proteine 1 i 3).[14] U ovih nekoliko pacijenata nađene su bar po dvije genske varijante, od kojih su najistaknutiji rizični haplotipovi MCPggaac za MCP te H3 za FH, dakle postoji genski rizik, ali su potrebni dodatni čimbenici za

razvoj bolesti. Stoga se ne može govoriti sa sigurnošću o primarnom aHUS-u.[11] U prvih sedmero pacijenata genske varijante su mahom vezane za FH i MCP, koje generalno i jesu najčešće.[15] Kod zadnja tri pacijenta (u tablici 1 pod brojevima 8, 9 i 10) utvrđene su mutacije u užem smislu gena za sustav komplementa i po tome se oni razlikuju od ostalih pacijenata. U svih troje bila je prisutna MAHA i ABO, a zanimljivo je da je samo u jedne pacijentice serološki nađena disregulacija komplementa – nizak FB (nakon više ciklusa TIP-a). U osmog pacijenta krv je također uzorkovana nakon TIP-a pa je nejasno je li i kod njega bilo disregulacije sustava komplementa. Zbog težine bolesti u svih troje je provedena TIP uz glukokortikoidnu terapiju, a u jedne pacijentice provedena je i hemodijaliza te naknadno terapija rituksimabom. Osmi pacijent i deseta pacijentica su homozigoti za patogenu varijantu za MCP (u *CD46*). Dodatno su oboje homozigoti za rizičan haplotip MCPggaac. Preostala pacijentica je za navedenu varijaciju heterozigot, a kod nje su nađene potencijalno patogene mutacije za koje je heterozigot, ali bi se s obzirom na težinu kliničke slike moglo zaključiti da jesu patološke. Stoga, u posljednja tri pacijenta kombinacija izražene kliničke slike, dokaz TMA na biopsiji bubrega te prisutnost (potencijalno) patogenih mutacija, a ne samo (rizičnih) varijanti govori da se vjerojatno radi o primarnom aHUS-u. Najjasnije je to u zadnje mlade pacijentice, kojoj je prema anamnezi ovo bio drugi relaps bolesti koji je sada bio povezan s infekcijom SARS-CoV-2 kao okidačem. Druge dvije prezentacije bolesti bile su u djetinjstvu kada još nije bilo dostupne specifične dijagnostike. Ona je jedina naša pacijentica koja je za sada liječena inhibitorom komplementa, ravulizumabom te je dobro odgovorila na terapiju. Zanimljivo je postojanje protektivnog polimorfizma za FH u druga dva pacijenta iz ove skupine. S obzirom na to da je prisutnost mutacije ipak genetski „jača“ vjerojatnije je da nema prevelik utjecaj, ali nije zanemarivo.[16] Druga je zanimljivost podatak da su obje pacijentice rodom iz Hercegovine koja je moguće najčešća regija iz koje dolaze pacijenti s mutacijama za aHUS, a koji se liječe u Hrvatskoj (osobno opažanje nekih autora). Preostali je pacijent rodom također iz Bosne i Hercegovine, ali se ne znaju podatci o podrijetlu njegovih roditelja. Genetska istraživanja pokazuju da je bitnija količina rizičnih varijanti negoli sama njihova prisutnost.[15] U većine pacijenata (u svih osim prvog, sedmog i osmog) nađeni su i polimorfizmi koji su rizični za razvoj bolesti gustih depozita. Ti polimorfizmi nisu navedeni u tablici 1 jer je riječ o predispoziciji za drugu bolest. Međutim, budući da se također radi o promjenama u AP sustavu komplementa, svaki takav poremećaj teoretski može pripomoći i razvoju aHUS-a.[17] Potrebno je još jednom naglasiti da i serološka i genska negativna analiza mogu postojati u osobe s primarnim aHUS-om. Definitivna dijagnoza se tada postavlja na temelju izražene kliničke slike. Dosadašnjim istraživanjima nisu još ni nađene sve varijante i mogućnosti. U čak 60% pacijenata s primarnim aHUS-om razina svih proteina sustava komplementa može biti uredna.[18] Jedan od znakova koji upućuje da bolest vjerojatno nije komplementom posredovana jest izostanak zahvaćanja glomerula (prije svega izostanak tromba u njima) u patohistološkoj analizi tkiva bubrega pacijenata s TMA; ovo se posebice odnosi na slučajeve pacijenata s hipertenzivnom krizom.[19] Neka istraživanja govore o velikom broju nađenih genskih varijanti sustava komplementa u stanjima kao što su hipertenzivna kriza i teža bubrežna bolest (čak u do 50% pacijenata), što može utjecati i na terapiju, primjerice inhibitorima komplementa.[20] S druge strane, navodi se da u pacijenata s aHUS-om, s genskim varijantama ili bez njih, sama hipertenzivna kriza ne utječe na razlike u težini bolesti i ishodima.[21] Sve ovo govori da je u analizi patofiziologije i genske podloge ovih bolesti nužan genetičar, što se i preporučuje.[9] Budući da je ovo presječan pregled i da se dio pacijenata više ne kontrolira kod nas, nisu se mogli pratiti svi ishodi. Ipak, može se reći da je i uz teže kliničke slike došlo do oporavka krvne slike, a kod dijela pacijenata i bubrežne funkcije (ako od ranije nije postojala KBB). Također, u težim oblicima bolesti naših pacijenata najprominentnije su bile mutacije za MCP koje kratkoročno imaju bolju prognozu od drugih mutacija. Prognoza aHUS-a dosta se promijenila uvođenjem u terapiju inhibitora komplementa i drugih naprednih tehnika liječenja.[22]

Zaključci

Patofiziologija TMA, odnosno HUS-a izrazito je kompleksna i pogled na nju se mijenja napretkom u istraživanju sustava komplementa. Nekoliko je činjenica bitno naglasiti. U svakog pacijenta koji se prezentira s MAHA, trombocitopenijom i bubrežnim oštećenjem, ako nema kontraindikacija, uputno je napraviti biopsiju bubrega, jer je TMA prije svega patohistološka dijagnoza. Prije primjene specifične terapije, prije svega TIP-a, potrebno je uzorkovanje krvi za analizu ADAMTS13 i sastavnica komplementa te ju je potrebno, ako se ne šalje odmah, pohraniti za daljnju potencijalnu analizu. Serološka analiza sustava komplementa danas je standard u slučajevima klinički akutne ili teže bolesti. Ipak, kako je viđeno iz ovog prikaza, ta analiza često ne daje značajna odstupanja od normale, iako bolest može biti i teža. Ako su klinički te laboratorijski i/ili patohistološki nalazi izraženi, tj. sugestivni za primarni aHUS ili ako nema jasnoga sekundarnog uzroka TMA, odnosno ako on postoji, ali je potrebno odrediti potencijalne genske faktore (npr. u predtransplantacijskoj obradi, pri ponavljanju bolesti i slično) potrebno je zatražiti gensko testiranje. U analizi svih

rezultata ključna je suradnja kliničara (najčešće nefrologa), nefropatologa i genetičara koji proučava sustav komplementa. U liječenju se ipak, do dolaska rezultata testiranja, prije svega treba voditi kliničkom slikom, neovisno o mogućoj etiologiji.

Zahvale

Zahvala profesoru Zoltánu Prohászki, voditelju laboratorija na Sveučilištu Semmelweis u Budimpešti gdje se vrši serološka i genska analiza sustava komplementa, za izvrsnu suradnju i podršku.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: DK, IH

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: DK, NZ, MT, IH, PŠ, DGLJ, KG

Pisanje prve verzije rada: DK

Kritička revizija: DK, NZ, MT, IH, PŠ, DGLJ, KG

LITERATURA

1. *Palma LMP, Sridharan M, Sethi S.* Complement in Secondary Thrombotic Microangiopathy. Kidney Int Rep. 2021;6(1): 11-23.
2. *Noris M, Ruggenenti PL, Remuzzi G.* Thrombotic Microangioapthies, Including Hemolytic Uremic Syndrome. U: Johnson RJ, Floege J, Tonelli M, ur. Comprehensive Clinical Nephrology. 7. izd. London: Elsevier; 2023, str. 350-62.
3. *Timmermans SAMEG, van Paassen P.* The Syndromes of Thrombotic Microangiopathy: A Critical Appraisal on Complement Dysregulation. J Clin Med. 2021;10(14):3034.
4. *Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Le Quintrec M i sur.* Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. Nat Genet. 2013;45 (5):531-6.
5. *Osborne AJ, Breno M, Borsa NG, Bu F, Frémeaux-Bacchi V, Gale DP i sur.* Statistical Validation of Rare Complement Variants Provides Insights into the Molecular Basis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and C3 Glomerulopathy. J Immunol. 2018;200(7):2464-78.
6. *Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C.* Haemolytic uraemic syndrome. Lancet. 2017;390(10095):681-96.
7. *Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J i sur.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5):405-24.
8. *Selby NM, Taal MW.* What every clinician needs to know about chronic kidney disease: Detection, classification and epidemiology. Diabetes Obes Metab. 2024. Epub ahead of print.
9. *Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V.* Thrombotic microangiopathy in aHUS and beyond: clinical clues from complement genetics. Nat Rev Nephrol. 2021;17(8):543-53.
10. *Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S i sur.* Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(10):1844-59.
11. *Arjona E, Huerta A, Goicoechea de Jorge E, Rodríguez de Córdoba S.* Familial risk of developing atypical hemolytic-uremic syndrome. Blood. 2020;136(13):1558-61.
12. *Reynolds JC, Agodoa LY, Yuan CM, Abbott KC.* Thrombotic microangiopathy after renal transplantation in the United States. Am J Kidney Dis. 2003;42(5):1058-68.
13. *El Karoui K, Hill GS, Karras A, Jacquot C, Moulonguet L, Kourilsky O i sur.* A clinicopathologic study of thrombotic microangiopathy in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2012;23 (1):137-48.
14. *Durey MA, Sinha A, Togarsimalemath SK, Bagga A.* Anti-complement-factor H-associated glomerulopathies. Nat Rev Nephrol. 2016;12(9):563-78.
15. *Haydock L, Garneau AP, Tremblay L, Yen HY, Gao H, Harrisson R i sur.* Genetic abnormalities in biopsy-proven, adult-onset hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy. J Mol Med (Berl). 2022;100(2):269-84.
16. *Feitz WJC, van de Kar NCAJ, Orth-Höller D, van den Heuvel LPJW, Licht C.* The genetics of atypical hemolytic uremic syndrome. Med Genet. 2018;30(4):400-9.
17. *Bu F, Zhang Y, Wang K, Borsa NG, Jones MB, Taylor AO i sur.* Genetic Analysis of 400 Patients Refines Understanding and Implicates a New Gene in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. J Am Soc Nephrol. 2018;29(12):2809-19.
18. *Cataland SR, Holers VM, Geyer S, Yang S, Wu HM.* Biomarkers of terminal complement activation confirm the diagnosis of aHUS and differentiate aHUS from TTP. Blood. 2014;123 (24):3733-8.
19. *Larsen CP, Wilson JD, Best-Rocha A, Beggs ML, Hennigar RA.* Genetic testing of complement and coagulation pathways in patients with severe hypertension and renal microangiopathy. Mod Pathol. 2018;31(3):488-94.
20. *El Karoui K, Boudhabhay I, Petitprez F, Vieira-Martins P, Fakhouri F, Zuber J i sur.* Impact of hypertensive emergency and rare complement variants on the presentation and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome. Haematologica. 2019;104(12):2501-11.
21. *Cavero T, Arjona E, Soto K, Caravaca-Fontán F, Rabasco C, Bravo L i sur.* Severe and malignant hypertension are common in primary atypical hemolytic uremic syndrome. Kidney Int. 2019;96(4):995-1004.
22. *Syed YY.* Ravulizumab: A Review in Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. Drugs. 2021;81(5):587-94.

Liječ Vjesn 2024;146:299–302
https://doi.org/10.26800/LV-146-7-8-7

Lijekovi i metode | Drugs and procedures

Prva iskustva u Hrvatskoj s Rezum® terapijom vodenom parom za dobroćudno uvećanje prostate

First experiences in Croatia with Rezum® water vapor therapy for benign prostate enlargement

Duje Rako[1]✉

[1] Croatia poliklinika, Zagreb

Deskriptori
DOBROĆUDNO UVEĆANJE PROSTATE – kirurgija, komplikacije;
SIMPTOMI DONJEG URINARNOG TRAKTA – etiologija, kirurgija;
MINIMALNO INVAZIVNI KIRURŠKI ZAHVATI – metode;
ISHOD LIJEČENJA

SAŽETAK. Cilj ovog kratkog priopćenja jest upoznati hrvatsku liječničku populaciju o dostupnosti klinički provjerene, inovativne, minimalno invazivne metode za liječenje dobroćudno uvećane prostate. Rezum® je metoda koja koristi vodenu paru kao metodu konvekcijskog prijenosa termalne energije za ciljanu i kontroliranu vaporizaciju tkiva prostate. Endoskopskim putem u lokalnoj anesteziji ili kratkotrajnoj intravenskoj analgosedaciji injekcijom na nekoliko mjesta u uvećanu prostatu ubrizgavaju se male količine vodene pare koja se promptno konvekcijom pretvara natrag u vodu pritom oslobađajući energiju koja će vaporizacijom izazvati ciljanu nekrozu tkiva prostate. Tijekom sljedećih 4 – 6 tjedana dolazi do smanjenja tretiranog dijela prostate, što posljedično dovodi do smanjenja simptomatologije te mogućnosti prekidanja dotadašnje medikamentozne terapije. Do sada publicirani podatci pokazuju izvrsnu petogodišnju uspješnost metode. Nakon edukacije u inozemstvu i nabavke potrebne opreme uz nadzor proktora u Croatia poliklinici uspješno smo tretirali prva četiri pacijenta prema načelima jednodnevne kirurgije i njihovi kratkoročni ishodi su izvrsni i identični publiciranim podatcima.

Descriptors
PROSTATIC HYPERPLASIA – complications, surgery;
LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS – etiology, surgery;
MINIMALLY INVASIVE SURGICAL PROCEDURES – methods; TREATMENT OUTCOME

SUMMARY. Aim of this brief report is to familiarise Croatian doctors with the availability of clinically proven, innovative, minimally-invasive method for the treatment of benign prostate enlargement. Rezum® is a treatment utilising water vapor as a method for convective transfer of thermal energy for focused and controlled prostate tissue vaporisation. In local anaesthesia or intravenous analgo-sedation an endoscope is used to apply small amounts of water vapor through a needle in the prostate which will by convection promptly be converted back to water, releasing energy which in turn will vaporise prostate tissue causing necrosis. During the following 4–6 weeks a reduction in the prostate volume is observed which results in symptoms reduction and a potential to stop current medication. The so far published 5-year data show excellent treatment success. After education abroad and the procurement of equipment under the proctorship the first four cases were successfully treated as daycase surgeries in Croatia polyclinic and their short term outcomes are great and identical to the published data.

Tegobe donjega urinarnog trakta (engl. LUTS – *lower urinary tract symptoms*) pogađaju oba spola te ih možemo podijeliti u tegobe pohrane urina, mokrenja i postmikcijske smetnje. Kod muškaraca je čest (iako nikako ne i jedini) uzrok tegoba donjega urinarnog trakta dobroćudno uvećana prostata (engl. BPE – *benign prostate enlargement*). Uvećana prostata je česta kod starijih muškaraca, no ne mora nužno dovesti do smetnji zbog opstrukcije (engl. BPO – *benign prostatic obstruction*). Iako prevalencija dobroćudno uvećane prostate iz obdukcijskih studija varira od oko 8% kod četrdesetogodišnjaka, preko oko 50% kod šezdesetogodišnjaka, do oko 80% devedesetogodišnjaka, dok su razne epidemiološke studije prevalenciju procijenile na oko 12 – 49%, stvarna prevalencija dijagnosticiranih bolesnika iznosi oko 3% u srednjoj Europi i Hrvatskoj prema podacima studije GBD (*Global Burden of Disease Study*, 2019.).[1]

Metode liječenja

Budući da je LUTS skup smetnji koji nije povezan s malignitetom, smetnje koje nisu dovoljno značajne za pacijenta i ne uzrokuju sekundarne promjene na ostatku urotrakta možemo i samo pratiti. Ako su LUTS smetnje kod muškarca posljedica BPO-a te su za njega značajne, prva linija terapije uključuje mjere modifikacije životnog stila (izbjegavanje pothlađivanja, gaziranih pića, alkohola, kave, crnih/zelenih čajeva te ljute i začinjene hrane) te ako to ne pomogne fitoterapiju (npr. preparati na bazi Sabal palme, vrbovice, bučinih sjemenki itd.). Iduća terapijska mogućnost je farmako-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Duje Rako, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-9862-7877,
FEBU, Croatia poliklinika, Av. grada Vukovara 62, 10000 Zagreb,
e-pošta: duje.rako@gmail.com

Primljeno 9. siječnja 2024., prihvaćeno 15. travnja 2024.

terapija koja najčešće uključuje alfa-blokator (tamsulozin, silodozin, afluzosin, terazosin i sl.) samostalno ili uz dodatak 5-alfa reduktaza inhibitora (5-ARI – finasterid i dutasterid). Svaka farmakoterapija nažalost nosi i nuspojave (najčešće su omaglice, ortostatska hipotenzija i retrogradna ejakulacija kod alfa-blokatora, odnosno smanjenje libida i osjetljivost bradavica kod 5-ARI) koje često smetaju bolesnike. Također treba istaknuti kako je farmakoterapija praktički trajna – tj. njezin efekt je vidljiv samo dok se uzima (kod alfa-blokatora) odnosno još nekoliko mjeseci (kod 5-ARI).

Kod muškaraca koji ne mogu tolerirati nuspojave ili uopće ne žele uzimati doživotnu medikamentoznu terapiju, kao i kod onih koji ni uz maksimalnu medikamentoznu terapiju ne ostvaruju željeni terapijski učinak, možemo ponuditi kirurške metode.

Od minimalno invazivnih metoda u svijetu su najčešće primjenjivani UroLift® (Teleflex Inc., Wayne, Pennsylvania, US) i Rezum® (Boston Scientific Corporation Inc., Massachusetts, US) koji su preporučeni u smjernicama Američkoga urološkog udruženja (AUA – *American Urology Association*)[2], Europskoga urološkog udruženja (EAU – *European Urology Association*)[3] te Britanskoga nacionalnog instituta za izvrsnost u zdravlju i njezi (NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*)[4]. Također se razvijaju i nove minimalno invazivne metode (npr. *Aquablation* i *iTind*) koje još nemaju dovoljno podataka iz kliničkih studija kako bi bile preporučene kao standardna terapija.

Kod bolesnika kod kojih minimalno invazivne endoskopske metode nisu dostupne provodi se standardna transuretralna resekcija prostate (TURP) ili endoskopska enukleacija prostate (EEP). U današnje vrijeme iznimno rijetko izvodimo „otvorene" operacijske zahvate (tzv. „otvorena prostatektomija" ili adenomektomija), dok se robotski pristup za nemaligne bolesti prostate rijetko izvodi i to uglavnom samo u europskim centrima izvrsnosti.

Osvrt na rezum

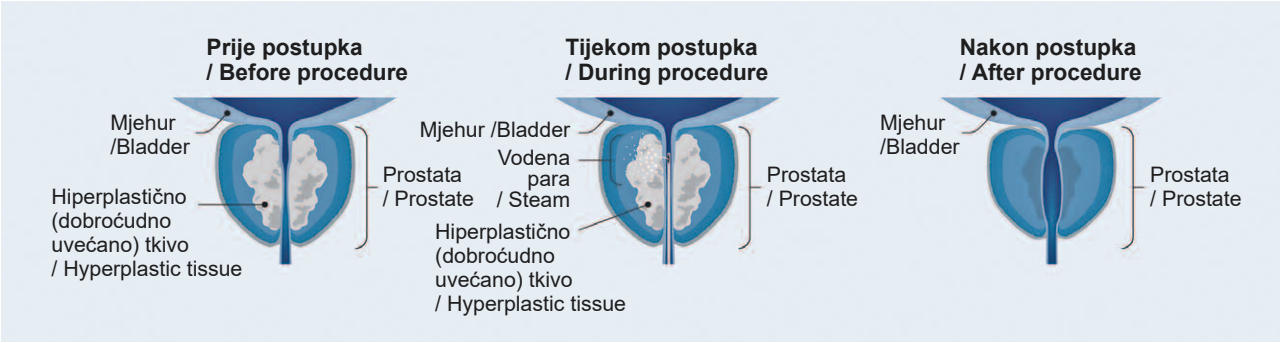
Od endoskopskih operacijskih zahvata donedavno je u Hrvatskoj TURP bila gotovo jedina opcija. Tek unatrag nekoliko godina u nekoliko centara izvodi se endoskopska enukleacija prostate (laserom ili bipolarnom energijom), u čemu ipak zaostajemo za europskim zemljama. Istina, još 1995. u Kliničkoj bolnici Dubrava provodila se vizualna laserska ablacija prostate (VLAP), no metoda je ipak napuštena zbog svoje kratkoročne djelotvornosti.[5] Promjenom vrste lasera za ablaciju prostate TULA (engl. *transurethral laser ablation*) se u svijetu ipak održala u pojedinim centrima, dok su radiofrekventna ablacija iglom (TUNA – engl. *transurethral needle ablation*) kao i transuretralna mikrovalna terapija (TUMT – *transurethral microwave therapy*) uglavnom napuštene.

Daljnji razvoj potrage za minimalno invazivnom terapijom doveo je do pilot-studija u Dominikanskoj republici (20 pacijenata), Češkoj (18 pacijenata) i Švedskoj (27 pacijenata), gdje se postavio temelj za kliničku primjenu terapije vodenom parom (komercijalno nazvane Rezum®, patentirano od strane NxThera, Minnesota, US; kasnije preuzeto od strane Boston Scientific Corporation Inc., Massachusetts, US).[6] Metoda se temelji na ambulantnom endoskopskom zahvatu u lokalnoj anesteziji ili u kratkotrajnoj intravenskoj analgo-sedaciji u sklopu jednodnevne kirurgije. Kod zahvata se pod endoskopskom kontrolom u prostatu na nekoliko mjesta tijekom 9 sekundi ubrizga vodena para pod tlakom koja se promptno kondenzira natrag u vodu pritom oslobađajući konvencijom termalnu energiju koja će izazvati vaporizaciju s posljedičnom nekrozom u sljedećim tjednima nakon zahvata [slike 1 i 2]. Nakon zahvata se pacijent kateterizira (zbog edema uzrokovanog injiciranom vodom u ionako uvećanu prostatu) te se istoga dana nakon brzog oporavka otpušta kući i vraća uobičajenim aktivnostima. Kateter se odstranjuje (tzv. proba mokrenja) nakon prosječno 5 – 14 dana (ovisno o volumenu prostate, predoperacijskoj količini rezidualnog urina, simptomatologiji itd.) kod pacijenata koji ranije nisu bili kateterizirani, dok kod pacijenata u retenciji probu mokrenja običavamo izvoditi nakon tri tjedna. Dotadašnju medikamentoznu terapiju obično prekidamo šest tjedana nakon zahvata. Iritativne smetnje mokrenja (urgencija, smanjeni kapacitet i blaža dizurija) prolaznog su karaktera i obično se smire u potpunosti nakon dva do četiri tjedna od vađenja katetera. Stopa infekcija, hematurija i retencije uzrokovane ugruškima minimalna je i slična onima kod kateterizacije kod retencije.

Već 2015. objavljeni su podatci o sigurnosti i učinkovitosti terapije Rezum® s jednogodišnjim praćenjem[7] te je iste godine metoda dobila odobrenje FDA (engl. *Food and Drug Administration*) u Americi dok je 2018. u Ujedinjenoj Kraljevini temeljem pozitivnog mišljenja Britanskoga nacionalnog instituta za izvrsnost u zdravlju i njezi (NICE) započela primjena u bolnicama u sustavu NHS-a (engl. *National Health Service*). Slijedile su studije s petogodišnjim ishodima[8], ali i trogodišnja studija s tzv. „*real world data*", tj. pacijentima koji nisu bili u istraživačkim studijama[9].

Glavne prednosti metode Rezum® su:

- sigurna je (povoljan profil nuspojava);
- učinkovita je (95,6% pacijenata ne treba dodatni zahvat u petogodišnjem praćenju; >80% pacijenata ne treba medikamentoznu terapiju nakon pet godina);
- ambulantni zahvat izvodi se u lokalnoj anesteziji ili kratkotrajnoj intravenskoj analgosedaciji;
- nema nuspojava vezanih uz spolnu aktivnost;



Slika 1. Shematski prikaz primjene i djelovanja vodene pare u prostati
Figure 1. Schematic demonstration of application and effect of water vapor in prostate



Slika 2. Prikaz zahvata u endoskopskoj sali
Figure 2. View of procedure in endoscopic room

- 97% tretiranih pacijenata preporučilo bi metodu prijatelju ili se ponovno podvrglo istom zahvatu (engl. *Friends and Family Test* – FFT).

Rezum u Hrvatskoj i pogled u budućnost

Od 25. listopada 2023. Rezum® terapija je dostupna u Hrvatskoj u Croatia poliklinici u Zagrebu te trenutno predstavlja jedinu minimalno invazivnu metodu s očuvanjem erekcije i ejakulacije za naše pacijente s LUTS smetnjama uzrokovanim BPO-om. Budući da su na edukaciji u inozemstvu bili prisutni i urolozi iz KBC-a Zagreb, a na prvim zahvatima u Croatia poliklinici i nekoliko urologa iz drugih poliklinika i bolnica u Zagrebu te su bili ugodno iznenađeni jednostavnošću izvođenja zahvata, brzinom oporavka bolesnika i ishodima, možemo pretpostaviti kako bi metoda uskoro mogla biti dostupna i u javnom sektoru na teret HZZO-a, što bi bila jako dobra vijest za naše bolesnike.

Za sada smo uspješno tretirali prva četiri pacijenta te smo kod svih postigli značajno subjektivno olakšanje smetnji, što je potvrđeno validiranim I-PSS upitnikom (I-PSS – engl. *international prostate symptom score*). I-PSS zbroj je prije intervencije iznosio prosječno 18 + 4,5 (15 – 23 + 4 – 5), što sugerira snažne simptome, te je šest tjedana nakon intervencije bio reduciran na prosječno 5,25 + 0,25 (3 – 10 + 0 – 1), što odgovara blagim simptomima, te prosječna redukcija iznosi 12,75 bodova (11 – 14) u polju simptoma odnosno 4,25 bodova (3 – 5) u polju kvalitete života. Sva četiri pacijenta su nakon 4 – 6 tjedana prestali uzimati dotadašnju farmakoterapiju (prije popunjavanja kontrolnog I-PSS upitnika). Kod svih pacijenata je održana (a kod jednog poboljšana) erektilna funkcija i svi imaju antegradnu ejakulaciju. Opisani kratkoročni rezultati u skladu su s ranije publiciranim studijama.[8,9] Detaljnija analiza će biti moguća nakon većeg broja intervencija s duljim postproceduralnim praćenjem, ali su preliminarni rezultati svakako ohrabrujući.

Umjesto zaključka, Rezum® je intervencija koju bismo svakako mogli preporučiti svakom bolesniku s tegobama uzrokovanim dobroćudno uvećanom prostatom koji ne žele ili ne mogu uzimati farmakoterapiju i/ili onima koji nemaju dovoljno olakšanje uz terapiju. Metoda može biti posebice savjetovana spolno aktivnim muškarcima kojima bi smetnje erektilne funkcije bile neprihvatljive.

Zahvale

Autor ovim putem zahvaljuje kolegici Ani Brunduli, dr. med., spec. anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja, kolegi Borutu Gubini, dr. med., spec. urologije i medicinskoj sestri vms. Vlatki Rončević te Ravnateljstvu Croatia poliklinike - ravnateljici Tatjani Kujundžić, dr. med., spec. pedijatrije i glavnoj sestri poliklinike Vinki Dovođi, mag. med. techn.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autor nije deklarirao sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

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

LITERATURA

1. *GBD 2019 Benign Prostatic Hyperplasia Collaborators.* The global, regional, and national burden of benign prostatic hyperplasia in 204 countries and territories from 2000 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Healthy Longev. 2022;3(11):e754-e776. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00213-6.
2. *Sandhu JS, Bixler BR, Dahm P, Goueli R, Kirkby E, Stoffel JT i sur.* Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): AUA Guideline Amendment 2023. J Urol. 2024;211(1):11-19. doi: 10.1097/JU.0000000000003698.
3. *Cornu JN (Chair), Gacci M, Hashim H, Herrmann TRW, Malde S, Netsch C i sur.* EAU Guidelines on Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). EAU Guidelines. Edition presented at the EAU Annual Congress Milan March 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
4. *National Institute for Health and Care Excellence.* Rezum for treating lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia [Internet]. [London]: NICE; 2020. (Medical technologies guidance [MTG49]). Dostupno na: https://www.nice.org.uk/guidance/mtg49 [Pristupljeno 7. siječnja 2024.].
5. *Bedalov G, Bartolin Ž, Puškar D, Savić I, Peršec Z, Jurenec F.* Vizualna laserska ablacija prostate – rezultati nakon devet godina. Med Vjesn. 2005;37(1–4):105-8.
6. *Dixon CM, Rijo Cedano E, Mynderse LA, Larson TR.* Transurethral convective water vapor as a treatment for lower urinary tract symptomatology due to benign prostatic hyperplasia using the Rezūm(®) system: evaluation of acute ablative capabilities in the human prostate. Res Rep Urol. 2015;7:13-8. doi: 10.2147/RRU.S74040.
7. *Dixon C, Cedano ER, Pacik D, Vit V, Varga G, Wagrell L i sur.* Efficacy and Safety of Rezūm System Water Vapor Treatment for Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. Urology. 2015;86(5):1042-7. doi: 10.1016/j.urology.2015.05.046.
8. *McVary KT, Gittelman MC, Goldberg KA, Patel K, Shore ND, Levin RM i sur.* Final 5-Year Outcomes of the Multicenter Randomized Sham-Controlled Trial of a Water Vapor Thermal Therapy for Treatment of Moderate to Severe Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. J Urol. 2021;206(3):715-24. doi: 10.1097/JU.0000000000001778.
9. *Bausch K, Zahiti L, Schrutt M, Wetterauer C, Halbeisen FS, Ebbing J i sur.* Water vapor thermal therapy of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic obstruction: efficacy and safety analysis of a real-world cohort of 211 patients. World J Urol. 2023;41(6):1605-12. doi: 10.1007/s00345-023-04395-y.

Vijest | News

Hrvatsko društvo umirovljenih liječnika
Hrvatskoga liječničkog zbora
HDUL HLZ

Pozivamo umirovljene liječnike da nam se pridruže!

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

Pridruži se! Budi naš član!

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

dr. sc. Ivka Zoričić-Letoja
Predsjednica HDUL HLZ

Liječ Vjesn 2024;146:303–313
https://doi.org/10.26800/LV-146-7-8-8

Zdravstvena zaštita | Health care

Važnost trajne medicinske izobrazbe iz kardiopulmonalne reanimacije zdravstvenih djelatnika na razini primarne zdravstvene zaštite – iskustvo Doma zdravlja Osječko-baranjske županije

The importance of continuing medical education on cardiopulmonary resuscitation of health care professionals at the level of primary health care – experience of the Health Center of Osijek-Baranja County

Livija Sušić[1,2], Marina Vidosavljević[1,3], Mateja Ćosić[1], Nikolina Milanović[1], Tihomir Sušić[4], Kristina Kralik[2], Justinija Steiner[1,2], Lana Maričić[2,5], Damir Mihić[2,5], Domagoj Loinjak[2,5]

[1] Dom zdravlja Osječko-baranjske županije, Osijek
[2] Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
[3] Prirodoslovno-matematički fakultet Osijek
[4] Zavod za informatiku Osijek
[5] Klinički bolnički centar Osijek

Deskriptori
KARDIOPULMONALNA REANIMACIJA – edukacija; ZDRAVSTVENI DJELATNICI – edukacija, statistički podatci; TRAJNA MEDICINSKA EDUKACIJA – metode, statistički podatci; PROCJENA EDUKACIJE – statistički podatci; IZVANBOLNIČKI SRČANI ZASTOJ – liječenje; COVID-19; PRIMARNA ZDRAVSTVENA ZAŠTITA; HRVATSKA

SAŽETAK. *Pozadina:* Diljem svijeta opće je prihvaćena činjenica da bi redovita organizacija i obvezatnost pohađanja tečajeva kardiopulmonalne reanimacije (KPR) zdravstvenih djelatnika na svim razinama zdravstvenog sustava trebala biti uobičajena praksa. U Republici Hrvatskoj je redovitost pohađanja tečaja proizvoljna, a tek mali broj zdravstvenih ustanova redovito organizira tečajeve svojim djelatnicima. Od 2015. godine kardiološki tim tadašnjeg Doma zdravlja Osijek, sadašnjeg Doma zdravlja Osječko-baranjske županije, prosječno je svake dvije godine organizirao tečajeve KPR-a i hitnih stanja namijenjene zdravstvenim djelatnicima ustanove. Od 2019. godine sastavni dio tečaja je pismeni ispit. *Ciljevi:* primarni – procijeniti znanje djelatnika primarne zdravstvene zaštite (PZZ) o pravilnom postupku KPR-a te usporediti točnost odgovora prije, neposredno i tri godine nakon provedenog tečaja. Sekundarni ciljevi bili su utvrditi postotak zdravstvenih djelatnika koji se odaziva tečaju i procijeniti utjecaj pandemije COVID-19. *Sudionici i metode:* 2019. godine odazvalo se 87 od 258 (34%) zdravstvenih djelatnika tadašnjeg Doma zdravlja Osijek. Na novi tečaj organiziran 2022. godine prijavila su se 133 od 572 (23%) zdravstvena djelatnika Doma zdravlja Osječko-baranjske županije, među kojima je bilo 26 (19%) ponavljača. Usporedili smo odgovore na pitanja prije oba tečaja i neposredno nakon tečaja organiziranog 2019. godine. *Rezultati:* Na predispitu 2019. godine prosječan postotak točnih odgovora bio je 58%, dok je na završnom ispitu iznosio 83%. Prosječan postotak točnih odgovora na predispitu 2022. godine bio je 66%, dok su ponavljači ostvarili prosječno 75% točnih odgovora. Godine 2022. 7% zdravstvenih djelatnika bilo je neodlučno oko pravovremenog započinjanja postupka KPR-a uslijed straha od infekcije virusom SARS-CoV-2. *Zaključak:* Poznavanje pravilnog postupka KPR-a u zdravstvenih djelatnika s vremenom slabi, a redovitom reedukacijom smanjuje se fluktuacija znanja. Tri godine nakon provedene edukacije ponavljači ostvaruju bolji prosjek točnih odgovora na inicijalnom testu. Tečajevima se odaziva svega 25 – 30% zdravstvenih djelatnika, a manji postotak djelatnika redovno ih ponavlja. COVID-19 je negativno utjecao na odlučnost u pravovremenom pristupanju KPR-u.

Descriptors
CARDIOPULMONARY RESUSCITATION – education; HEALTH PERSONNEL – education, statistics and numerical data; EDUCATION MEDICAL, CONTINUING – methods, statistics and numerical data; EDUCATIONAL MEASUREMENT – statistics and numerical data; OUT-OF-HOSPITAL CARDIAC ARREST – therapy; COVID -19; PRIMARY HEALTH CARE; CROATIA

SUMMARY. *Background:* Regular organization and mandatory attendance of cardiopulmonary resuscitation (CPR) courses for healthcare professionals (HCP) at all levels of the healthcare system should be a common practice. In the Republic of Croatia, the regularity of course attendance is arbitrary, and only a small number of health institutions organize courses for their employees regularly. Since 2015, the cardiology team of the former Health Center Osijek, currently the Health Center of Osijek-Baranja County, has organized CPR and emergency courses for HCP of the institution every two years. Since 2019, an integral part of the course has been a written exam. *Aims:* Primary aims were to assess the knowledge of primary HCP about the correct CPR procedure and to compare the accuracy of answers before, immediately and three years after the course. Secondary aims were to determine the percentage of HCP responding to the courses and to assess the impact of the COVID-19 pandemic. *Participants and methods:* In 2019, 87 out of 258 (34%) HCP of the former Osijek Health Center responded. For the new course organized in 2022, 133 out of 572 (23%) HCP of the Health Center of Osijek-Baranja County applied, among

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Livija Sušić, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-7271-4449, Dom zdravlja Osječko-baranjske županije, Park kralja Petra Krešimira IV/6, 31000 Osijek, e-pošta: livija.susic@gmail.com
Primljeno 30. listopada 2023., prihvaćeno 26. travnja 2024.

whom were 26 (19%) repeaters. We compared the answers to the questions before both courses and immediately after the course organized in 2019. *Results:* In the 2019 preliminary exam the average percentage of correct answers was 58%, while in the final exam it was 83%. The average percentage of correct answers in the 2022 preliminary exam was 66%, while repeaters achieved an average of 75% correct answers. In 2022, 7% of HCP were uncertain about the timely initiation of CPR due to the fear of infection with the SARS-CoV 2 virus. *Conclusion:* The knowledge of the correct CPR procedure among HCP weakens over time, and regular re-education reduces the fluctuation of knowledge. Three years after the course repeaters achieve a better average of correct answers on the initial test. Only 25–30% of HCP attend the courses, and a smaller percentage of them repeat it regularly. COVID-19 has had a negative impact on the determination to access CPR in a timely manner.

Iznenadna srčana smrt je iznenadni, neočekivani prestanak rada srca, tzv. srčani arest (CA, od engl. *cardiac arrest*), sa smrtnim ishodom unutar jednog sata od pojave simptoma. Neovisno o uzroku CA, najvažnije intervencije su univerzalne te uključuju: rano prepoznavanje i pozivanje pomoći, zbrinjavanje bolesnika, brzu defibrilaciju i kvalitetnu kardiopulmonalnu reanimaciju (KPR) s minimalnim prekidom kompresije prsnog koša, liječenjem reverzibilnih uzroka i njegom nakon reanimacije. Ne samo život, već i buduća kvaliteta života (QoL, od engl. *quality of life*) osobe kod koje se uspije postići povratak spontane cirkulacije (ROSC, od engl. *return of spontaneous circulation*) ovisi o vremenskom razdoblju između pojave CA i započinjanja kvalitetnog postupka KPR-a. Što je bolje znanje i brža reakcija svjedoka, veće su šanse za preživljavanje uz bolju QoL žrtve. Upravo je to jedan od razloga velikih razlika u preživljenju između izvanbolničkog (OHCA, od engl. *out-of-hospital cardiac arrest*) i bolničkog srčanog aresta (IHCA, od engl. *in-hospital cardiac arrest*).

Prema podatcima Europskog vijeća za reanimaciju (ERC, od engl. *European Resuscitation Council*) iz 2021. godine[1], incidencija OHCA u Europskim zemljama iznosila je između 67 i 170 na 100.000 stanovnika, neodgođena KPR (od strane svjedoka) pružena je u prosječno 58% slučajeva, automatski vanjski defibrilator (AED, od engl. *automated external defibrillators*) korišten je u 28% slučajeva, a stopa preživljenja je iznosila prosječno 8%. Pritom postoje velike geografske razlike u preživljenju OHCA unutar zemalja Europske unije[2] koje su uvjetovane: sociodemografskim karakteristikama stanovništva, varijabilnostima u organizaciji hitne medicinske pomoći (HMP), korištenjem dispečerskih shema pružanja hitne pomoći[3], ali i različitom razinom i kvalitetom obrazovanja i osposobljenosti osoba koje pružaju prvu pomoć. Europska država s najvećom stopom preživljenja OHCA, čak 25%, jest Norveška u kojoj je tečaj KPR-a sastavni dio nacionalnoga školskog kurikuluma još od davne 1961. godine.[4,5]

Općenito se smatra da bi svi zdravstveni djelatnici trebali znati pružiti visokokvalitetnu KPR bilo kada i bilo gdje. Problem leži u činjenici što većina zdravstvenih djelatnika prolazi osnovnu obuku iz KPR-a u srednjoškolskim i/ili studentskim danima, a nakon toga mali broj njih ima priliku aktivno sudjelovati u pružanju KPR-a. Ovaj problem je dobro poznat u cijelom svijetu, zbog čega sve renomirane svjetske organizacije koje se bave problemom OHCA, poput Međunarodnog odbora za reanimaciju (ILCOR, od engl. *International Liaison Committee on Resuscitation*), Američkog srčanog udruženja (AHA, od engl. *American Heart Association*) i ERC-a, snažno preporučuju reedukaciju i obuku zdravstvenih djelatnika.[6–9] Svi se oni slažu da bi zdravstveni djelatnici na svim razinama zdravstvenog sustava trebali redovito pohađati reedukaciju prosječno svake dvije godine, a neki i češće. Preporučuje se da se prilikom tečajeva KPR-a učenje *ex cathedra* kombinira s virtualnim scenarijima i praktičnim vježbama u kojima se omogućuje aktivna interakcija svih sudionika. U skladu s navedenim, u većini razvijenih zemalja svijeta periodične reedukacije zdravstvenih djelatnika postupcima KPR-a obvezni su dio cjeloživotnog učenja. Ipak, to ne vrijedi za zdravstvene djelatnike u Republici Hrvatskoj, gdje je odluka o potrebi reedukacije većinom proizvoljna.

U razdoblju od 2015. do 2022. godine kardiološki tim nekadašnjeg Doma zdravlja Osijek, a sadašnjeg Doma zdravlja Osječko-baranjske županije, u suradnji s ravnateljima i liječnicima PZZ-a, kolegama kardiolozima i internistima Kliničkoga bolničkog centra Osijek, pet puta je organizirao tečajeve KPR-a za zdravstvene djelatnike ustanove koji su se dobrovoljno prijavljivali. Tečajevi su se sastojali od pet sati predavanja na temu hitnih stanja, pravilnog postupka KPR-a i interpretacije elektrokardiograma (EKG) te tri sata praktičnih vježbi na lutkama uz korištenje AED-a. Tijekom praktičnog dijela zdravstveni djelatnici su bili podijeljeni u grupe po deset sudionika. Svaka grupa je aktivno sudjelovala u tri zasebne vježbe koje su prethodno osmišljene kao scenariji za poticanje timskog rada, prepoznavanja i rješavanja hitnih stanja te vježbi interpretacije EKG-a. Svaku vježbu su provodila dva liječnika uz asistenciju jedne medicinske sestre. Svi sudionici su trebali prilikom izvođenja vježbi nekoliko puta ponoviti vanjsku masažu srca i ventilaciju usta na usta, usta na nos te ventilaciju uz pomoć orofaringealnog tubusa i ambu maske. Godine 2022. tečaj smo provodili u skladu s tadašnjim znanstvenim saznanjima i

službenim uputama za provođenje KPR-a u doba pandemije COVID-19[10,11] izbjegavajući pritom direktnu ventilaciju usta na usta i usta na nos. Od 2019. godine sastavni je dio tečaja i pismeni ispit koji su sudionici ispunjavali neposredno prije i nakon tečaja. Za potrebe samog tečaja napisan je i priručnik o KPR-u i poznavanju hitnih stanja koja joj prethode, koji je nekoliko dana prije početka tečaja putem elektronske pošte proslijeđen svim prijavljenim zdravstvenim djelatnicima, a sadržajem je pratio ne samo važeće smjernice AHA i ERC vezane za postupak KPR-a[7,8,12–16], nego i pravilno liječenje akutnih komplikacija šećerne bolesti[17], epileptičkog napada, opstrukcije dišnih puteva i alergijskih reakcija[18]. Oba puta tečaj je bio organiziran i prijavljen kao skup bez kotizacije i kao takav bodovan od Hrvatske liječničke komore, Hrvatske komore medicinskih sestara i Hrvatske komore fizioterapeuta.

Na temelju prikupljenih anonimnih podataka proveli smo retrospektivno istraživanje kojim smo htjeli procijeniti znanje djelatnika primarne zdravstvene zaštite (PZZ) o pravilnom postupku KPR-a te usporediti točnost odgovora prije, neposredno i tri godine nakon provedenog tečaja. Sekundarni ciljevi bili su utvrditi postotak zdravstvenih djelatnika koji se odazivaju tečaju te procijeniti utjecaj pandemije COVID-19.

Sudionici i metode

Obavijest o organizaciji tečaja KPR-a poslana je elektroničkom poštom svim zdravstvenim djelatnicima naše ustanove nekoliko mjeseci prije planiranog početka tečaja i uključivala je poveznicu za *online* prijavu. Obvezni dio prijave bili su anonimna anketa i ispit. Anketa je sadržavala pitanja koja su uključivala zanimanje, dob, radno iskustvo, dosadašnje obrazovanje, zadovoljstvo dosadašnjim poznavanjem postupka KPR-a, podatak o prethodnom sudjelovanju na tečajevima KPR-a, poznavanje adekvatne primjene AED-a te spremnost neodgođenog pružanja prve pomoći i započinjanja KPR-a uz upotrebu AED-a unutar i izvan zdravstvene ustanove. Prije tečaja 2019. godine ispit je sadržavao samo dvanaest tzv. „kontrolnih" pitanja, dok su završni ispit iste godine i prijavni ispit 2022. godine obuhvaćali ukupno 30 pitanja. Pitanja su sastavili članovi kardiološkog tima Doma zdravlja Osječko-baranjske županije, a na svako pitanje bila su ponuđena četiri odgovora od kojih je samo jedan bio točan (Dodatak 1). Ispit smo smatrali pozitivno riješenim ako je ostvareno ≥20 (66%) točnih odgovora. Na kraju tečaja organiziranog 2019. godine, osim završnog ispita, sudionici su odgovarali i na završnu anonimnu anketu u kojoj su ocjenjivali predavanja i praktični dio tečaja i mogli su izraziti svoje stavove, zadovoljstvo tečajem i naučenim gradivom te dati prijedloge za buduće tečajeve.

Na oba tečaja sudjelovala su ukupno 194 zdravstvena djelatnika, među kojima njih 26 na oba. Radi se o retrospektivnom istraživanju koje je provedeno u skladu s etičkim načelima Deklaracije iz Helsinkija iz 2000. godine i dopunama iz 2002. i 2004. godine. Pristup prikupljenim podatcima imali su isključivo članovi istraživačkog tima. Budući da se radilo o retrospektivnom istraživanju provedenom na anonimnim podatcima nije tražena suglasnost Etičkog povjerenstva ustanove.

Statistička obrada

Za statističku analizu podataka korišten je statistički program *MedCalc® Statistical Software* verzija 20.215 (MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgium; https://www.medcalc.org). Razlike kategorijskih varijabli testirane su hi-kvadrat ($\chi 2$) testom. Za testiranje razlika numeričkih varijabli između dvije nezavisne skupine koristili smo Mann-Whitneyev U-test, a između tri i više nezavisnih skupina Kruskal-Wallisov test. Za testiranje razlika između dva mjerenja (početno i završno) koristili smo Wilcoxonov test. Razina statističke značajnosti postavljena je na $p < 0,05$.

Rezultati

Godine 2019. tečaju se odazvalo 87/258 (34%) zdravstvenih djelatnika tadašnjeg Doma zdravlja Osijek. Na tečaj organiziran 2022. godine prijavila su se 133/572 (23%) zdravstvena djelatnika Doma zdravlja Osječko-baranjske županije.

U tablici 1 prikazane su opće karakteristike sudionika obaju tečaja. 40 – 50% sudionika po zanimanju su bili liječnici ili stomatolozi, a među ostalim zdravstvenim djelatnicima bile su medicinske sestre/tehničari, dentalni asistenti, fizioterapeuti i medicinski laboranti. Najveće razlike među sudionicima obaju tečaja bile su u postotku sudionika koji nisu pohađali tečaj KPR-a nakon školovanja – 2019. godine bilo ih je svega 3%, a 2022. godine čak 47%.

Po pitanju poznavanja pravilnog korištenja AED-a, prije tečaja 2019. godine pozitivan stav je imao 51 (59%), a 2022. godine 70 (53%) sudionika.

99% sudionika obaju tečaja imalo je pozitivan stav glede dužnosti pružanja HMP-a i izvan zdravstvene ustanove u kojoj rade. Godine 2022. njih 10 (7%) je bilo nesigurno oko samog postupka i pravovremenog započinjanja KPR-a uslijed straha od infekcije virusom SARS-CoV-2.

U tablici 2 prikazali smo broj točnih odgovora na kontrolna pitanja prije i nakon tečaja, te broj točnih odgovora na završnom ispitu tečaja organiziranog 2019. godine. Isto smo usporedili s osnovnim karakteristikama sudionika. Iz navedene tablice može se uočiti da je prosječan broj točnih odgovora na kontrolna

Tablica 1. Opće karakteristike sudionika obaju tečaja kardiopulmonalne reanimacije

Table 1. General characteristics of the participants of both cardiopulmonary resuscitation courses

Sudionici / Participants	Broj (%) / Number (%)	
	2019. (n = 87)	2022. (n = 133)
Zanimanje / Profession		
Liječnik ili stomatolog / Doctor or dentist	37 (43)	70 (52)
Ostali zdravstveni djelatnici / Other HCP	50 (57)	63 (48)
Dob (godine) / Age (years)		
20 – 40	47 (54)	81 (61)
40 – 60	35 (40)	47 (35)
>60	5 (6)	5 (4)
Godine radnog staža / Years of service		
<5	17 (20)	37 (28)
5 – 15	25 (29)	44 (33)
15 – 30	27 (30)	42 (32)
>30	18 (21)	10 (8)
Rad u bolnici / Work in a hospital	31 (36)	63 (47)
Zadovoljstvo edukacijom o KPR-u kroz školovanje / Satisfaction with CPR education through schooling	16 (18)	25 (19)
Aktivno sudjelovali u KPR-u / Actively participated in CPR	24 (28)	40 (30)
Prethodno pohađali tečaj KPR-a / Previously attended the CPR course	84 (97)	71 (53)
U zadnjih šest mjeseci / In the last six months	2 (2)	0
U posljednjih godinu dana / In the last year	13 (15)	1 (1)
U posljednje dvije godine / In the last two years	28 (32)	23 (17)
Dulje od dvije godine / More than two years	41 (47)	47 (35)

Legenda: KPR/CPR – kardiopulmonalna reanimacija / cardiopulmonary resuscitation; HCP – healthcare professionals

pitanja, neovisno o osnovnim karakteristikama sudionika, prije tečaja bio 7/12 (58%), a nakon tečaja 10/12 (83%). Na osnovi tih rezultata možemo zaključiti da su svi sudionici postigli signifikantno povećanje broja točnih odgovora nakon provedenog tečaja.

Prosječan broj točnih odgovora na završnom ispitu 2019. godine bio je 26/30 (86%). Test je pozitivno riješilo 77 sudionika (89%). Zdravstveni djelatnici s najkraćim, kao i oni s 15 – 30 godina radnog staža, postigli su prosječno najmanji broj točnih odgovora. U pogledu prethodnog rada u bolnici, zadovoljstva edukacijom o KPR-u tijekom školovanja, aktivnog sudjelovanja u reanimaciji i prethodnog pohađanja tečaja KPR-a nije bilo statistički značajne razlike u broju točnih odgovora među sudionicima.

Prema rezultatima završne ankete tečaja organiziranog 2019. godine prosječna ocjena predavanja iznosila je 4,88, praktičnog dijela 4,59, tečaj je ostvario očekivanja kod 96% sudionika, 99% ih se smatralo sigurnijim u postupak KPR-a, a 95% ih se smatralo dovoljno educiranim za adekvatnu primjenu AED-a.

U tablici 3 prikazali smo rezultate predispita sudionika tečaja KPR-a organiziranog 2022. godine. Iz tablice se može uočiti da su liječnici i stomatolozi ostvarili bolje rezultate u odnosu na ostale zdravstvene djelatnike, dok u pogledu drugih osnovnih karakteristika sudionika nije postojala statistički značajna razlika u broju ostvarenih bodova. Pritom je prosječan broj točnih odgovora svih sudionika na kontrolna pitanja bio 8/12 (66%), a na ukupna pitanja 22/30 (73%). Test je pozitivno riješilo 106 (79%) sudionika.

U tablici 4 usporedili smo broj ostvarenih bodova na završnom ispitu 2019. godine i predispitu 2022. godine kod sudionika koji su sudjelovali na oba tečaja. Rezultati su pokazali statistički značajan pad u broju točnih odgovora u odnosu na završni ispit 2019. godine. Najveći pad je zabilježen u dobnoj skupini 20 – 40 godina, kod onih s 5 – 15 godina radnog staža, koji su prethodno radili u bolnici, nisu bili zadovoljni edukacijom o KPR-u kroz školovanje i nisu aktivno sudjelovali u reanimaciji. Sudionici kod kojih je od zadnjeg tečaja KPR-a prošlo više od dvije godine imali su najveći pad točnih odgovora – statistički značajniji na kontrolna pitanja ($p = 0,003$) u odnosu na ukupna pitanja ($p = 0,05$).

Uspoređujući te rezultate u odnosu na cijelu skupinu sudionika tečaja 2022. godine, ponavljači su imali prosječno jedan točan odgovor (8%) više u kontrolnim pitanjima, a tri točna odgovora (10%) više u ukupnim pitanjima.

Rasprava

OHCA je najveći uzrok preuranjene smrti diljem svijeta, a najbolja preventivna mjera redukcije broja smrtnih slučajeva jest podučavanje velikog broja građana osnovama KPR-a.[6,19] Pritom bi zdravstveni djelatnici trebali biti u mogućnosti pružiti kvalitetnu KPR u svako vrijeme i na svakom mjestu, a za to su potrebne redovite reedukacije.[7–9]

Kako bi se utvrdio najbolji način provođenja edukacija te vremenski interval u kojem se zadržava zadovoljavajuće znanje, diljem svijeta su se provodila istraživanja u svrhu utvrđivanja poznavanja pravilnog postupka i stavova zdravstvenih djelatnika u sigurnost provođenja KPR-a prije i nakon organiziranih tečajeva.[20–23] Prema našim saznanjima u Republici Hrvatskoj do sada nije objavljen rad na tu temu.

Godine 2014. Mäkinen i suradnici[20], na osnovi istraživanja provedenog tijekom 2008. godine među zdravstvenim djelatnicima bolnica u Švedskoj i Finskoj, objavili su kako velik postotak zdravstvenih djelatnika oklijeva započeti KPR uslijed manjka samopouzdanja, tjeskobe i straha da će naštetiti unesrećenom. Takvi stavovi mogu rezultirati nepotrebnim gubitcima živo-

Tablica 2. Broj točnih odgovora na tečaju kardiopulmonalne reanimacije organiziranom 2019. godine
Table 2. Number of correct answers on the cardiopulmonary resuscitation course organized in 2019.

	Kontrolna pitanja prije tečaja / Control questions before the course (n = 12)		Kontrolna pitanja nakon tečaja / Control questions after the course (n = 12)		Završni ispit / Final exam (n = 30)	
	Medijan / Median (IQR)	P	Medijan / Median (IQR)	P	Medijan / Median (IQR)	P
Zanimanje / Profession						
Liječnik ili stomatolog / Doctor or dentist	8 (7 – 9)	0,53*	11 (10 – 11)	0,69*	27 (26 – 28)	**0,03***
Ostali zdravstveni djelatnici / Other HCP	7 (6 – 9)		11 (9 – 11)		26 (23 – 28)	
Dob (godine) / Age (years)						
20 – 40	7 (6 – 9)	0,48†	11 (10 – 11)	0,48†	26 (24 – 28)	0,72†
40 – 60	8 (7 – 8)		11 (10 – 11)		26 (25 – 27)	
>60	7 (5 – 8)		11 (9 – 11)		27 (26 – 28)	
Godine radnog staža / Years of service						
<5	7 (7 – 10)	0,95†	10 (10 – 11)	0,95†	25 (23 – 28)	**0,03†**
5 – 15	8 (6 – 9)		11 (10 – 11)		27 (26 – 28)	
15 – 30	8 (7 – 9)		10 (9 – 11)		25 (24 – 27)	
>30	7 (7 – 8)		11 (10 – 11)		27 (26 – 29)	
Rad u bolnici / Work in a hospital						
Ne / No	7 (7 – 9)	0,62*	10 (10 – 11)	0,52*	26 (24 – 27)	0,37*
Da / Yes	8 (7 – 9)		11 (10 – 11)		27 (25 – 28)	
Zadovoljstvo edukacijom o KPR-u kroz školovanje / Satisfaction with CPR education through schooling						
Ne / No	8 (7 – 9)	0,33*	11 (10 – 11)	0,55*	26 (25 – 28)	0,26*
Da / Yes	7 (7 – 8)		11 (9 – 11)		26 (24 – 27)	
Aktivno sudjelovali u reanimaciji / Actively participated in CPR						
Ne / No	7 (6 – 9)	0,36*	11 (10 – 11)	0,84*	26 (24 – 28)	0,92*
Da / Yes	8 (7 – 9)		11 (10 – 11)		26 (25 – 28)	
Prethodno pohađali tečaj reanimacije / Previously attended the CPR course						
Ne / No	7 (6 – 9)	0,99*	11 (10 – 11)	0,95*	27 (23 – 29)	0,99*
Da / Yes	8 (7 – 9)		11 (10 – 11)		26 (25 – 27)	
Vrijeme od zadnjeg tečaja reanimacije / Time since last CPR course						
6 mjeseci / 6 months	7 (5 – 9)	0,89†	11 (10 –11)	0,89†	28 (27 – 28)	0,16†
1 godina / 1 year	7 (6 – 10)		11 (10 – 12)		27 (26 – 28)	
2 godine / 2 years	7 (7 – 9)		10 (9 – 11)		25 (23 – 27)	
>2 godine / >2 years	8 (7 – 9)		11 (10 – 11)		26 (25 – 28)	

Legenda: *Mann-Whitney U-test; †Kruskal-Wallis test; KPR/CPR – kardiopulmonalna reanimacija / cardiopulmonary resuscitation; HCP – healthcare professionals; IQR – interkvartilni raspon / interquartile range

ta, a redovitim tečajevima može se postići bolje samopouzdanje. Upravo smo to potvrdili i u našem istraživanju, što se slaže i s rezultatima drugih istraživača.[24]

Veettil i suradnici[23] nedavno su objavili rezultate presječnog istraživanja provedenog na 569 zdravstvenih djelatnika zaposlenih u 14 zdravstvenih ustanova na razini PZZ-a u Dohi (Katar), u kojem su utvrdili da je prosječan broj točnih odgovora u trenutku istraživanja bio 76,2%. Pritom su zdravstveni djelatnici s više radnog iskustva te oni koji su pohađali tri do šest tečaja KPR-a u zadnje tri godine imali statistički značajno više točnih odgovora. Slične rezultate smo utvrdili i u našem istraživanju.

Ali i suradnici[22] su 2019. godine objavili rezultate istraživanja provedenog na 4.028 zdravstvenih djelatnika u Dubaiju (Ujedinjeni Arapski Emirati) koji su u razdoblju od 2010. do 2016. godine pohađali tečaj KPR-a. Uspoređivali su točne odgovore prije i nakon provedenog tečaja. Prosječan postotak točnih odgovora na predispitu bio je 85% (uz standardnu devijaciju ± 12), a na završnom ispitu 87% (uz standardnu devijaciju ± 9), što je izraženo kao statistički značajno povećanje postotka točnih odgovora nakon provedenog tečaja. Ovdje je važno naglasiti da su svi sudionici u tom istraživanju dobili pripremne materijale u pisanom obliku prije nego što su polagali predispit! I mi

Tablica 3. Rezultati predispita sudionika tečaja kardiopulmonalne reanimacije organiziranog 2022. godine
Table 3. Results of the preliminary exam of the participants of the cardiopulmonary resuscitation course organized in 2022.

	Broj (%) sudionika prema ukupnom broju ostvarenih bodova / Number (%) of participants according to the total number of achieved points			P*
	< 20 (n=27)	≥ 20 (n=106)	Ukupno / Total (n=133)	
Zanimanje / Profession				
Liječnik ili stomatolog / Doctor or dentist	8 (30)	62 (58)	70 (53)	**0,007**
Ostali zdravstveni djelatnici / Other HCP	19 (70)	44 (42)	63 (47)	
Dob (godine) / Age (years)				
20 – 40	20 (74)	61 (58)	81 (61)	0,19
40 – 60	6 (22)	41 (39)	47 (35)	
>60	1 (4)	4 (4)	5 (4)	
Godine radnog staža / Years of service				
<5	9 (33)	28 (26)	37 (28)	0,70
5 – 15	8 (30)	36 (34)	44 (33)	
15 – 30	7 (26)	35 (33)	42 (32)	
>30	3 (11)	7 (7)	10 (8)	
Rad u bolnici / Work in a hospital				
Ne / No	15 (56)	55 (52)	70 (53)	0,73
Da / Yes	12 (44)	51 (48)	63 (47)	
Zadovoljstvo edukacijom o KPR-u kroz školovanje / Satisfaction with CPR education through schooling				
Ne / No	21 (78)	87 (82)	108 (81)	0,61
Da / Yes	6 (22)	19 (18)	25 (19)	
Aktivno sudjelovali u reanimaciji / Actively participated in CPR				
Ne / No	22 (81)	71 (67)	93 (70)	0,14
Da / Yes	5 (19)	35 (33)	40 (30)	
Prethodno pohađali tečaj reanimacije / Previously attended the CPR course				
Ne / No	15 (56)	49 (46)	64 (48)	0,39
Da / Yes	12 (44)	57 (54)	69 (52)	
Vrijeme od zadnjeg tečaja reanimacije / Time since last CPR course				
6 mjeseci / 6 months	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,24
1 godina / 1 year	1 (8)	0 (0)	1 (1)	
2 godine / 2 years	4 (33)	19 (32)	23 (32)	
>2 godine / >2 years	7 (58)	40 (68)	47 (66)	

Legenda: *χ^2 test; KPR/CPR – kardiopulmonalna reanimacija / cardiopulmonary resuscitation; HCP – healthcare professionals

smo poput navedenih istraživača utvrdili signifikantan porast točnih odgovora na kontrolna pitanja nakon tečaja organiziranog 2019. godine (58% vs 83%). Ipak, različito od navedenog istraživanja, naši sudionici su pripremne materijale dobili tek nakon predaje predispita – iz tog razloga smatramo da je postotak točnih odgovora na predispitu naših sudionika bio signifikantno manji, ali je porast broja točnih odgovora na završnom ispitu bio značajnije veći u odnosu na sudionike navedenog istraživanja.

Po pitanju odaziva zdravstvenih djelatnika na redovite tečajeve KPR-a, i mi smo poput Sanchez Garcie i suradnika[25] utvrdili da je taj odaziv nezadovoljavajući. U našem istraživanju čak više od 50% zdravstvenih djelatnika tečajeve ne ponavlja redovno u preporučenim intervalima svake dvije godine (tablica 1), a svega 25 – 30% ih se odaziva tečajevima organiziranim u našoj ustanovi. Smatramo da su za usporedno velike razlike po pitanju neredovitosti pohađanja tečajeva KPR-a sudionika 2019. i 2022. godine odgovorna dva čimbenika: 1. ostali domovi zdravlja koji su se 2020. godine pripojili Domu zdravlja Osijek u Dom zdravlja Osječko-baranjske županije svojim djelatnicima nisu redovno organizirali tečajeve KPR-a; 2. pandemija

Tablica 4. Rezultati završnog ispita 2019. i predispita 2022. kod istih sudionika
Table 4. Results of the 2019 final exam and the 2022 preliminary exam for the same participants

Same participants (n = 26)	Kontrolna pitanja / Control questions (n = 12)			Ukupno pitanja / Total questions (n = 30)		
	Medijan / Median (IQR)		P*	Medijan / Median (IQR)		P*
	Završni ispit / Final exam 2019.	Predispit / Preliminary exam 2021.		Završni ispit / Final exam 2019.	Predispit / Preliminary exam 2021.	
Zanimanje / Profession						
Liječnik ili stomatolog / Doctor or dentist	11 (10–11)	10 (9 – 11)	**0,006**	27 (26 – 28)	26 (24 – 27)	0,29
Ostali zdravstveni djelatnici / Other HCP	10 (9 – 10)	9 (6 – 10)	**0,02**	26 (23 – 27)	22 (19 – 27)	0,07
Dob (godine) / Age (years)						
20 – 40	10 (9 – 11)	9 (7 – 10)	**0,02**	26 (23 – 28)	24 (21 – 26)	**0,03**
40 – 60	11 (11–11)	9 (9 – 11)	**0,04**	27 (25 – 27)	27 (25 – 28)	0,85
>60	10 (n=1)	9 (n=1)	–	25 (n=1)	27 (n=1)	
Godine radnog staža / Years of service						
<5	11 (9 – 11)	11 (10 – 12)	0,10	26 (24 – 26)	25 (22 – 28)	>0,99
5 – 15	11 (10–12)	10 (9 – 10)	**0,04**	28 (26 – 29)	26 (23 – 27)	**0,04**
15 – 30	10 (8 – 11)	9 (6 – 9)	0,07	25 (19 – 27)	21 (17 – 27)	0,27
>30	11 (10–11)	9 (9 – 11)	0,18	27 (25 – 27)	27 (25 – 29)	0,56
Rad u bolnici / Work in a hospital						
Ne / No	11 (10–11)	10 (9 – 10)	0,05	27 (25 – 28)	26 (24 – 27)	0,95
Da / Yes	11 (9 – 11)	9 (6 – 11)	**0,02**	26 (23 – 28)	24 (18 – 27)	**0,04**
Zadovoljstvo edukacijom o KPR-u kroz školovanje / Satisfaction with CPR education through schooling						
Ne / No	11 (10–11)	8 (8 – 10)	**0,001**	27 (25 – 28)	25 (22 – 27)	**0,02**
Da / Yes	10 (8 – 10)	9 (9 – 10)	0,58	26 (19 – 28)	27 (22 – 27)	0,29
Aktivno sudjelovali u reanimaciji / Actively participated in CPR						
Ne / No	11 (10–11)	9 (7 – 10)	**0,004**	27 (24 – 27)	24 (21 – 27)	**0,03**
Da / Yes	11 (10–11)	10 (9 – 10)	0,16	26 (25 – 28)	26 (24 – 27)	0,92
Prethodno pohađali tečaj reanimacije / Previously attended the CPR course						
Ne / No	11 (11–12)	10 (8 – 12)	0,11	27 (24 – 28)	25 (20 – 28)	0,28
Da / Yes	11 (10–11)	9 (8 – 10)	**0,006**	26 (25 – 28)	25 (22 – 27)	0,16
Vrijeme od zadnjeg tečaja reanimacije / Time since last CPR course						
6 mjeseci / 6 months	11 (n=1)	9 (n=1)	0,16	28 (n=1)	27 (n=1)	0,18
1 godinu / 1 year	10 (9 – 12)	10 (8 – 11)	0,59	26 (24 – 29)	25 (23 – 28)	>0,99
2 godine / 2 years	11 (8 – 12)	10 (8 – 11)	**0,003**	26 (19 – 28)	24 (20 – 28)	0,05
>2 godine / >2 years	10 (10–11)	9 (7 – 10)		26 (25 – 27)	25 (20 – 27)	
UKUPNO / TOTAL	**11 (10–11)**	**9 (8 – 10)**	**0,001**	**26 (25 – 28)**	**25 (22 – 27)**	**0,04**

Legenda: *Wilcoxonov test; KPR/CPR – kardiopulmonalna reanimacija / cardiopulmonary resuscitation; HCP – healthcare professionals; IQR – interkvartilni raspon / interquartile range

COVID-19 bila je odgovorna za nemogućnost provođenja adekvatnih tečajeva u periodu od 2020. do 2022. godine.

U našem istraživanju se pokazalo da je po pitanju poznavanja rada AED-a i sigurnosti u postupak defibrilacije svega 50 – 60% sudionika imalo pozitivan stav prije tečajeva, što je manje nego u istraživanju koje su proveli Veettil i suradnici[23], a u kojem je taj udio iznosio 81%. Smatramo da je razlog tomu neredovitost pohađanja tečajeva KPR-a naših sudionika. Ipak, nakon provedenog tečaja 2019. godine utvrdili smo da se sigurnost u postupak defibrilacije povećala na 95%.

S obzirom na to da se razdoblje između naša dva tečaja poklopilo s razdobljem pandemije COVID-19 koja je prouzročila nove strahove zdravstvenih djelatnika po pitanju transmisije bolesti tijekom postupka KPR-a[26,27] te na svjetskoj razini negativno utjecala na preživljenje OHCA i QoL unesrećenih[28–30], u anketi prije tečaja 2022. godine dodali smo tri pitanja koja su se odnosila na COVID-19. Prema odgovorima na njih dobili smo podatak da je deset (7%) sudionika bilo manje sigurno u postupak pravovremenog započinjanja KPR-a čime smo, poput ostalih istraživača, utvrdili da je i u naših zdravstvenih djelat-

Dodatak 1.
Ispitna pitanja (Pitanja 1. – 12. = Kontrolna pitanja)

1. Koji je od sljedećih ponuđenih odgovora prva karika u „lancu preživljenja“:
   A) Započeti s KPR-om u omjeru 30 kompresija prsnog koša : 2 ventilacije
   B) Pozvati hitnu medicinsku pomoć (194)
   C) Upotrijebiti AED
   D) Postaviti intravenski (i.v.) put
2. Akutni koronarni sindrom (AKS) podrazumijeva sljedeće:
   A) Iznenadna bol u prsima trajanja duljeg od 20 minuta praćena općim lošim stanjem, koja ne prolazi na primjenu nitrolingval spreja
   B) Promjene u EKG-u
   C) Porast srčanih enzima u krvi
   D) Sve navedeno
3. Koliko bolesnik s akutnim koronarnim sindromom smije hodati?
   A) Neograničeno
   B) Do 100 metara
   C) Do 10 metara
   D) Ne smije hodati
4. Što medicinska sestra/tehničar smije učiniti samostalno (tj. bez naloga liječnika) u zbrinjavanju bolesnika kod kojeg postoji sumnja na AKS?
   A) Kontrolu vitalnih funkcija i adekvatan položaj
   B) Snimiti EKG
   C) Postaviti i.v. put
   D) Sve navedeno
5. U kojem je vremenskom intervalu od iznenadnog srčanog zastoja potrebno započeti s KPR-om kako bi se izbjeglo neurološko oštećenje unesrećenog?
   A) Do 2 minute
   B) Do 4 minute
   C) Do 6 minuta
   D) Do 10 minuta
6. U postupku KPR-a kompresija sternuma (prsne kosti) izvodi se:
   A) Na gornjoj polovini sternuma
   B) Na donjoj polovini sternuma
   C) Na spoju gornje 2/3 i donje 1/3 sternuma
   D) Na sredini sternuma
7. Što je točno?
   A) KPR se ne prekida prilikom postavljanja elektroda AED-a na prsni koš
   B) KPR se prekida za vrijeme provjere srčanog ritma i isporuke električnog šoka, a nastavlja se u roku od 5 sekundi nakon isporuke šoka
   C) Tijekom isporuke električnog šoka s unesrećenog se treba maknuti maska s kisikom
   D) Sve je točno
8. Elektrode AED-a tijekom defibrilacije se postavljaju
   A) Obje s lijeve strane prsnog koša
   B) Jedna u gornji dio lijevog hemitoraksa, druga na mjesto srčanog vrška
   C) Jedna u gornji dio desnog hemitoraksa, druga na mjesto srčanog vrška
   D) Jedna s prednje strane prsnog koša, druga na leđa
9. Dijagnoza srčanog zastoja se postavlja na temelju:
   A) Odsutnosti pulsa na arteriji (a.) carotis
   B) Odsutnosti pulsa na a. temporalis
   C) Odsutnosti pulsa na a. radialis
   D) Odsutnosti pulsa na a. femoralis
10. Koji se od ponuđenih poremećaja srčanog ritma defibrilira?
    A) Fibrilacija atrija
    B) Fibrilacija ventrikula
    C) Asistolija
    D) PEA
11. Za KPR kod trudnica je točno:
    A) Pravilan položaj je torzo nagnut prema lijevo pod kutem od 15 – 30 stupnjeva
    B) Indiciran je hitan carski rez (unutar 4 minute od srčanog zastoja) bez obzira na starost fetusa
    C) Izvodi se jednako kao i kod žena koje nisu trudne
    D) Ne smije se primijeniti AED
12. U kojem slučaju treba bez odgađanja započeti s KPR-om?
    A) Respiratorni zastoj + srčani zastoj + nesvjestica
    B) Nesvjestica
    C) Respiratorni zastoj
    D) Sistolički krvni tlak < 90 mmHg
13. Koji su od navedenih unipolarni odvodi u elektrokardiogramu (EKG-u)?
    A) I, II, III
    B) AVF, AVR, AVF
    C) V1 – V6
    D) II, III i aVF
14. Koji su od navedenih bipolarni odvodi u EKG-u?
    A) I, II, III
    B) AVF, AVR, AVF
    C) V1 – V6
    D) I, AVL i AVR
15. Koji su od navedenih prekordijalni odvodi u EKG-u?
    A) I, II, III
    B) V1 – V4
    C) AVF, AVR i AVL
    D) V1 – V6

Dodatak 1.
Nastavak

16. Prilikom izvođenja postupka KPR-a unesrećenog treba staviti:
    A) U polusjedeći položaj
    B) U horizontalni položaj na leđima
    C) U horizontalni položaj na prsima
    D) Na bok
17. Koji se srčani ritam ne defibrilira?
    A) Ventrikularna fibrilacija
    B) Ventrikularna tahikardija bez pulsa
    C) Asistolija
    D) Niti jedan od navedenih
18. Tijekom KPR-a lijekove treba davati:
    A) Subkutano
    B) Intravenski
    C) Intramuskularno
    D) Endotrahealno
19. Ukoliko nije moguća primjena lijekova ranije navedenim putem, alternativa je:
    A) Subkutano
    B) Intravenski
    C) Intramuskularno
    D) Intraosealno
20. Što je točno?
    A) Intravenska primjena lijekova tijekom KPR-a u perifernu venu treba biti popraćena ispiranjem s najmanje 20 ml tekućine i elevacijom ekstremiteta u trajanju 10 – 20 s kako bi lijek stigao u centralnu cirkulaciju
    B) Niti jedna studija nije potvrdila da trahealna intubacija povećava šansu preživljenja nakon srčanog zastoja
    C) Ako se ne može tijekom prve dvije minute uspostaviti intravenski put, treba razmotriti primjenu lijekova intraosealno – u tu svrhu se koriste tibija i humerus
    D) Sve je točno
21. Koja je od sljedećih karika prva u „lancu prevencije“?
    A) Edukacija
    B) Promatranje bolesnika
    C) Prepoznavanje alarmantnih simptoma
    D) Poziv u pomoć
22. Koje su preporuke AHA (*American Heart Association*) vezane za kontinuiranu edukaciju postupaka KPR-a kod zdravstvenih djelatnika?
    A) Ne treba ju ponavljati
    B) Treba ponavljati svake 2 godine
    C) Treba ponavljati svakih 5 godina
    D) Treba ponavljati svakih 6 mjeseci
23. Hipoglikemija:
    A) Je stanje niske razine glukoze u krvi
    B) Obično je praćena slabošću, vrtoglavicom, anksioznošću, znojenjem, glađu, tremorom i parestezijama
    C) Vrijednost upozorenja je GUK < 3,9 mmol/l
    D) Sve je točno
24. Kod bolesnika u nesvijesti s očuvanom respiracijom i palpabilnim pulsom treba:
    A) Prvotno ga postaviti u horizontalni položaj na leđima s podignutim nogama
    B) Provjeriti krvni tlak
    C) Provjeriti GUK
    D) Sve navedeno
25. Kod bolesnika u nesvijesti s očuvanom respiracijom i palpabilnim pulsom ne treba:
    A) Započetni postupak KPR-a
    B) Primijeniti AED
    C) Dati kisik na masku
    D) Ništa od navedenog
26. Kod sumnje na opstrukciju dišnih puteva treba:
    A) Pokušati osloboditi dišne puteve
    B) Primijeniti tehniku Heimlichovog hvata
    C) A + B
    D) Započeti s KPR-om
27. Koji su karakteristični simptomi alergijske reakcije?
    A) Svrbež
    B) Crvenilo
    C) Otok
    D) Sve navedeno
28. Osim navedenog, kod anafilaktičkog šoka imamo i sljedeće simptome:
    A) Hipotenzija
    B) Tahikardija
    C) Poremećaj svijesti
    D) Sve navedeno
29. Koja je prva terapija u slučaju alergijske reakcije praćene angioedemom?
    A) Adrenalin
    B) Antihistaminik
    C) Kortikosteroid
    D) Teofilin
30. Što od navedenog podrazumijeva antišok terapija?
    A) Adrenalin + antihistaminik (npr. Synopen) + kortikosteroid (npr. Solu-medrol) + aminofilin
    B) Adrenalin + amiodaron + atropin
    C) Kisik + antihistaminik (npr. Synopen) + kortikosteroid (npr. Solu-medrol)
    D) Kisik + antihistaminik (npr. Synopen)

nika COVID-19 prouzročio određeni strah i nesigurnost.

Na kraju želimo naglasiti da je naše istraživanje imalo neke nedostatke. Prvo, radi se o retrospektivnoj studiji. Drugo, svega 19% sudionika tečaja organiziranog 2022. godine bili su ponavljači i samo na tom uzorku mogli smo adekvatno usporediti fluktuaciju točnih odgovora kroz razdoblje između dva tečaja. Stoga će u budućnosti biti potrebno provesti prospektivno istraživanje na većem postotku ponavljača.

Bez obzira na navedene nedostatke, smatramo da su rezultati našeg istraživanja relevantni po pitanju situacije odaziva i teorijskog poznavanja postupka KPR-a kod zdravstvenih djelatnika na razini PZZ-a te da mogu poslužiti za daljnja istraživanja i unaprjeđenje edukacije. S obzirom na dobivene rezultate, smatramo da bi tečaj KPR-a trebali pohađati svi zdravstveni djelatnici u intervalima barem svake dvije godine. Pritom zdravstvene ustanove mogu pridonijeti povećanju broja djelatnika koji će tečajeve redovito pohađati na takav način da ih periodično same organiziraju i kontroliraju odaziv.

Zaključci

Poznavanje pravilnog postupka KPR-a u zdravstvenih djelatnika s vremenom slabi, a redovitom reedukacijom smanjuje se fluktuacija znanja. Nakon godina iskustva u organizaciji tečajeva KPR-a utvrdili smo da se tečajevima odaziva svega 25 – 30% od ukupnog broja zdravstvenih djelatnika naše ustanove, a manji postotak ih redovito ponavlja. Stoga smatramo da bi u Republici Hrvatskoj trebala postojati obveza redovitog pohađanja tečajeva KPR-a za sve zdravstvene djelatnike, jer bi se samo na taj način mogla održavati zadovoljavajuća razina samopouzdanja, znanja i kvalitete postupka, čime bi se u konačnici doprinijelo redukciji smrtnih ishoda uslijed OHCA. Pritom bi zdravstvene ustanove trebale periodično organizirati tečajeve svojim djelatnicima.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: LS, MV, MĆ, NM, TS, JS, LM, DM, DL

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: LS, MV, MĆ, NM, TS, KK

Pisanje prve verzije rada: LS, MV

Kritička revizija: LS, MV, TS, KK, JS, LM, DM, DL

LITERATURA

1. *Gräsner JT, Herlitz J, Tjelmeland IBM, Wnent J, Masterson S, Lilja G i sur.* European Resuscitation Council Guidelines 2021: Epidemiology of cardiac arrest in Europe. Resuscitation. 2021;161:61–79.
2. *Gräsner JT, Wnent J, Herlitz J, Perkins GD, Lefering R, Tjelmeland I i sur.* Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe – results of the EuReCa TWO study. Resuscitation. 2020;148:218–26.
3. *Oving I, de Graaf C, Masterson S, Koster RW, Zwinderman AH, Stieglis R i sur.*; ESCAPE-NET Investigators. European first responder systems and differences in return of spontaneous circulation and survival after out-of-hospital cardiac arrest: a study of registry cohorts. Lancet Reg Health Eur [Internet]. 2020;1:100004. Dostupno na: https://europepmc.org/article/med/35104306 [Pristupljeno 24. listopada 2023.].
4. *Böttiger BW, Van Aken H.* Kids save lives – Training school children in cardiopulmonary resuscitation worldwide is now endorsed by the World Health Organization (WHO). Resuscitation. 2015;94:A5–7.
5. *Böttiger BW, Van Aken HK.* Saving 100,000 lives each year in Europe. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2013;27(3):291–2.
6. *Chamberlain DA, Hazinski MF; European Resuscitation Council; American Heart Association; Heart and Stroke Foundation of Canada; Resuscitation Council of Southern Africa; Australia and New Zealand Resuscitation Council; Consejo Latino-Americano de Resusucitación.* Education in resuscitation: an ILCOR symposium: Utstein Abbey: Stavanger, Norway: June 22–24, 2001. Circulation. 2003;108(20):2575–94.
7. *Bhanji F, Mancini ME, Sinz E, Rodgers DL, McNeil MA, Hoadley TA i sur.* Part 16: education, implementation, and teams: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2010;122(18 Suppl 3):S920–33.
8. *Bhanji F, Donoghue AJ, Wolff MS, Flores GE, Halamek LP, Berman JM i sur.* Part 14: Education: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2015; 132(18 Suppl 2):S561–73.
9. *Greif R, Lockey A, Breckwoldt J, Carmona F, Conaghan P, Kuzovlev A i sur.* European Resuscitation Council Guidelines 2021: Education for resuscitation. Resuscitation. 2021;161: 388–407.
10. *Consensus on Science with Treatment Recommendations (CoSTR).* COVID-19 infection risk to rescuers from patients in cardiac arrest [Internet]. [s.l.]: International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR); 2021. Dostupno na: https://costr.ilcor.org/document/covid-19-infection-risk-to-rescuers-from-patients-in-cardiac-arrest [Pristupljeno 24. listopada 2023.].
11. *Couper K, Taylor-Phillips S, Grove A, Freeman K, Osokogu O, Court R i sur.* COVID-19 in cardiac arrest and infection risk to rescuers: a systematic review. Resuscitation. 2020;151: 59–66.
12. *Perkins GD, Handley AJ, Koster RW, Castrén M, Smyth MA, Olasveengen T i sur.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation. Resuscitation. 2015;95:81–99.

13. *Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P i sur.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. Resuscitation. 2015;95:100–47.
14. *Truhlář A, Deakin CD, Soar J, Khalifa GE, Alfonzo A, Bierens JJ i sur.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. Resuscitation. 2015;95:148–201.
15. *Zideman DA, De Buck ED, Singletary EM, Cassan P, Chalkias AF, Evans TR i sur.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 9. First aid. Resuscitation. 2015;95:278–87.
16. *Hunyadi-Antičević S, Protić A, Patrk J, Filipović-Grčić B, Puljević D, Majhen-Ujević R i sur.* Smjernice za reanimaciju Europskog vijeća za reanimatologiju 2015. godine. Liječ Vjesn. 2016;138:305–21.
17. *Klobučar Majanović S, Crnčević Orlić Ž, Zorić Č, Bičanić N.* Hitna stanja u endokrinologiji. Med Flum. 2013;49:391–404.
18. *Porter RS, Kaplan JL, Lynn RB, Reddy MT.* The Merck manual of diagnosis and therapy. 20th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck Sharp & Dohme Corp.; 2018.
19. *Jensen TW, Ersbøll AK, Folke F, Wolthers SA, Andersen MP, Blomberg SN i sur.* Training in basic life support and bystander-performed cardiopulmonary resuscitation and survival in out-of-hospital cardiac arrests in Denmark, 2005 to 2019. JAMA Netw Open. 2023;6(3):e233338.
20. *Mäkinen M, Niemi-Murola L, Ponzer S, Kurola J, Aune S, Kurland L i sur.* Healthcare professionals hesitate to perform CPR for fear of harming the patient. Resuscitation. 2014;85(11): e181–2.
21. *Kaihula WT, Sawe HR, Runyon MS, Murray BL.* Assessment of cardiopulmonary resuscitation knowledge and skills among healthcare providers at an urban tertiary referral hospital in Tanzania. BMC Health Serv Res. 2018;18(1):935.
22. *Ali Z, Misbahudeen B, Mohtasham MA, Fail KT.* Pre-test and post-test resuscitation assessment among healthcare workers at Dubai health authority. Hamdan Med J. 2019;12:208–13.
23. *Veettil ST, Anodiyil MS, Khudadad H, Kalathingal MA, Hamza AH, Ummer FP i sur.* Knowledge, attitude, and proficiency of healthcare providers in cardiopulmonary resuscitation in a public primary healthcare setting in Qatar. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1207918.
24. *Källestedt ML, Berglund A, Herlitz J, Leppert J, Enlund M.* The impact of CPR and AED training on healthcare professionals' self-perceived attitudes to performing resuscitation. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2012;20:26.
25. *García S, Belén A, Alemán F, Luis J, Pérez A, Hernández NH i sur.* Assessment of the knowledge level and its relevance in terms of CPR in medical personnel of the hospital emergency medical system of the Autonomous Community of the Region of Murcia. Enferm Glob [Internet]. 2015;14(39): 230–45. Dostupno na: https://scielo.isciii.es/pdf/eg/v14n39/en_administracion3.pdf. [Pristupljeno 24. listopada 2023.]
26. *Kulkarni AP, Singh Y, Garg H, Jha S.* Cardiopulmonary resuscitation during COVID-19 pandemic: outcomes, risks, and protective strategies for the healthcare workers and ethical considerations. Indian J Crit Care Med. 2020;24(9):868–72.
27. *Sayre MR, Barnard LM, Counts CR, Drucker CJ, Kudenchuk PJ, Rea TD i sur.* Prevalence of COVID-19 in out-of-hospital cardiac arrest: implications for bystander cardiopulmonary resuscitation. Circulation. 2020;142(5):507–9.
28. *Bielski K, Szarpak A, Jaguszewski MJ, Kopiec T, Smereka J, Gasecka A i sur.* The influence of COVID-19 on out-hospital cardiac arrest survival outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. J Clin Med. 2021;10(23):5573.
29. *Scquizzato T, D'Amico F, Rocchi M, Saracino M, Stella F, Landoni G i sur.* Impact of COVID-19 pandemic on out-of-hospital cardiac arrest system-of-care: a systematic review and meta-analysis. Prehosp Emerg Care. 2021;14:1–12.
30. *Ong J, O'Connell F, Mazer-Amirshahi M, Pourmand A.* An international perspective of out-of-hospital cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation during the COVID-19 pandemic. Am J Emerg Med. 2021;47:192–7.

Liječ Vjesn 2024;146:314–320
https://doi.org/10.26800/LV-146-7-8-9

Zdravstveni krajobraz Kraljevinah Hrvatske i Slavonije i Milenijska izložba u Budimpešti 1896. godine

The Health Landscape of the Kingdom of Croatia and Slavonia and the Millennium Exhibition in Budapest in 1896

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

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

Deskriptori
MEDICINSKA DRUŠTVA – povijest;
ZDRAVSTVO – povijest; IZLOŽBE- povijest;
ZEMLJOPISNA KARTA; POVIJEST 19. STOLJEĆA;
HRVATSKA

SAŽETAK. Kada je riječ o povijesti Hrvatskoga liječničkog zbora i prezentaciji njegovih postignuća, u dosadašnjim se napisima uglavnom uzimao u obzir pisani materijal. Polazište našoj raščlambi u ovome radu bio je muzejski eksponat, zemljovid naslikan na staklu naslovljen *Zdravstveni krajobraz Kraljevinah Hrvatske i Slavonije*, koji zauzima istaknuto mjesto u Hrvatskome muzeju medicine i farmacije osnovanom 2014. godine u sastavu Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti. Zemljovid prikazuje organizaciju zdravstva krajem 19. stoljeća na području kraljevina Hrvatske i Slavonije, i jedinstven je takav izložak sačuvan na našem području. Pretraživanjem sjednica Zbora rasvijetljena je svrha njegove izvedbe kao eksponata Milenijske izložbe u Budimpešti 1896. te je analizirana pozadina vlasničkog prava njegove izvedbe. Raspravljena je strategija vladajućeg aparata u kooptiranju razvojnih dosega na području zdravstva u odnosu na Zbor liječnika.

Descriptors
SOCIETIES, MEDICAL – history;
DELIVERY OF HEALTH CARE – history;
EXHIBITIONS AS TOPIC – history;
GEOGRAPHIC MAPPING; HISTORY, 19TH CENTURY;
CROATIA

SUMMARY. When it comes to the history of the Croatian Medical Association and the presentation of its achievements, the written material was mostly taken into account in the previous articles. The starting point for our analysis in this paper was the *Health Chart of the Kingdom of Croatia and Slavonia* as an exhibit that occupies a prominent status in the Croatian Museum of Medicine and Pharmacy, founded in 2014 within the Croatian Academy of Sciences and Arts. It is a cartographic representation of the healthcare organization at the end of the 19th century on the territory of the kingdom of Croatia and Slavonia, and it is the only such exhibit preserved in our area. By examining the assemblies of the Croatian Medical Association we tried to clarify the purpose of its performance as an exhibit of the Millennium Exhibition in Budapest in 1896 as well as the background action concerning the copyright of its enactment. The strategy of the ruling apparatus in co-opting development approaches in the field of healthcare in relation to the Association was discussed.

Tijekom prve polovine 19. stoljeća hrvatski liječnici u potpunosti su osviješteni o potrebi zbijanja redova i ujedinjenog djelovanja za sustavnu organizaciju i regulaciju zdravstva. Ta nastojanja vidljiva su već i kroz osnutak *Družtva lječiteljah u Zagrebu* 1845. godine, preteče kasnijega Zbora liječnika. Njegova važna inicijativa bilo je pokretanje okupljanja svih liječnika Kraljevina Hrvatske i Slavonije, što je i ostvareno kada su na skupštini održanoj 14. lipnja 1850. u stanu protomedika Alekse Praunspergera članovi Društva prihvatili *Osnovu za uređenje zdravničkoga upraviteljstva u krunovini Hervatskoj i Slavonii* u kojoj su bile koncipirane važne točke reorganizacije zdravstva. Naglašena je potreba za liječnicima, veterinarima i primaljama, kao i za *podignutje sveučilišta za dobro pučanstva ove krunovine*.[1] Nažalost, *Osnova* koju su liječnici 1850. godine prihvatili nije odobrena u Beču, a dolaskom Bachova apsolutizma prekinuta je i mogućnost daljnjeg djelovanja ove udruge. Tijekom desetljeća koja su uslijedila dobar dio liječnika i dalje aktivno sudjeluje, a često prednjači u poticanju kulturnih, gospodarskih i političkih akcija, posebice u sklopu narodnoga preporoda i Ilirskoga pokreta.[2,3,4] Ponovno oživljuje potreba za udruživanjem kako bi zajedničkim snagama započeli ostvarivati ciljeve koji se tiču zdravstvene problematike. To se napokon i ostvarilo 1874., u godini koju smatramo prekretnicom u razvoju hrvatske medicine i zdravstva. Tijekom te godine osnovana su dva liječnička društva, donesen je prvi zdravstveni zakon za Hrvatsku i Slavoniju, a osnovano je i moderno zagrebačko Sveučilište. Svojim neposrednim značenjem za medicinu ostvarenje ideje o zajedničkom radu unutar strukovne udruge smatra se onim pokretačkim potencijalom koji je najviše obilježio daljnji tijek razvoja zdravstva i medicine na području Hrvatske.[5] *Sbor liečnikah kraljevinah Hrvatske i Slavonije* osnovan je u

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

Primljeno 21. veljače 2024., prihvaćeno 25. ožujka 2024.

veljači 1874., a već 1877. udruga pokreće i svoje strukovno glasilo *Liečnički viestnik* koje izlazi i danas.[6,7,8]

Prva godišnja, izborna skupština *Sbora liečnikah kraljevinah Hrvatske i Slavonije* održana je u Zagrebu 3. kolovoza 1874. godine. Nazočilo joj je trideset članova, a za prvog predsjednika tada je izabran Franjo Miličić. Tijekom 1874. donesen je nacrt *Pravila Sbora* koji potpisuju Franjo Miličić kao predsjednik, Šime Švrljuga kao potpredsjednik i Josip pl. Šepić kao odbornik. Prvi su koraci učinjeni i udruga je s velikim entuzijazmom započela s radom. Nakon smrti prvog predsjednika na čelo Zbora 1877. dolazi Ante Schwarz, u čijem mandatu počinje izlaziti strukovno glasilo *Liječnički vjesnik* kojemu je Schwarz bio i prvim urednikom.[9,10] Od samih početaka svog izlaženja *Liječnički vjesnik* postaje prostor u kojemu se donose prve strukovne radnje liječnika, ali i prostor u kojemu se bilježe mjesečne, godišnje i izborne skupštine Zbora, čineći tako dokumentacijsku osnovu kolektivne memorije ovog tijela.[11] Praćenje sadržaja zborskih sjednica ukazuje na aktualnu tematiku koja je usmjerena ne samo na problematiku staleža, već i na uključivanje liječnika u medicinsku znanost i praksu te pitanja zdravstva, zdravstvenih reformi i zakonodavstva. Riječ je o bogato dokumentiranom materijalu iz kojega se uvijek iznova mogu iščitati zanimljivi podatci o povijesti i radu Zbora, kao i o dominantnoj problematici kojom se Zbor bavio u različitim vremenima. Listajući taj slojevit materijal uočile smo detalj koji nam je privukao pozornost. Naime, na Godišnjoj sjednici Sbora 1896. u sadržaju Rakovčevog govora zabilježeno je *„da se unutar Zbora razmišljalo o sastavljanju zdravstvenoga krajobraza kao eksponata za milenijsku izložbu u Budimpešti što nije ostvareno te se na izložbi kao izložbeni predmet izložio samo Liječnički vjesnik iz 1895. godine"*.[12]

Naime, u povodu 1000. obljetnice dolaska Mađara u Karpatsku dolinu, mađarski službeni krugovi u 1896. godini organiziraju Milenijsku izložbu u Budimpešti. Njezin je cilj bio prikazati rezultate gospodarskog i kulturnog razvoja Ugarske u posljednja tri desetljeća nakon utemeljenja Austro-Ugarske Monarhije.[13] U svrhu pripremanja hrvatskoga izložbenog paviljona Zemaljski izvršni izložbeni odbor po raznim je kulturnim ustanovama tražio dragocjene predmete koji bi u najboljem svjetlu prikazali Hrvate pred očima sveukupne javnosti.[13] Po svemu sudeći, u tom je smislu došlo do rasprave o izradi *zdravstvenog krajobraza* (zemljovida) i na sjednici Zbora 1895. godine. Postavlja se pitanje zašto ideja rođena u okrilju Zbora nije ondje i ostvarena te kako je tekao slijed daljnjih događaja. U ovom radu pokušat ćemo odgovoriti na ta pitanja prateći nastanak i put jedne od najatraktivnijih akvizicija Hrvatskog muzeja medicine i farmacije HAZU. Pritom ćemo se služiti izvješćem o Milenijskoj izložbi u Budimpešti te kao komparativnim materijalom izvješćima o izložbama održanim u Parizu, Beču i Trstu tijekom 19. stoljeća, arhivskim izvorima, osobito dokumentacijom pohranjenom u Hrvatskome državnom arhivu, fondu Predsjedništva Zemaljske vlade i fondu fotografija izložaka i štandova Hrvatske i Slavonije s Milenijske izložbe u Budimpešti 1896., Digitalnom zbirkom Nacionalne i sveučilišne knjižnice te sekundarnom literaturom.

Zdravstvo i kultura za vrijeme banovanja Khuena Héderváryja

Početak i zamah Zbora liječnika događa se u vrijeme banovanja Khuena Héderváryja, postavljenog s ciljem obuzdavanja hrvatskoga državotvorstva i otpora mađarizaciji. Khuen je tijekom svoje dvadesetogodišnje vladavine neumoljivo provodio mjere koje su trebale dovesti do pretvaranja Hrvatske i Slavonije u ugarsku pokrajinu. Ipak, potkraj 19. stoljeća, budući da su razvojni procesi u Austro-Ugarskoj počeli djelovati i na hrvatsko gospodarstvo, došlo je do postupnog razvoja poljoprivrede, obrta i trgovine te laganog rasta industrije.[14] Osnivaju se banke, osiguravajuća društva, poljoprivredna udruženja, osnivaju se tvornice, pivovare i tkaonice, razvija se željeznica i provodi elektrifikacija. Zdravstvo, koje se kod nas počelo razvijati relativno kasno, u to vrijeme dobiva svoj zamah osnutkom niza važnih ustanova.[15] Primaljsko učilište osnovano je već ranije, 1877. godine,[16] a 1879. i zagrebačka umobolnica u Vrapču[17]. Na tadašnjem Mudroslovnom fakultetu 1892. utemeljen je Botaničko-fiziološki institut pod vodstvom prof. Antuna Heinza, u kojemu su se obavljale sve bakteriološke pretrage za potrebe javne zdravstvene službe.[18] Kraljevski zemaljski kemijsko-analitički zavod osnovan je 1897. pod vodstvom prof. Srećka Bošnjakovića, koji je među ostalim obavljao kemijske, mikroskopske i bakteriološke pretrage vode za piće i mineralnih voda.[19] U 1890. pada i osnivanje privatnog zavoda za proizvodnju animalne limfe, tj. cjepiva protiv velikih boginja, koji je 1893. podržavljen, premješten u Zagreb kao „Kr. zemaljski zavod za proizvodnju animalnog cjepiva protiv boginjam" i preteča je kasnijega Imunološkog zavoda.[20] Godine 1882. pri Mudroslovnom je fakultetu osnovan i Farmaceutski tečaj na kojemu su, uz opće prirodoslovne predmete, glavni kolegiji bili farmaceutska kemija i farmakognozija.[21] Tijekom 1896. godine Jakob Hlavka otvorio je radionicu koja je poslije prerasla u prvu hrvatsku tvornicu kirurških instrumenata, ortopedskih pomagala i zavojnog materijala.[22] Donesena su dva zdravstvena zakona 1874. i 1894. godine. Stagnira međutim osnutak Medicinskog fakulteta, jer je ban Khuen Héderváry smatrao da u Trojednoj Kraljevini postoji prevelik broj liječnika pa da uređenje takvog fakulteta nije prioritet.[23]

Unatoč protuhrvatskoj politici, za Khuenove je vladavine došlo i do znatnoga gospodarskoga i prosvjetno-kulturnoga napretka. Razvojem urbanih sredina, osobito Zagreba, razvija se masovna i popularna kul-

tura. Putem masovnih spektakla kao što su proslave i manifestacije postupno će se razvijati određena kolektivna svijest o pripadnosti i povezanosti.[23] S druge strane, u ugarskom se dijelu Monarhije kulturna politika koristi kao dio procesa *mađarizacije s aspiracijom da se mađarska politička nacija stvori uz pomoć jezične i kulturne asimilacije.*[23] To dovodi do daljnjih političkih zaoštravanja i suprotstavljanja; dovoljno je prisjetiti se spaljivanja mađarske zastave 6. listopada 1895. kao izraza studentskog bunta protiv mađarizacije i diktatorske politike Khuena Héderváryja u Hrvatskoj, prigodom otvaranja Hrvatskoga narodnog kazališta u Zagrebu. Sličan otpor pružao se sudjelovanju Hrvata na Milenijskoj izložbi u Budimpešti 1896., što izrasta u žestoko raspravljano političko pitanje.[24] O tome se raspravljalo i u Hrvatskom saboru, u kojemu je provladina većina ipak izglasala 100.000 forinti za troškove hrvatskog sudjelovanja na izložbi.

Između Zbora liječnika i Zemaljske vlade: izvedba *Zdravstvenog krajobraza Kraljevinah Hrvatske i Slavonije*

Tijekom 19. stoljeća slika o narodima, njihovim značajkama i karakteru stvarala se između ostalog i putem vrlo popularnih gospodarskih izložbi. Jačanjem nacionalne svijesti i pojedine europske zemlje redovito se predstavljaju svojim postignućima na velikim izložbenim smotrama. Izložbe postaju efektnim manifestacijama vizualizacije svekolikog napretka, ali i mjestima na kojima se isprepliće politička, društvena i kulturna scena pojedinih zemalja s njihovim industrijskim i gospodarskim postignućima. To je vidljivo i kada je riječ o sudjelovanju Hrvata na ovim manifestacijama, o čemu piše i tajnik Trgovačko-obrtničke komore Milan Krešić u svom izvješću s pariške Svjetske izložbe 1878.: *Tko je vidio izložke Hrvatske na parižkoj izložbi god. 1867., a zatim opet na bečkoj 1873., čudom će se načuditi, da je ova kraljevina tako slabo zastupana kod ove svjetske izložbe. Razlozi se tomu nenalaze toliko u nazadku industrije hrvatske, koliko je tu odlučio politički momenat, koj je vodio ugarsko povjerenstvo i koj je bio kamen smutnje medju hrvatskim i ugarskim povjerenstvom. Hrvatska je bila voljna staviti se u svetčanije ruho, nu biljeg magjarstva, kojeg bi imala nositi na ovoj izložbi, nije se dakako slagao sa dostojanstvom samosviestnoga naroda.*[25] S druge strane, Krešić smatra kako bi ipak Hrvatska kao kraljevina trebala pokazati svoje gospodarske i kulturne domete te zaključuje: *U buduće valja reći, toliko spada po zajedničkom ključu Hrvatskoj, to joj dajte, a mi ćemo si po našoj volji hrvatski odjel urediti. Nećemo li mi voditi takvu muževnu rieč, nenadajmo se uvaženju od strane drugih državah.*[25] Možemo pretpostaviti stoga da je prijedlog izrade zdravstvenog krajobraza u izvedbi Zbora liječnika mogao poslužiti kao dobar argument aktualne situacije i postignuća Zbora po pitanju razvoja zdravstva. S druge strane, razvoj zdravstva snažno je ukazivao na potencijal samostalnog funkcioniranja Hrvatske i jačajuću ulogu Zbora. Ne čudi stoga jednoglasna odluka donesena na sjednici Zbora liječnika održanoj 28. siječnja 1895., na kojoj tadašnji predsjednik Ladislav Rakovac predlaže: *da glavna skupština prihvati predlog, da sbor sudjeluje u Budimpešti kod milenijske izložbe god. 1896., da se sastavi zdravstveni krajobraz Hrvatske i Slavonije prema stanju od 31. prosinca 1895., a da se deputacijom zamoli preuzvišeni gospodin ban, da se troškovi oko te karte namaknu iz dotacije za izložbu. Skupština primi ovaj predlog jednoglasno.*[26]

Izložbe naime postaju popularnim događanjima koja doprinose percepciji kulture naroda u javnosti. Kraljevina Hrvatska i Slavonija sudjelovala je na više takvih izložbi, primjerice na pariškim izložbama održanim 1867., 1878. i 1889., na Svjetskoj izložbi održanoj u Beču 1873., tršćanskoj 1882., Zemaljskoj izložbi u Budimpešti 1885. te bečkoj održanoj 1894. godine.

Zdravstvene teme bile su zastupljene već na prethodnoj *Zemaljskoj izložbi* koja je održana 1885. u Budimpešti, na kojoj su kraljevine Hrvatska i Slavonija sudjelovale inicijativom Izidora Kršnjavija i *Društva umjetnosti* usprkos protivljenju zagrebačke Trgovačke komore, Strossmayera i Račkoga.[27] Prema Bolléovim nacrtima za izložbu je izgrađen paviljon. Milovan Zoričić priredio je opširno izvješće u kojemu na popisu izložbenih skupina navodi: *XXVIII. skupina: zdravstvo*.[28] Kršnjavi je sudjelovanjem na budimpeštanskoj izložbi 1885. nastojao pokazati uspjehe Obrtne škole, koja je ondje bila reprezentativno zastupljena. Za tu je izložbu Kraljevska zemaljska vlada izradila *Školovid Hrvatske i Slavonije*, prvi te vrste u nas (autor je prof. dr. Köröskeny), dug 3,5 m i širok 2 m, na kojemu je grafički prikazano stanje hrvatskoga školstva krajem 1884./5. godine. Izrada školovida postat će tradicija na predstavljanjima školstva Hrvatske i Slavonije na međunarodnim izložbama[27], što je bilo važno zbog uloge školstva u izgradnji hrvatske kulture i nacionalnog identiteta.

Nema sumnje da je, uz školstvo, zdravstvo moglo biti dobar argument vladajućima za reprezentaciju na Milenijskoj izložbi pa možemo pretpostaviti da upravo stoga dolazi i do preokreta vezanog uz izvedbu zdravstvenog krajobraza. Naime, u zapisniku Glavne skupštine Zbora održane 1896. proizlazi: *Glede milenijske izložbe u Budimpešti zamolio je odbor od centralnoga zemaljskoga odbora podporu, da uzmogne učiniti predradnje, da se može sastaviti krajobraz kraljevina Hrvatske i Slavonije sa zdravstvenoga gledišta prema stanju od 31. prosinca 1895. Nu pošto od centralnoga odbora u tom predmetu našemu odboru nije došlo nikakovo riešenje to je odbor morao svoju namisao napustiti, ter je prijavio početkom ovoga mjeseca kao izložbeni predmet samo svoju publikaciju „Liečnički viestnik" od g. 1895.*[29]

Dakle, Zbor napušta realizaciju tog projekta, budući da nije dobio sredstva za izradu krajobraza; projekt je

ipak realiziran, ali ne pod izvođačkom palicom Hrvatskoga liječničkog zbora, nego kao eksponat Zdravstvenog odsjeka kr. zemaljske vlade.

Zdravstveni krajobraz kao eksponat Milenijske izložbe u Budimpešti

Odluka o sudjelovanju Hrvata na Milenijskoj izložbi imala je prije svega političku konotaciju oko koje se intenzivno raspravlja u tisku i javnosti. Oporbene stranke žestoko se suprotstavljaju hrvatskom sudjelovanju, no konačna pozitivna odluka donesena je u Hrvatskom saboru. S obzirom na sastav Sabora ishod nije bio dvojben, te je provladina većina na kraju izglasala 100.000 forinti za troškove hrvatskog sudjelovanja na izložbi.[30] Naredbom bana od 1. prosinca 1894. osnovan je *Zemaljski izložbeni odbor kraljevinah Hrvatske i Slavonije za sudjelovanje na tisućgodišnjoj zemaljskoj izložbi kraljevine Ugarske u Budimpešti godine 1896.*[31] U radu tog odbora sudjelovao je Ladislav Rakovac kao predstavnik Zbora liječnika kraljevina Hrvatske i Slavonije.[32] Vlada je neosporno odlučila da će i zdravstveni krajobraz izraditi o svom trošku i istaknuti na eksponatu svoje autorsko pravo.

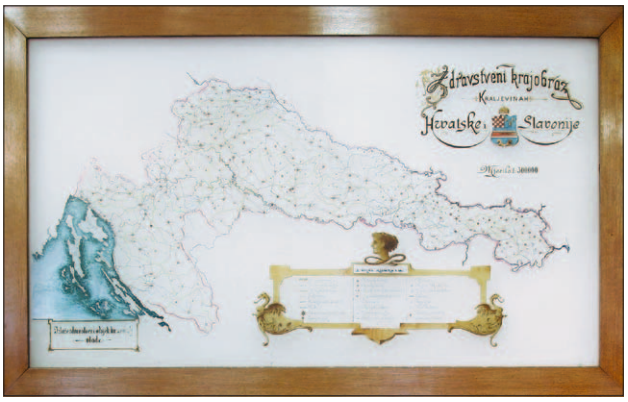
Prema odluci vlade trebalo je prirediti četiri paviljona za izložbu hrvatskih umjetničkih, povijesnih, poljodjelskih, šumarskih te industrijskih proizvoda, kućnog obrta i prosvjete. Prvi put su prikazani eksponati iz Hrvatske u svim granama uljudbe. *Zdravstveni krajobraz* izrađen za potrebu Milenijske izložbe zemljovid je koji prikazuje zdravstvo na području Hrvatske i Slavonije u granicama iz posljednjeg desetljeća 19. stoljeća. Naslikan je na staklu i postavljen u okvir te pričvršćen na policu koja služi kao postament za izložak. (slika 1) Okvir i polica izrađeni su od hrastovine. Staklena ploča s naslikanim zemljovidom ima dimenzije 116 x 190 cm, a ukupne dimenzije eksponata su 135 x 216 x 42 cm. U gornjem desnom uglu zemljovida krasopisom je napisan naslov: *Zdravstveni krajobraz Kraljevinah Hrvatske i Slavonije / Mjerilo 1:300.000*. U naslikanom dekorativnom okviru dolje desno nalazi se legenda naslovljena *Tumač znakova* u kojoj se navode prikazani sadržaji: *Zemaljske medje, Županijske medje, Kotarske medje, Željeznice, Vode, Zdravstveni odsjek, Županijski fizik, Kotarski liečnik, Občinski liečnik, Uredovni kotar liečnika, Veterinari, Konjski vidari, Javna primalja, Sukromna primalja, Bolnica, Rodilište, Zavod za umobolne, Kupališta* i drugo (čitljivost je mjestimice slabija jer su pojedine riječi izblijedjele). Dakle, riječ je o prvoj tematskoj kartografskoj prezentaciji zdravstva unutar teritorija Kraljevine Hrvatske i Slavonije nakon donošenja drugoga Zdravstvenog zakona iz 1894. godine. Ova tematska karta sadrži podatak o županijskom zdravstvenom odsjeku kao savjetodavnom tijelu te županijskom fiziku nadležnom za nadzor službe na području svoje županije. U kotarevima je sličnu ulogu



Slika 1. *Zdravstveni krajobraz Kraljevinah Hrvatske i Slavonije*, Zagreb, 1896., Hrvatski muzej medicine i farmacije HAZU, inv. br. HMMF-102(1,2), slika na staklu s okvirom, postavljena na policu (foto: Goran Kos)
Figure 1 *Health Landscape of the Kingdom of Croatia and Slavonia*, Zagreb, 1896, Croatian Museum of Medicine and Pharmacy CASA, inv. no. HMMF-102(1,2), a painting on glass with a frame placed on a shelf (photo: Goran Kos)

imao kotarski liječnik, dok su gradovi imali gradskog fizika, koji uz gradski zdravstveni odsjek čini dio nadzora zdravstva grada. U gradovima je prisutna gradska primalja ili više njih, ovisno o broju stanovnika. Zabilježeni su također konjski vidari, bolnice, rodilišta i Zavod za umobolne. Najniža organizacijska jedinica u pogledu zdravstva bila je zdravstvena općina. Krajem 19. stoljeća otvaraju se i populariziraju kupališta i lječilišta, koja se često predstavljaju na izložbama pa tako i na Milenijskoj izložbi, i zasebno i u sklopu *Zdravstvenog krajobraza*.

U iscrtanom pravokutnom okviru u lijevom donjem uglu staklene ploče *Zdravstvenog krajobraza* nalazimo natpis: *Izlaže zdravstveni odsjek kr. zemaljske vlade*, podatak koji se kasnije pokazao važnim pri utvrđivanju podrijetla eksponata. (slika 2) Dosadašnjim istraživanjem u dostupnim izvorima nije utvrđen podatak o autoru kartografskog nacrta niti o likovno-tehničkom autorstvu *Zdravstvenog krajobraza*, ali se pokazalo da su slične tematske karte u to vrijeme bile vrlo široko zastupljene u Hrvatskoj za razna područja djelatnosti, ne samo u školstvu, kao što smo već navele, nego i u poljoprivredi[33], građevinarstvu[34], šumarstvu (*šumovid* na Milenijskoj izložbi)[35], vinarstvu[36], a Bjelovarsko-križevačka županija za Milenijsku izložbu predlaže reljefnu kartu s obzirom na kulturno tlo i cestovnu mrežu.[37] U hrvatskoj kartografskoj terminologiji 19. stoljeća za zemljopisnu kartu koristili su se termini „krajobraz“ i „zemljovid“, ali se „krajobraz“ od početka 20. stoljeća nije više upotrebljavao u tom značenju, nego u značenju „krajolik“, „pejzaž“, a krajem 90-ih godina 20. stoljeća počinje se koristiti u novom



Slika 2. *Zdravstveni krajobraz Kraljevinah Hrvatske i Slavonije*, Zagreb, 1896., Hrvatski muzej medicine i farmacije HAZU, inv. br. HMMF-102(1) (foto: Goran Kos)
Figure 2 *Health Landscape of the Kingdom of Croatia and Slavonia*, Zagreb, 1896, Croatian Museum of Medicine and Pharmacy CASA, inv. no. HMMF-102(1) (photo: Goran Kos)

značenju. Krajobraz se prema definiciji Europske konvencije o krajobrazima predstavlja kao *određeno područje, viđeno ljudskim okom, čija je narav rezultat međusobnog djelovanja prirodnih i/ili ljudskih čimbenika*.[38] Karte u koje se unose rezultati istraživanja o pojavama i stanjima u prostoru i iz kojih se dobivaju nove spoznaje stare su kao i karte uopće, s time da su takve karte od 1879. godine nazivane primijenjenim kartama, a tek od 1934. godine nadalje koristi se pojam tematske karte.[39] Ono po čemu se karta zdravstva izrađena za Milenijsku izložbu u Budimpešti razlikuje od svih ostalih karata na izložbama tog vremena jest materijal i tehnika izrade – niti jedan zemljovid osim ovoga nije bio naslikan na staklu. Najčešće su to bili grafički prikazi otisnuti na papiru, dok je primjerice *Školovid Hrvatske i Slavonije* (iz tzv. *Pariške sobe* sa Svjetske izložbe u Parizu 1900.) izrađen tehnikom crteža tušem i akvarelom na kartonu.[40]

Uz opisani *Zdravstveni krajobraz*, zdravstvo je na Milenijskoj izložbi bilo zastupljeno s trideset i pet izložaka i to: zdravstvena uprava i javne bolnice sa sedam izložaka, kupališta, lječilišta i rudne vode sa šesnaest izložaka, turizam i zavod za potporu bolesnika jednim izloškom, ljekarništvo s devet izložaka i književni rad s jednim izloškom. Taj jedan izložak koji je svrstan pod segment „književni rad" bio je upravo *Liječnički vjesnik* iz 1895. godine. Činjenica da Zbor liječnika izlaže *Liječnički vjesnik* iz 1895. pokazuje koliko je ovo glasilo bilo važno u reprezentaciji aktivnosti Zbora, ali i zato što izlazi na hrvatskom jeziku. Ovo potkrjepljujemo i podatkom da je u to vrijeme glavni i odgovorni urednik *Liječničkoga vjesnika* bio Antun Lobmayer.[11] Ovaj svestrani liječnik imao je i sam iskustvo izlaganja na izložbama, primjerice onoj budimpeštanskoj (1885.) na kojoj je izložio svoj primaljski udžbenik, nekoliko svojih znanstveno-popularnih djela te zdravstveno izvješće o djelovanju kraljevskog primaljskog učilišta u Zagrebu za razdoblje od 1877. do 1884. godine.[28] Iz Izvješća *Zemaljskog eksekutivnog izložbenog odbora* o pripremama za Milenijsku izložbu, podnesenog skupnoj sjednici od 23. ožujka 1896., saznajemo da je zdravstvo bilo predstavljeno u Paviljonu industrije, u pokrajnjoj galeriji desnoga trijema.[40]

Na izložbi, koja je trajala od 1. svibnja do 15. listopada 1896., sudjelovao je Zdravstveni odsjek kralj. zemaljske vlade sa zdravstvenim krajobrazom obiju kraljevina, zatim Zavod za umobolne u Stenjevcu s modelom zavoda, Cjepilišni zavod s voštanim preparatima, a bolnice u Osijeku, Pakracu, Sisku i Petrinji s bolničkim modelima i nacrtima. Kupališta, lječilišta i rudne vode bili su zastupljeni dioramama, slikama, fotografijama, vodama u staklenkama i brošurama. Turizam je zastupalo svojim publikacijama Hrvatsko planinsko društvo u Zagrebu; neke ljekarne iz Zagreba i pokrajinske ljekarne izložile su svoje pripravke, praške, antiseptičke vode za zube i drugo.[41]

Krešić u izvješću o izložbi navodi: *Koji se je od posjetitelja hrvatskih paviljona dublje i trajnije zamislio u vidjeno, mogao je ponijeti kraj čuvstva štovanja i uvjerenje, da taj narod posjeduje sva svojstva, nužna, da se uzdrži u gospodarstvenoj samostalnosti i da bude plodonosan član u velikoj obitelji europskih naroda.*[41]

Rasprava

Kao što je već i navedeno, *Zdravstveni krajobraz kraljevinah Hrvatske i Slavonije* danas se nalazi u Hrvatskome muzeju medicine i farmacije osnovanom 2014. godine u sastavu Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti.[42] Ovamo je dospio iz Odsjeka za povijest medicinskih znanosti HAZU u kojemu se čuvao od kasnih 1960-ih. U inventarnoj knjizi Odsjeka nije zabilježeno gdje se prije toga nalazio niti tko ga je darovao. Ostala je također nerazjašnjena likovno-tehnička izvedba samog krajobraza. Prema ekspertizi Vanje Brdar Mustapić, nacrte za namještaj i ostalu opremu interijera hrvatskih paviljona na Milenijskoj izložbi većinom je izradio Herman Bollé, kao i na drugim izložbama toga profila od 1880-ih do početka 20. stoljeća, a ujedno je i uredio cjelinu umjetničkog obrta.[43] Namještaj za postav izložbe izrađivali su nastavnici i učenici Obrtne škole. Premda su sačuvane fotografije pojedinih hrvatskih izložbenih cjelina, *Zdravstveni krajobraz* nažalost na njima nije prikazan. Stoga se ne može pouzdano utvrditi kako je bio izložen niti tko je zemljovid kraljevina Hrvatske i Slavonije s elementima zdravstva oslikao na staklu. Valja pretpostaviti da je osobita pozornost u izradi krajobraza vezana uz nakanu vlade da zdravstvo prikaže u svjetlu novog *Zakona o uredjenju zdravstvene službe u kraljevinah Hrvatskoj i Slavoniji* donesenog 24. siječnja 1894. Njime je javna zdravstve-

na služba proširena i na općine, čime su u opsegu njihova teritorijalnog djelokruga određene županijska oblast, kotarska oblast, gradsko poglavarstvo te zdravstvena općina. Pritom je svaka oblast imala svoja stručna tijela. Prema arhivskim dokumentima vezanima za Milenijsku izložbu, proizlazi da je nakon otvorenja izložbe sastavljena *porota za prosuđivanje izložaka na izložbenom odjelu kraljevina Hrvatske i Slavonije*, u koju su kao *porota* (recenzenti) za skupinu *IV. a) Zdravstvo* imenovani: dr. Emil Nemičić, gradski fizik u Karlovcu; dr. Milan Amruš, *sukromni* (privatni) liječnik u Zagrebu; dr. Gjuro Ivković, liječnik u Zagrebu, te kao zamjenik dr. Ivan Rogulić, kr. županijski fizik u Vukovaru.[44] Čini se, međutim, da „porotnici" za skupinu „Zdravstvo" nisu predložili nikoga za priznanje ili njihove prijedloge nije prihvatio glavni odbor.[45]

Zaključak

Rekonstrukcija povijesnih događaja temeljena je na iščitavanju pisanih tragova koji sadrže elemente za vjerodostojnu interpretaciju i analizu. Najčešće je riječ o pisanim izvorima, no katkada se radi i o sačuvanoj materijalnoj baštini. Prema muzeologu Ivi Maroeviću, *svi posredni oblici komuniciranja, poput publikacija i videozapisa, kao i drugih medija prenošenja izvan autentične ili artificijelne sredine u kojoj predmeti ili cjeline baštine žive, blijede pred doživljajem stvarnosti baštine, bila ona u vlastitom prostornom ambijentu, bila pak prenesena u neku od institucija u kojoj se čuva i interpretira. Gotovo taktilni osjet predmeta neke neodređene prošlosti u prostoru i svijest da s njime neposredno komuniciramo, nezamjenjiv su doživljaj.*[46] Želja i nastojanje Zbora liječnika za sudjelovanjem u prezentaciji zdravstva na Milenijskoj izložbi u Budimpešti zabilježena je tek u kratkoj crtici jedne zborske sjednice i valja pretpostaviti da bi ostala nezapažena da nije sačuvan i njezin materijalni dokaz. Polazište u ovom radu bio je upravo istraživački aspekt te materijalne baštine: *Zdravstvenog krajobraza* kao raritetnog eksponata te razotkrivanje mogućnosti raščlambe koje iz takvog polazišta proizlaze. Motivi za uskraćivanje financijske potpore Zboru liječnika za izradu ovog eksponata za Milenijsku izložbu protumačeni su u ovom radu potrebom vladajućega birokratskog aparata za prisvajanjem dosega i postignuća na razini državne uprave, a kako bi se istovremeno opovrglo mišljenje da hrvatski narod *posjeduje sva svojstva, nužna, da se uzdrži u gospodarstvenoj samostalnosti i da bude plodonosan član u velikoj obitelji europskih naroda.*[41] Dio zagonetke *Zdravstvenog krajobraza* raspleten je u ovom radu upravo zahvaljujući detaljno prenošenim sadržajima skupština Zbora u *Liječničkom vjesniku*, gdje je zabilježena inicijalna zamisao njegove izrade. Ovim člankom rasvijetljen je širi kulturni kontekst izrade ovoga raritetnog eksponata te je zaokružena pozadinska priča namijenjena upravo stranicama *Liječničkoga vjesnika*, odakle je i krenula. Kontinuiran rad Zbora liječnika potvrđuje se i kroz materijalnu baštinu, a razvoj zdravstva kao snažan argument nacije unutar različitih političkih režima, tvorevina i država. U tom kontinuitetu zabljesne pokoji zapis ili spomenik podsjećajući nas na prijeđeni put naših prethodnika, uporna nastojanja i rječito nasljeđe koje valja pamtiti i sačuvati.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

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

LITERATURA I ARHIVSKI IZVORI

1. *Belicza B.* Osnutak i djelatnost zagrebačkog liječničkog društva od 1845–1951. godine. Saopćenja. 1986;32:165–75.
2. *Belicza B.* Medicina i zdravstvo u hrvatskim zemljama u prvoj polovici 19. stoljeća. U: Stančić N, ur. Hrvatski narodni preporod 1790.–1848. Hrvatska u vrijeme ilirskog pokreta. Zagreb: Muzej za umjetnost i obrt, Povijesni muzej Hrvatske; 1985, str. 159–61.
3. *Szabo A.* Liječnici i hrvatske središnje preporodne ustanove u Zagrebu u razdoblju od 1835.–1848. godine. U: Audy-Kolarić Lj. Zagrebačka medicina tijekom stoljeća: zbornik. Zagreb: Matica hrvatska; 1955, str. 87–100.
4. *Szabo A.* Hrvatske središnje preporodne institucije na zagrebačkom Gradecu i njihov utjecaj na modernizaciju u razdoblju 1835.–1848. godine. U: Kampuš I, ur. Zagrebački Gradec 1242.–1850. U povodu 750. obljetnice „Zlatne Bule", Zagreb 1992. Zagreb: Grad Zagreb; 1994, str. 393–407.
5. *Glesinger L.* Medicina u Hrvatskoj od god. 1874. do danas. U: Grmek MD, Dujmušić S, ur. Iz hrvatske medicinske prošlosti. Zagreb: Zbor liječnika Hrvatske; 1954, str. 65–90.
6. *Belicza B.* U povodu stote obljetnice Zbora liječnika Hrvatske. Saopćenja. 1974;17:55–74.
7. *Belicza B, Orlić D.* Hrvatski liječnički zbor: predsjednici od 1874. do 2004. Zagreb: HLZ; 2004.
8. *Dugački V, Krznarić Ž.* Hrvatski liječnički zbor od 1874. do 2014. Zagreb: HLZ; 2014.
9. *Dugački V.* Dr Ante Schwartz – prvi urednik Liječničkog vjesnika. Liječ Vjesn. 1977;99:81.
10. *Grmek MD.* Schwarz Ante. Medicinska enciklopedija. Sv. 8. Zagreb: Leksikografski zavod; 1963, str. 645.
11. *Fatović-Ferenčić S.* Liječnički vjesnik – medicinska komunikacija i memorija struke. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor; 2022.

12. *Godišnja skupština zbora.* Liječ Vjesn. 1896;(2):50.
13. *Grković S.* Milenijska izložba u Budimpešti 1896. : Zaključni kamen prošlosti i uporište za budućnost [Internet]. Dostupno na: https://min-kulture.gov.hr/kulturna-bastina/dokumentacijske-zbirke/zbirka-fotografske-dokumentacije/galerija/milenijska-izlozba-u-budimpesti-1896/16508 [Pristupljeno 3. siječnja 2024.].
14. *Šokčević D.* Hrvati u očima Mađara, Mađari u očima Hrvata. Kako se u pogledu preko Drave mijenjala slika drugoga. Zagreb: Naklada Pavičić; 2006.
15. *Dugački V.* Proces institucionalizacije hrvatske medicine do Prvog svjetskog rata. Acta med-hist Adriat. 2009;7(1):61–70.
16. *Bunjevac H, Dugački V, Fatović-Ferenčić S.* Sto dvadeset godina škole za primalje u Zagrebu. Zagreb: Gandalf d. o. o.; 1997.
17. *Glesinger L.* Povijest psihijatrije u Hrvatskoj. U: Pećina M, Fatović-Ferenčić S, ur. Ludnica i lučbarnica. Razvoj laboratorija u psihijatrijskoj bolnici. Rasprave i građa za povijest znanosti, knjiga 12. Zagreb: HAZU; 2012, str. 18–88.
18. *Berlot J.* Razvitak mikrobiologije i imunologije u Hrvatskoj do 1923. U: Topolnik E, ur. I. simpozij o historiji mikrobiologije i imunologije u Hrvatskoj do 1923. godine. Zagreb: JAZU; 1973, str. 31–45.
19. *Fatović-Ferenčić S, Kuhar M.* Srećko Bošnjaković kao začetnik forenzičke kemije u kontekstu razvoja sudsko-medicinskog vještačenja tijekom 19. stoljeća. U: Paušek Baždar S, Ilakovac K, Kućan Ž, ur. Rasprave i građa za povijest znanosti, knjiga 16. Zagreb: HAZU; 2016, str. 95–108.
20. *Belicza B.* Od „Kraljevskog zemaljskog zavoda za proizvadjanje cjepiva proti boginjam" do Imunološkog zavoda, Zagreb 1893–1993. Zagreb: Imunološki zavod; 1993.
21. *Malnar M, Grdinić V.* Jedno stoljeće studija farmacije u Zagrebu (1882–1982). Saopćenja. 1983;29:111–32.
22. *Dugački V.* Prva hrvatska tvornica medicinskih instrumenata Jakoba Hlavke. Medicus. 2005;14:91–4.
23. *Šimetin Šegvić F.* Vlast, politika i kultura u Banskoj Hrvatskoj od 1883. do 1903. godine. Doktorski rad. Zadar: Sveučilište u Zadru; 2021.
24. *Šokčević D.* Mađarski milenij u očima hrvatske javnosti. Kolo. 2002;3 [Internet]. Dostupno na: https://www.matica.hr/kolo/288/%C2%BBU%20ogledalu,%20nejasno%C2%AB/ [Pristupljeno 3. siječnja 2024.].
25. *Krešić M.* Izvješće o parižkoj Svjetskoj izložbi godine 1878. Zagreb: Trgovačko-obrtnička komora; 1879.
26. *xxx.* Glavna skupština. Liječ Vjesn. 1895;(2):38.
27. *Rapo V.* Pariška soba: uspjesi hrvatskoga školstva na izložbama druge polovice 19. stoljeća. Zagreb: Hrvatski školski muzej; 2006.
28. *Zoričić M.* Kraljevine Hrvatska i Slavonija na Obćoj zemaljskoj izložbi u Budimpešti 1885. Zagreb: tiskom Narodnih novina; 1885.
29. *xxx.* Glavna skupština. Liječ Vjesn. 1896;(2):50.
30. *HR-HDA-78.* Zemaljska vlada. Predsjedništvo. Očitovanje računarskoga ureda kr. hrv.-slav.-dalm- zemaljske vlade. U predmetu provedbe iznosa od 100.000 for. odobrenoga izvanr. proračunom za izložbu u Budimpešti, br. 4591 od 13. prosinca 1894., kut. 483.
31. *HR-HDA-78.* Zemaljska vlada. Predsjedništvo. Naredba bana kraljevina Hrvatske, Slavonije i Dalmacije predsj. glede sudjelovanja kraljevina Hrvatske i Slavonije na tisućgodišnjoj zemaljskoj izložbi kraljevine Ugarske u Budimpešti godine 1896., br. 4325 od 1. prosinca 1894., kut. 483.
32. *HR-HDA-78.* Zemaljska vlada. Predsjedništvo. Popis članova zemaljskog izložbenog odbora izabranih po pojedinim na sudjelovanje pozvanim korporacijama, br. 4411 od 3. prosinca 1894., kut. 483.
33. *HR-HDA-78.* Zemaljska vlada. Predsjedništvo. Dopis Visokoj kr. zemaljskoj vladi, odjelu za unutarnje poslove od upravljajućeg odbora hrvat. slavon. gospodarskog društva, br. 3094 od 9. rujna 1895., kut. 484.
34. *HR-HDA-78.* Zemaljska vlada. Predsjedništvo. Sudjelovanje gradjevnoga vladina odsjeka na izložbi tisućugodišnjici u Budimpešti god. 1896., br. 2224 od 30. svibnja 1895., kut. 484.
35. *HR-HDA-78.* Zemaljska vlada. Predsjedništvo. Ferdo Zikmundowsky, kr. odsječni savjetnik i zemalj. šumarski izvjestitelj podastire predlog u izložbenom predmetu Visokom predjedničtvu kr. hrv. slav. dalm. Zemaljske vlade u Zagrebu, br. 4960 od 28. listopada 1895., kut. 484.
36. *Devidé JF.* Pregled vinstva u Hèrvatskoj, Slavoniji i vojničkoj Krajini. Zagreb: Tiskom Drag. Albrechta; [ca 1870.]. U: Zbirka zemljovida i atlasa NSK. Karte i planovi 19. stoljeća Dostupno na: https://digitalna.nsk.hr/?pr=i&id=657058 [Pristupljeno 3. siječnja 2024.].
37. *HR-HDA-78.* Zemaljska vlada. Predsjedništvo. Vel. župan županije belovarsko-križevačke moli, da se dozvoli sastaviti reliefna charta županije belov.-križev. obzirom na kulturno tlo i cestovnu mrežu, br. 1902 od 4. svibnja 1895., kut. 484.
38. *Marić M, Grgurević O.* Krajobraz – suvremena europska kretanja, slovenski model i iskustva, stanje u Hrvatskoj. Prostor. 15[2007];(2[34]):273-81.
39. *Frangeš S.* Definicija i podjela karata. Planinarski portal [Internet]. Dostupno na: https://www.planinarski-portal.org/static/web_app/tekstovi/tematski/definicija%20i%20podjela%20karata.pdf. [Pristupljeno 12. siječnja 2024.].
40. *HR-HDA-78.* Zemaljska vlada. Predsjedništvo. Izvješće zem. eks. izložbenog odbora o pripremah za izložbu, podnešeno skupnoj sjednici od 23. ožujka 1896., br. 1687, kut. 484.
41. *Krešić M.* Izvješće o Milenijskoj izložbi Kraljevine Ugarske i kod te prigode sudjelujuće Bosne i Hercegovine te kraljevina Hrvatske i Slavonije: god. 1896. Zagreb: Tisak Dioničke tiskare; 1897.
42. *Brkić Midžić S.* A new museum within the Croatian Academy of Sciences and Arts and the first of its kind in Croatia: The Croatian Museum of Medicine and Pharmacy. Acta Med-Hist Adriat. 2016;14(2):201–10.
43. *Brdar Mustapić V.* Namještaj hrvatskih proizvođača na Milenijskoj izložbi u Budimpešti 1896. Radovi Instituta za povijest umjetnosti [Internet]. 2014;(38):195–207. Dostupno na: https://hrcak.srce.hr/165772 [Pristupljeno 12. siječnja 2024.].
44. *HR-HDA-78.* Zemaljska vlada. Predsjedništvo. Predlog glede članova za izložbenu porotu, br. 2430 od 28. svibnja 1896., kut. 484.
45. *HR-HDA-78.* Zemaljska vlada. Predsjedništvo. Rješenje Njegovog c. kr. Veličanstva o priznanjima za osobite zasluge stečene oko tisućgodišnje zemaljske izložbe, br. 118 od 19. prosinca 1896., kut. 485.
46. *Maroević I.* Uvod u muzeologiju. Zagreb: Zavod za informacijske studije Odsjeka za informacijske znanosti, Filozofski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1993.

Liječ Vjesn 2024;146:321
https://doi.org/10.26800/LV-146-7-8-10

Pismo uredniku | Letter to the Editor

Veteranski centri u Republici Hrvatskoj

Veterans centers in the Republic of Croatia

Anko Antabak[1]✉

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

Poštovani gospodine uredniče,

Pišem Vam ovaj tekst kao hrvatski branitelj, ratni kirurg, a sada i član Stručnog povjerenstva za korisnike smještaja u Veteranskom centru, u namjeri izvještavanja čitatelja *Liječničkog vjesnika*, osobito specijalista obiteljske medicine. Suvremenici smo EU projekta *Uspostava veteranskih centara u Republici Hrvatskoj.*[1] To je javna ustanova koja u mnogim aspektima aktivno provodi potporu hrvatskim braniteljima iz Domovinskog rata i njihovim obiteljima, kroz programe smještaja ili boravka. U veteranskim centrima korisnicima su na raspolaganju multidisciplinarni timovi koje čine liječnik, psiholog, socijalni radnik, fizioterapeut, kineziolog, radni terapeut, medicinske sestre/tehničari, njegovateljice i administrativno osoblje. Aktivnosti su uglavnom vezane uz očuvanje i poboljšanje mentalnog i tjelesnog stanja, ali obuhvaćaju i socijalne, ekonomske, pravne i druge aspekte poboljšanja životnih navika i zdravlja hrvatskih branitelja i članova njihovih obitelji. U postupku ostvarenja prava na korištenje usluga sudjeluju i liječnici obiteljske medicine. Uz zamolbu i medicinsku dokumentaciju, budući korisnik treba priložiti POTVRDU o zdravstvenom stanju (liječnika obiteljske medicine). Temeljem priložene dokumentacije, a prema Pravilniku o uvjetima ostvarenja prava na korištenje usluga Veteranskog centra, procjenjuje se postoje li medicinske zapreke za korištenje usluga Veteranskog centra.[2] Referiram, a nakon pregleda više tisuća takvih potvrda, kako se u njima često uz glavne dijagnoze navodi „stanje iza infarkta srca, cerebrovaskularnog inzulta, kemoterapije, operacije…“, a realitetno stanje kod izdavanja te potvrde nije navedeno (nepokretan, samostalno pokretan, pokretan uz oslonac, nije samostalan, potrebita njega i pomoć druge osobe...). Za bolesnike sa psihičkim poremećajima od neprocjenjive je koristi znati u kakvom su psihičkom stanju, kontroliraju li se redovito, uzimaju li redovito terapiju, ako je ovisnik, apstinira li, uzima li supstitucijsku terapiju… Kada uz POTVRDU o zdravstvenom stanju i dalje nije jasno zdravstveno stanje, traži se nadopuna medicinske dokumentacije novim nalazom, što pored ostaloga suvišno prolongira postupak i opterećuje zdravstveni sustav. Na godišnjoj razini bilježi se značajan porast interesa novih korisnika za smještaj i boravak u veteranskim centrima. Iznimno je zadovoljstvo onih koji su već prošli program, velika većina njih ponavlja zamolbe za nove termine. Realno je očekivati kako će u kratkom vremenu svi liječnici obiteljske medicine, prije ili poslije, biti pred izazovom pisanja POTVRDE o zdravstvenom stanju, a za potrebe korištenje usluga u veteranskim centrima.

Zagreb, 19. kolovoza 2024.

LITERATURA

1. Uspostava veteranskih centara u Republici Hrvatskoj – faza 2. https://eufondovi.gov.hr/uspostava-veteranskih-centara-u-republici-hrvatskoj-faza-2/
2. Pravilnik o uvjetima i načinu ostvarivanja prava na korištenje usluga Veteranskog centra. https://veteranskicentar.hr/wp-content/uploads/2023/11/pravilnik-o-uvjetima-i-nacinu-koristenja-usluga-veteranskog-centra-rujan-2023.-2.pdf

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Anko Antabak, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-6139-7799
Stručno povjerenstvo za korisnike smještaja u Veteranskom centru; Javna ustanova Veteranski centar, Park Stara Trešnjevka 4, 10000 Zagreb; e-pošta: aantabak@kbc.zagreb.hr

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

dinamico®
(sildenafil)

VIRTUOZ U KREVETU

www.sdinami.com



PLIVA | teva

NAPOMENA: Upućujemo zdravstvene radnike na posljednji cjelokupni sažetak opisa svojstava lijeka te uputu o lijeku Dinamico® koji je dostupan na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (www.halmed.hr). **Način izdavanja:** na recept, u ljekarni. **Datum sastavljanja:** lipanj 2024. URO-HR-00103

PLIVA HRVATSKA d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25, 1000 Zagreb, Hrvatska; Tel.: + 385 1 37 20 000 **www.pliva.hr, www.plivamed.net**

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

TADALAFIL PLIVA



Vrijeme više nije bitno.

PLIVA | teva

Literatura: Sažetak opisa svojstava lijeka za Tadalafil PLIVA odobren 3.11.2020.

NAPOMENA: Upućujemo zdravstvene radnike na posljednje cjelokupni sažetak opisa svojstava lijeka te uputu o lijeku Tadalafil PLIVA koji su dostupni na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (www.halmed.hr). **Način izdavanja:** na recept, u ljekarni. **Datum sastavljanja:** travanj 2024. TDPL-HR-00023

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

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Urotrim®DUO

SOLIFENACIN + TAMSULOZIN



PLIVA | teva

NAPOMENA: Upućujemo zdravstvene radnike na posljednji cjelokupni sažetak opisa svojstava lijeka te uputu o lijeku Urotrim®Duo koji su dostupni na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (www.halmed.hr). **Način izdavanja:** na recept, u ljekarni. **Datum sastavljanja:** travanj, 2024. URO-HR-00104

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

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

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

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

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

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Referenca: Posljednji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka Rybelsus®.

RYBELSUS®
semaglutid tablete

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

novo nordisk®

RYBELSUS®
semaglutid tablete

PRVI I JEDINI ORALNI AGONIST GLP-1 RECEPTORA

Za odrasle osobe sa šećernom bolešću tipa 2



Skraćeni sažetak opisa svojstava lijeka

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

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

RYBELSUS®
semaglutid tablete

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

novo nordisk®