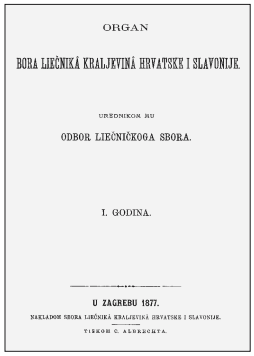
LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.

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


ORGAN

BORA LIEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.

UREDNIKOM BIJU

ODBOR LIEČNIČKOGA SBORA.

I. GODINA.

U ZAGREBU 1877.

NAKLADOM SBORA LIEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.

TISKOM C. ALBRECHTA.

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

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

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

SAVJET

Predsjednik
Mladen Belicza

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

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

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

Zagreb, 2023.

Opis

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

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

Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, na IBAN HR7423600001101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 30 eura; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 15 eura. Pretplata za *Liječnički vjesnik* je 42 eura (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u *Liječničkom vjesniku*; autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 27 eura + PDV.

Tiskano u Hrvatskoj

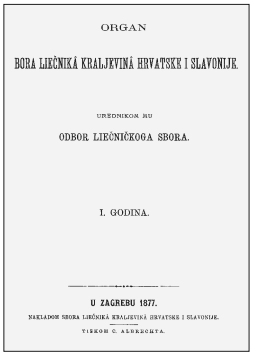
Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor.
Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 međunarodna licenca. Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju djela i dijele ih s drugima dokle god ističu vaše autorstvo, ali ih ni na koji način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

LIJEČNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

Founded 1877

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


ORGAN

BORA LIEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.

UREDNIKOM RU

ODBOR LIEČNIČKOGA SBORA.

I. GODINA.

U ZAGREBU 1877.

NAKLADOM SBORA LIEČNIČKA KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.

TISKOM C. ALBRECHTA.

UDK 61(061.231)=862=20

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

Liječnički vjesnik printed edition ISSN 0024-3477

Liječnički vjesnik online edition ISSN 1894-2177

Founder and Publisher
CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ

Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ

Secretary of the Editorial Board
Željko Ferenčić

Secretary of the Editorial Office
Draženka Kontek

Croatian Language Revision
Silvija Brkić Midžić

English Language Revision
Mirjana Marečić

Descriptors
Anamarija Laboš

Front Page
KONTRAST

Technical Board
Goran Vlahović

Typesetting
"Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Croatia

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

Web page
Alen Babacanli

Edition
1000 copies

ADVISORY BOARD

President
Mladen Belicza

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

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

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

Zagreb 2023

Description

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

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

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

Printed in Croatia

Author's. Published by: Croatian Medical Association.

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

SADRŽAJ / CONTENT

IZVORNI RADOVI | *ORIGINAL ARTICLES*

Renata Kelemenić-Dražin, Anuška Budisavljević

Korištenje testova sekvenciranja sljedeće generacije u rutinskoj onkološkoj praksi u Hrvatskoj: rezultati nacionalno reprezentativnog istraživanja onkologa
Using Next Generation Sequencing (NGS) tests in routine oncology practice in Croatia: Results of a nationally representative survey of oncologists 281

Sergej Mihajlovič Marasanov, Helena Ljulj, Hrvoje Barić

Preoperativna volumetrijska analiza povezana je s većom učinkovitosti stereotaktičke evakuacije cističnih moždanih lezija i apscesa: retrospektivna usporedba s nevolumetrijskom evakuacijom u jednom centru
Preoperative volumetry analysis is associated with higher rates of stereotactic evacuation of cystic brain lesions or abscess: A retrospective comparison with non-volumetry evacuation in a single center 287

Anko Antabak, Mario Koporčić, Dino Papeš, Stanko Ćavar, Miran Pasini, Krešimir Bulić, Tomislav Luetić, Ivan Jelčić

Kriptorhizam u djece
Undescended testes in children 291

PREGLEDI | *REVIEWS*

Matea Stiperski Matoc, Katarina Doko, Jan Aksentijević, Dubravka Bobek

Suvremeni pristup rehabilitaciji oboljelih od Parkinsonove bolesti
Modern approach to the rehabilitation of patients with Parkinson's disease 297

Nina Vrsaljko, Klaudija Višković, Adriana Vince

Dugi COVID ili postakutne posljedice COVID-19
Long COVID or postacute COVID-19 sequelae 307

PRIKAZ SLUČAJA | *CASE REPORT*

Ozren Vrdoljak, Dražen Tufeković, Javor Vrdoljak, Mislav Čimić

Habitualna stražnja luksacija kuka
Habitual posterior dislocation of the HIP 321

ZDRAVSTVENA ZAŠTITA | *HEALTH CARE*

Morana Tomljenović, Danijela Lakošeljac, Sandra Dominik

Bjesnoća i postekspozicijska antirabična profilaksa
u Primorsko-goranskoj županiji od 1986. do 2021. godine
Rabies and rabies postexposure prophylaxis
in the Primorje-Gorski Kotar County from 1986 to 2021 325

PISMO UREDNIKU | *LETTER TO THE EDITOR*

Ivan Kovačić, Marijan Kovačić

Rekonstrukcija potpunog defekta donje usne udruženog s defektom brade
Reconstruction of a complete lower lip defect combined with a chin defect 332

VIJEST | *NEWS* 286, 320, 324, 334, 338

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



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 članka. Šalje se na adresu: *Liječnički vjesnik*, Uredništvo, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb ili elektroničkom poštom na: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr

PRIPREMA RADA / RUKOPISA

Rukopis mora imati ovaj sadržaj:

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

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

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

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.

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.

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 Urednički 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:

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 urednički odbor te ih potom šalje najmanje dvojici recenzenata anonimno. Svaki upućeni rad dobiva svoj broj i oznaku (ID), a autori će biti obaviješteni o primju 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 urednički 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

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

Citing references – examples:

Journal article
Golubić D, Rapić D, Breitenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozi [Some clinical, diagnostic and therapeutic observations on human trichinellosis]. Lijec Vjesn. 1985;107:11–4. Croatian.
Journal supplement
Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol. 1983;85(Suppl 2):53–60.
Books and monographs
Individual author(s)
Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row; 1974, 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.

Liječ Vjesn 2023;145:281–286
https://doi.org/10.26800/LV-145-9-10-1

Izvorni rad | Original article

Korištenje testova sekvenciranja sljedeće generacije u rutinskoj onkološkoj praksi u Hrvatskoj: rezultati nacionalno reprezentativnog istraživanja onkologa

Using Next Generation Sequencing (NGS) tests in routine oncology practice in Croatia: Results of a nationally representative survey of oncologists

Renata Kelemenić-Dražin[1]✉, Anuška Budisavljević[2]

[1] Odjel za hematologiju, onkologiju i kliničku imunologiju, Služba za interne bolesti, Opća bolnica Varaždin
[2] Odjel internističke onkologije s hematologijom, Služba za internu medicinu, Opća bolnica Pula

Deskriptori
TESTOVI SEKVENCIRANJA SLJEDEĆE GENERACIJE; TUMORI – genetika, liječenje; KLINIČKA ONKOLOGIJA – metode; HRVATSKA

SAŽETAK. *Svrha:* Svrha ove studije bila je istražiti kako onkolozi u Hrvatskoj koriste testove sekvenciranja sljedeće generacije (engl. *next generation sequencing* – NGS) za procjenu pacijenata oboljelih od raka. *Metode:* U razdoblju od 1. rujna do 2. listopada 2022. provedeno je istraživanje putem elektroničke anonimne *Google form online* ankete poslane na adrese elektroničke pošte onkologa iz baze podataka Hrvatskog društva za internističku onkologiju (N=120, stopa suradnje 62%). Cilj istraživanja bio je utvrditi koliko često koristimo NGS-testove u onkološkoj praksi u Hrvatskoj, u kojim indikacijama i za koju svrhu, imamo li problema s interpretacijom rezultata NGS-a te utječu li rezultati NGS-a na našu odluku o liječenju bolesnika. Zanimalo nas je i koliko smo zadovoljni uvjetima molekularnog testiranja u Hrvatskoj te koji su trenutačno najveći izazovi molekularnog testiranja u Hrvatskoj iz perspektive onkologa. *Rezultati:* Većina onkologa izjavila je da koriste NGS-testove u svojoj kliničkoj praksi (25% često, 60% ponekad). Testiranje uglavnom koriste kod bolesnika s rijetkim tumorima i uznapredovalom refraktornom malignom bolešću (57%) te tumorima nepoznatoga primarnog sijela (50%). Najčešći su razlozi za korištenje NGS-a: osiguravanje ciljane terapije odobrene od strane osiguravatelja (75%), liječenje putem milosrdne ili primjene lijeka *off-label* (69%) ili radi utvrđivanja prihvatljivosti za klinička ispitivanja (33%). Većina ispitanika ima problema s interpretacijom rezultata NGS-a (71% ponekad, 8% često) i rezultati NGS-a utječu na odluku o liječenju kod većine onkologa (29% često, 64% ponekad). Većina ispitanika nije zadovoljna trenutnim uvjetima molekularnog testiranja u Hrvatskoj (60% djelomično zadovoljno, 32% nezadovoljno). Najveći su izazovi molekularnog testiranja sljedeći: nemogućnost liječenja sukladno rezultatima ispitivanja (81%), vrijeme potrebno za dobivanje rezultata (52%), dodatni financijski izdatci (38%) te interpretacija rezultata testa (37%). *Zaključak:* Većina onkologa u Hrvatskoj koristi NGS-testove u svojoj kliničkoj praksi i rezultati NGS-a u znatnoj mjeri utječu na odluke o liječenju. Potrebno je poboljšati uvjete molekularnih ispitivanja u Hrvatskoj i pružiti podršku pri interpretaciji rezultata NGS-a.

Descriptors
HIGH-THROUGHPUT NUCLEOTIDE SEQUENCING; NEOPLASMS – genetics, therapy; MEDICAL ONCOLOGY – methods; CROATIA

SUMMARY. *Background:* The purpose of this study was to investigate how oncologists in Croatia use NGS tests to evaluate cancer patients. *Methods:* The study was conducted in the period from September 01 to October 02, 2022 through an electronic anonymous Google form online survey sent to e-mails of oncologists from the database of the Croatian Society for Medical Oncology (N=120, cooperation rate 62%). The goal of the research was to determine how often we use NGS tests in oncology practice in Croatia, in which indications and for what purpose, do we have problems with the interpretation of NGS results and do the NGS results affect our decision to treat patients. We were also interested in the satisfaction with the conditions of molecular testing in Croatia and what are currently the biggest challenges of molecular testing in Croatia from the perspective of oncologists. *Results:* The majority of oncologists surveyed reported using NGS tests in their clinical practice (25% often, 60% sometimes). Testing is mainly indicated for patients with rare tumors and advanced refractory malignant disease (57%) and tumors of unknown primary origin (50%). The most common reasons for using NGS are: to provide insurer-approved targeted therapy (75%), treat through "compassionate" or "off-label" drug use (69%), or determine eligibility for clinical trials (33%). The majority of respondents have problems with the interpretation of NGS results (71% sometimes, 8% often), and the NGS results influence the treatment decision in most respondents (29% often, 64% sometimes). The majority of respondents are not satisfied with the current conditions of molec-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Renata Kelemenić-Dražin, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-2821-5703
Odjel za hematologiju, onkologiju i kliničku imunologiju, Služba za interne bolesti, OB Varaždin, Ivana Meštrovića 1, 42000 Varaždin; e-pošta: renata.kelemenicdrazin@optinet.hr

Primljeno 19. siječnja 2023., prihvaćeno 4. lipnja 2023.

ular testing in Croatia (60% partially satisfied, 32% dissatisfied). The biggest challenges of molecular testing are: the impossibility of treatment according to the test results (81%), the time required to obtain the results (52%), additional financial expenses (38%), and interpretation of test results (37%). *Conclusion:* The majority of oncologists in Croatia use NGS tests in their clinical practice and the results of NGS significantly influence treatment decisions. It is necessary to improve the conditions of molecular testing in Croatia and provide support when interpreting NGS results.

Zahvaljujući razvoju tehnologija sekvenciranja visoke propusnosti (engl. *high-throughput sequencing* – HTS) u posljednjem je desetljeću došlo do eksponencijalnog napretka u našoj sposobnosti sekvenciranja ljudskog genoma.[1]

Povećana pristupačnost, dostupnost i pouzdanost platformi za sekvenciranje sljedeće generacije (engl. *next generation sequencing* – NGS) omogućuje brze, pristupačne i djelotvorne informacije o molekularnom profilu tumora te tako otvara opcije molekularno vođenog liječenja (engl. *molecularly guided treatment options* – MGTOs) za svakog pacijenta ponaosob, rezultat čega je visoko personalizirano liječenje, odnosno omogućuje nam pružanje visoko personalizirane onkološke skrbi koja se naziva precizna onkologija.[2,3,4]

Unatoč trenutačnim ograničenjima i nedoumicama vezano uz korištenje molekularnih biomarkera u onkološkoj praksi broj pacijenata koji se podvrgavaju tumorskom genskom profiliranju raste, a jednako tako raste i broj ciljanih terapija odobrenih za liječenje raka.[5]

No, usprkos rastućoj podršci genskom testiranju kroz smjernice, implementacija NGS-a, a time i pristup pacijentima, razlikuje se diljem Europe i svijeta, što posljedično negativno utječe na standard onkološke skrbi kao i na unaprjeđenje personalizirane medicine.[6]

Također, unatoč napretku precizne onkologije dostupno je relativno malo empirijskih istraživanja koja procjenjuju očekivanja i iskustva onkologa koji mogu koristiti ove genske alate za liječenje pacijenata s rakom.[2]

Tako ni u Hrvatskoj ne postoje reprezentativni podatci na nacionalnoj razini o korištenju testova NGS u rutinskoj onkološkoj praksi. Stoga je svrha ove studije istražiti kako onkolozi u Hrvatskoj koriste testove NGS za procjenu pacijenata s rakom i utječu li rezultati NGS-a na donošenje odluka o liječenju.

Materijali i metode

U razdoblju od 1. rujna do 2. listopada 2022. provedeno je istraživanje putem elektroničke anonimne *Google form online* ankete poslane na adrese elektroničke pošte onkologa iz baze podataka Hrvatskog društva za internističku onkologiju (HDIO) (N=120, stopa suradnje 62%). Prema podatcima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo navedenim u Hrvatskom zdravstveno-statističkom ljetopisu za 2020. godinu u Hrvatskoj je 2020. godine radilo 44 specijalista i 35 specijalizanata internističke onkologije (ukupno 79) te 96 specijalista i 36 specijalizanata radioterapije i onkologije (ukupno 132)[7] (u daljnjem tekstu: onkolozi), od čega je u javnim bolničkim ustanovama 2020. godine aktivno radilo 130 onkologa.[8]

Onkolozi koji su u mirovini, ne rade u kliničkoj praksi ili su umrli bili su isključeni. Za onkologe koji nisu u prvom navratu odgovorili na anketu poslana su dva podsjetnika elektroničkom poštom. Sudjelovanje u istraživanju bilo je dobrovoljno i ispitanici nisu primili naknadu za sudjelovanje u istraživanju. Za ispunjavanje ankete bilo je potrebno desetak minuta. U prvom dijelu ankete utvrđeni su demografski podatci onkologa, podatci o specijalnosti i opsegu zbrinjavanih pacijenata mjesečno, mjestu rada (klinički *vs* neklinički onkološki centri) te o provedenoj edukaciji iz kliničke genetike. Drugi dio ankete bio je posvećen korištenju NGS-a u onkološkoj praksi u Hrvatskoj, eventualnim poteškoćama prilikom interpretacije rezultata testa, utjecaju rezultata NGS-a na odluku o liječenju te razlozima eventualnog nekorištenja NGS-a. Posljednji dio ankete ispitivao je zadovoljstvo onkologa trenutnim uvjetima i trenutnim izazovima molekularnog ispitivanja u Hrvatskoj iz perspektive kliničkih onkologa.

Rezultati istraživanja

Karakteristike ispitanika u anketi

Karakteristike 74 onkologa koji su ispunili anketu navedene su u tablici 1.

Većina ispitanika bile su žene (74%). Najviše ispitanika (36,5%) bilo je u dobnoj skupini od 30 do 39 godina, a potom od 40 do 49 godina (35,1%). Većina ispitanika bili su internistički onkolozi (81,9%). Najviše ispitanika (61,1%) radi u kliničkim onkološkim centrima. Gotovo dvije trećine ispitanika (64,4%) tijekom svoga fakultetskog i/ili specijalističkog obrazovanja nisu imali edukaciju iz kliničke genetike. Gotovo trećina ispitanika (31,3%) zbrinjava više od 150 pacijenata s rakom mjesečno.

Prevalencija upotrebe NGS-testa u onkološkoj praksi u Hrvatskoj

Sveukupno, 85% onkologa prijavilo je korištenje NGS-testova u svojoj kliničkoj praksi. Pri tome ih 25%

Tablica 1. Karakteristike ispitanika onkologa u Hrvatskoj u Nacionalnom istraživanju precizne medicine u liječenju raka 2022.

Table 1. Characteristics of oncologist respondents in Croatia to the 2022 National survey of precision medicine in cancer treatment

Karakteristike / Characteristics	Ukupno / Total (N=74)	Postotak / Percentage (%)
Dob, godine / Age, years		
30–39	27	36,5
40–49	26	35,1
50–59	18	24,3
≥ 60	3	4,1
Spol / Sex		
Ženski / Female	54	74
Muški / Male	19	26
Specijalnost / Specialty		
Internistički onkolog / Medical oncologist	59	81,9
Onkolog radioterapeut / Radiation oncologist	13	18,1
Mjesto rada / Work place		
Klinički onkološki centri / Clinical oncology centers	44	61,1
Neklinički onkološki centri / Nonclinical oncology centers	28	38,9
Edukacija iz genomike / Training in genomics		
Da/Yes	26	35,6
Ne/No	47	64,4
Broj pacijenata s rakom mjesečno / Number of cancer patients per month		
1–49	10	13,5
50–99	21	28,4
100–149	20	27
>150	23	31,3

ispitanika koristi sustavno (često), 60% ispitanika ih koristi u određenim slučajevima pacijenata (ponekad), dok 15% ispitanika NGS koristi rijetko (nikad ili gotovo nikad) (slika 1).

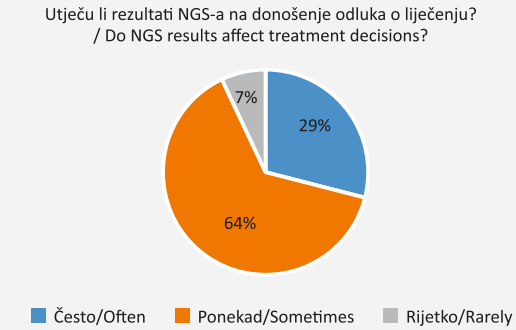
Upotreba NGS-testa bila je veća među mlađim onkolozima (dob <40 godina) i onkolozima koji su prošli edukaciju iz kliničke genetike.

Ispitanici su podjednako u kliničkoj praksi koristili NGS-testove širokog, tj. sveobuhvatnog molekularnog profiliranja (51,4%) kao i NGS-testove koji ciljaju određeni gen ili skup gena (48,6%).



Slika 1. Koristite li u svojoj kliničkoj praksi testove NGS?

Figure 1. Do you use NGS tests in your clinical practice?



Slika 2. Utječu li rezultati NGS-a na donošenje odluka o liječenju?

Figure 2. Do NGS results affect treatment decisions?

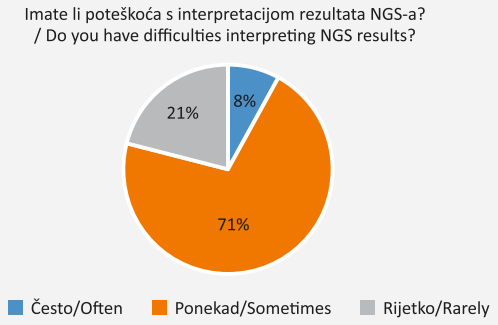
Pritom su NGS-testove najčešće koristili kod bolesnika s uznapredovalom/refraktornom malignom bolešću i kod bolesnika s rijetkim tumorima (56,9%), potom kod bolesnika s tumorima nepoznatog primarnog sijela (50%), a 40,3% ispitanika je koristilo NGS-testove već prilikom postavljanja dijagnoze maligne bolesti.

Učestalost NGS-testiranja varirala je ovisno o kliničkoj svrsi. Tako je 75% onkologa izjavilo da koriste NGS-testove da bi bolesnicima osigurali ciljanu terapiju odobrenu od strane osiguravatelja, 69,4% kako bi bolesnicima osigurali terapiju putem milosrdne ili primjene lijeka *off-label* ili radi utvrđivanja prihvatljivosti za klinička ispitivanja (33,3%).

Postojala je varijabilnost u tome koliko su često onkolozi koristili NGS-testiranje za usmjeravanje kliničke skrbi. Tako je 29,2% onkologa izjavilo da rezultati NGS-a često utječu na njihovu odluku o liječenju, 63,9% onkologa je izjavilo kako rezultati NGS-a ponekad utječu na njihovu odluku o liječenju, dok je 6,9% ispitanika izjavilo da rezultat NGS-a nikad ili gotovo nikad, tj. rijetko utječe na njihovu odluku o liječenju (slika 2).

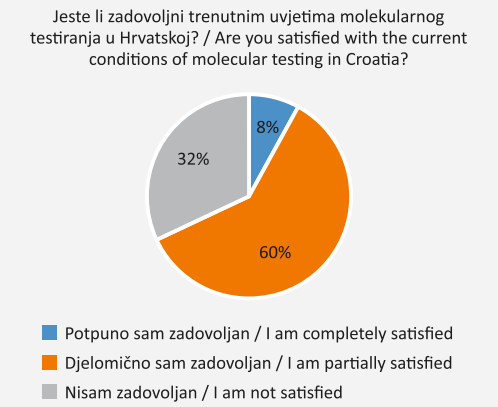
Također je bilo varijabilnosti u poteškoćama koje su onkolozi prijavili u tumačenju rezultata ispitivanja. Za

8,3% onkologa rezultate NGS-testa često je bilo teško protumačiti, 70,8% onkologa je ponekad imalo poteškoća s tumačenjem rezultata NGS-a, dok 20,8% onkologa nikad ili gotovo nikad nije imalo problema s interpretacijom rezultata NGS-a (slika 3).



Slika 3. Imate li poteškoća s interpretacijom rezultata NGS-a?

Figure 3. Do you have difficulties interpreting NGS results?



Slika 4. Jeste li zadovoljni trenutnim uvjetima molekularnog testiranja u Hrvatskoj?

Figure 4. Are you satisfied with the current conditions of molecular testing in Croatia?

Shodno tomu 21,1% ispitanika često traži pomoć prilikom interpretacije rezultata testa, 43,3% ispitanika ponekad traži pomoć prilikom interpretacije rezultata testa, dok je 35,2% ispitanika izjavilo da rijetko traže pomoć prilikom interpretacije rezultata testa.

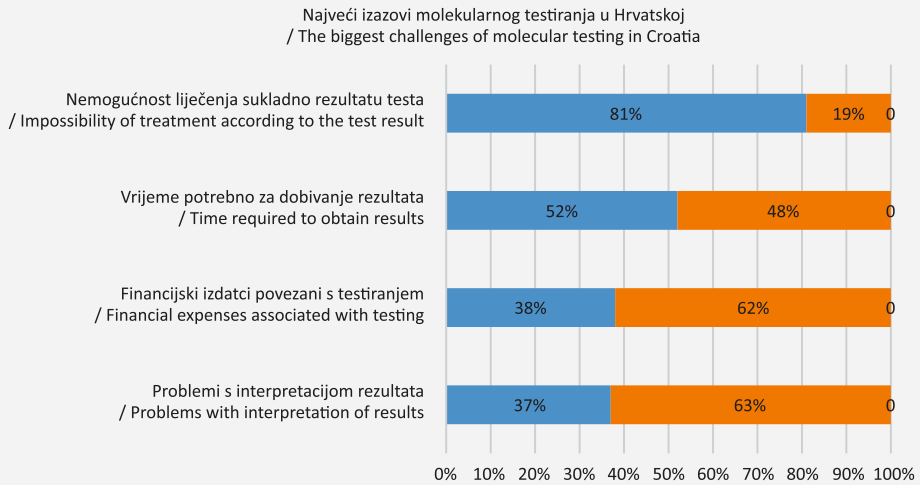
Onkolozi koji ne koriste NGS (27,5%) kao najčešće razloge navode: nemogućnost liječenja sukladno rezultatima testa (75,8%), nedostatak smjernica utemeljenih na dokazima (36,4%), nedovoljnu informiranost o pristupu NGS-u u Hrvatskoj (24,2%) i nemogućnost slanja materijala na NGS-testiranje (21,2%).

Većina ispitanika nije zadovoljna trenutnim uvjetima molekularnog testiranja u Hrvatskoj (slika 4) (59,7% djelomično zadovoljno, 31,9% nezadovoljno), pri čemu najvećim izazovima molekularnog testiranja smatraju: nemogućnost liječenja sukladno rezultatima testa (80,8%), vrijeme potrebno za dobivanje rezultata (52,1%), dodatne financijske izdatke povezane s testiranjem (38,4%) i interpretaciju nalaza testa (37%) (slika 5).

Rasprava

U ovoj nacionalno reprezentativnoj studiji od 120 onkologa, od čega je 74 onkologa odgovorilo na anketu, ispitali smo kako se NGS testovi trenutno koriste u kliničkoj praksi u Hrvatskoj. 85% ispitanih onkologa prijavilo je korištenje NGS-a, pri čemu su rezultati NGS-a u gotovo trećine ispitanika često, a u nešto manje od dvije trećine ispitanika ponekad utjecali na usmjeravanje onkološke skrbi. Upotreba NGS testa bila je veća među mlađim onkolozima (dob <40 godina) i onkolozima koji su prošli edukaciju iz kliničke genetike.

Onkolozi su izvijestili da NGS-testove najčešće koriste za bolesnike s uznapredovalom refraktornom



Slika 5. Najveći izazovi molekularnog testiranja u Hrvatskoj

Figure 5. The biggest challenges of molecular testing in Croatia

bolešću, ali također često koriste ove testove za pacijente s dijagnozom rijetkih karcinoma ili karcinoma nepoznatog podrijetla, kao i za pacijente kojima je tek postavljena dijagnoza maligne bolesti.

Ovi rezultati mogu odražavati kako onkolozi posežu za NGS-testovima radi informiranja o strategijama liječenja kada utvrđene terapije nisu uspjele ili kada postoji neizvjesnost o korisnosti postojećih smjernica za liječenje manje uobičajenih kliničkih situacija. S obzirom na moguće višestruke terapijske opcije koje ciljaju specifične pokretačke mutacije, onkolozi mogu poslati uzorak tumora za sekvenciranje s nadom da će identificirati tretmane koji su potencijalno učinkoviti za određeni molekularni podtip tumora njihovog pacijenta.[9,10]

U našoj anketi više od dvije trećine onkologa izjavilo je da koriste rezultate NGS-testova kako bi pacijentima osigurali ciljanu terapiju odobrenu od strane osiguravatelja ili kako bi bolesnicima osigurali terapiju putem milosrdne ili primjene lijeka *off-label*, dok je trećina ispitanika izjavila kako koristi NGS--testove radi utvrđivanja prihvatljivosti za klinička ispitivanja.

S obzirom na sve veće oslanjanje na genetske biomarkere za usmjeravanje odobrenih terapijskih preporuka ili uključivanje u klinička ispitivanja, NGS će ostati sastavni dio medicinske onkološke prakse koja se razvija.[11]

Napredak u preciznoj onkologiji postavlja izazove za onkologe.[12] Prvi izazov je, prema mišljenju ispitanih onkologa, nemogućnost liječenja sukladno rezultatima testa (81%), potom vrijeme potrebno za dobivanje rezultata (52%) i dodatni financijski izdatci povezani s testiranjem (38%).

Rezultati NGS-testa često su dvosmisleni, što predstavlja još jedan izazov za onkologe. Tako je većina naših ispitanika imala poteškoća s tumačenjem rezultata testa (8% često, 71% ponekad). Jedan od razloga je svakako činjenica kako gotovo dvije trećine ispitanika (64%) tijekom svoga fakultetskog i/ili specijalističkog obrazovanja nisu imali edukaciju iz kliničke genetike. Slične rezultate možemo naći analizom podataka američkih autora gdje je većina onkologa izvijestila o neformalnoj/nikakvoj obuci u tumačenju (72%) ili priopćavanju (86%) rezultata NGS-a.[13]

Nešto manje od trećine ispitanika ne koristi NGS u svojoj kliničkoj praksi. Kao glavni razlog navode nemogućnost liječenja sukladno rezultatima testa, a odmah potom kao razlog netestiranja slijedi nedostatak smjernica utemeljenih na dokazima (36%). Naime, prvi tip raka za koji je postojala konsenzusna preporuka za korištenje NGS-a bio je karcinom pluća nemalih stanica[14], dok su prve preporuke znanstvenog društva o korištenju NGS-a izdane u kolovozu 2020. godine od strane Europskog društva za internističku onkologiju (ESMO).[15] Gotovo četvrtina onkologa kao razlog nekorištenja NGS-a navela je nedovoljnu informiranost o pristupu NGS-u u Hrvatskoj, a znatan broj onkologa (21%) ne koristi NGS zbog nemogućnosti slanja materijala na testiranje.

Naša studija ima nekoliko ograničenja. Prvo, ispitani su uglavnom internistički onkolozi s obzirom na to da su kod ispitivanja korištene adrese e-pošte iz baze podataka Hrvatskog društva za internističku onkologiju. Još jedno ograničenje jest to što nismo mogli procijeniti kako onkolozi koriste testove u specifičnim kliničkim situacijama i za koje vrste raka indiciraju testiranje. Međutim, ta su ograničenja kompenzirana s nekoliko prednosti studije, uključujući nacionalno reprezentativan uzorak onkologa kao i činjenicu da gotovo trećina ispitanika zbrinjava više od 150 bolesnika s rakom mjesečno, što nam je omogućilo analizu više čimbenika povezanih s uporabom NGS-a i uvid u različite obrasce prakse.

Svjedoci smo brze komercijalizacije i usvajanja genskih testova u praksi. No, postoji također potreba za praćenjem uporabe ovih novih tehnologija kako bi se osiguralo da pacijenti s rakom imaju pristup odgovarajućem testiranju kao i učinkovitoj terapiji.[16,17]

Zaključak

Većina onkologa u Hrvatskoj koristi NGS-testove u svojoj kliničkoj praksi, pri čemu rezultati NGS-a u znatnoj mjeri utječu na donošenje odluka o liječenju. Potrebno je poboljšati uvjete molekularnog testiranja u Hrvatskoj, osigurati podršku prilikom interpretacije rezultata NGS-a te uložiti dodatne napore kako bi se svim onkološkim pacijentima koji mogu imati koristi od novih tehnologija omogućila jednaka dostupnost NGS-u te potom osigurala terapija sukladno rezultatima testa.

Zahvala

Zahvaljujemo svim kolegama iz kliničkih i nekliničkih onkoloških centara na suradnji i podršci.

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: RKD, AB

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: RKD, AB

Pisanje prve verzije rada: RKD, AB

Kritička revizija: RKD, AB

LITERATURA

1. *Lightbody G, Haberland V, Browne F, Taggart L, Zheng H, Parkes E i sur.* Review of applications of high-throughput sequencing in personalized medicine: Barriers and facilitators of future progress in research and clinical application. Brief Bioinform. 2019;20(5):1795–811.
2. *Freedman AN, Klabunde CN, Wiant K, Enewold L, Gray SW, Filipski KK i sur.* Use of next-generation sequencing tests to guide cancer treatment: Results from a nationally representative survey of oncologists in the United States. JCO Precis Oncol. 2018;(2):1–13.
3. *Shetty O, Gurav M, Bapat P, Karnik N, Wagh G, Pai T i sur.* Moving next-generation sequencing into the clinic. Indian J Med Paediatr Oncol. 2021;42(03):221–8.
4. *Moorcraft SY, Gonzalez D, Walker BA.* Understanding next generation sequencing in oncology: A guide for oncologists. Crit Rev Oncol Hematol. 2015;96(3);463–74.
5. *Bartoletti M, Bergamini A, Giannone G, Nero C, Musacchio L, Farolfi A i sur.* A fully virtual and nationwide molecular tumor board for gynecologic cancer patients: The virtual experience of the MITO cooperative group. Int J Gynecol Cancer. 2022;32(9):1205–7.
6. *Horgan D, Curigliano G, Rieß O, Hofman P, Büttner R, Conte P i sur.* Identifying the steps required to effectively implement next generation sequencing in oncology at a national level in Europe. J Pers Med. 2022;12(1):72.
7. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2020-tablicni-podaci. Datum pristupa: 14. 03. 2023.
8. *Kelemenic-Drazin R, Budisavljevic A.* 1609P Cancer care in Croatia, comparison with surrounding countries: Can we do better? Ann Oncol. 2020;31(Suppl 4):S968.
9. *Karlovich CA, Williams PM.* Clinical applications of next-generation sequencing in precision oncology. Cancer J. 2019; 25(4):264–71.
10. *Lombardo R, Tosi F, Nocerino A, Bencardino K, Gambi V, Ricotta R i sur.* The quest for improving treatment of cancer of unknown primary (CUP) through molecularly-driven treatments: A systematic review. Front Oncol. 2020;10.
11. *Mansfield AS, Park BH, Mullane MP.* Identification, prioritization, and treatment of mutations identified by next-generation sequencing. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018;(38): 873–80.
12. *Shin SH, Bode AM, Dong Z.* Addressing the challenges of applying precision oncology. NPJ Precis Oncol. 2017;1(1).
13. *Hall MJ, D'Avanzo P, Chertock Y, Brajuha J, Bass SB.* Oncologists' perceptions of tumor genomic profiling and the communication of test results and risks. Public Health Genom. 2021;24(5–6):304–9.
14. *Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bazhenova LA, Borghaei H, Camidge DR i sur.* Non-small cell lung cancer, version 6.2015. J Natl Compr Cancer Netw. 2015;13(5):515–24.
15. *Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema M i sur.* Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: A report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol. 2020;31(11):1491–505.
16. *Lu CY, Williams MS, Ginsburg GS, Toh S, Brown JS, Khoury MJ.* A proposed approach to accelerate evidence generation for genomic-based technologies in the context of a learning health system. Genet Med. 2018;20(4):390–6.
17. *Morash M, Mitchell H, Beltran H, Elemento O, Pathak J.* The Role of Next-Generation Sequencing in Precision Medicine: A Review of Outcomes in Oncology. J Pers Med. 2018;8(3):30.

Vijest | News

15. hrvatski kongres o epilepsiji

s međunarodnim sudjelovanjem

Trakošćan, 16. 11. – 19. 11. 2023.

Organizatori:

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

Informacije:

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

Liječ Vjesn 2023;145:287–290
https://doi.org/10.26800/LV-145-9-10-2

Izvorni rad | Original article

Preoperativna volumetrijska analiza povezana je s većom učinkovitosti stereotaktičke evakuacije cističnih moždanih lezija i apscesa: retrospektivna usporedba s nevolumetrijskom evakuacijom u jednom centru

Preoperative volumetry analysis is associated with higher rates of stereotactic evacuation of cystic brain lesions or abscess: A retrospective comparison with non-volumetry evacuation in a single center

Sergej Mihailovič Marasanov[1]✉, Helena Ljulj[2], Hrvoje Barić[1]

[1] Odjel za stereotaksiju, funkcijsku neurokirurgiju i radioneurokirurgiju, Klinika za neurokirurgiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori
MOŽDANI APSCES – kirurgija, slikovna dijagnostika;
MOŽDANI TUMORI – kirurgija, slikovna dijagnostika;
CISTE – kirurgija, slikovna dijagnostika;
STEREOTAKSIJSKE TEHNIKE;
MAGNETSKA REZONANCIJA;
RETROSPEKTIVNA ISTRAŽIVANJA

SAŽETAK. *Cilj.* Preoperativna volumetrija koristi se za procjenu volumena tekućine u cističnim moždanim lezijama kod pacijenata kojima predstoji stereotaktička evakuacija ciste. Pretpostavili smo da preoperativna volumetrija može pomoći u optimizaciji opsega smanjenja volumena ciste pružanjem referentne vrijednosti volumena ciste. Cilj je ove studije procijeniti i izvijestiti o učinkovitosti evakuacije ciste s obzirom na (ne)izvedbu preoperativne volumetrijske analize. *Ispitanici i metode.* Pregledali smo arhivu Klinike da bismo identificirali bolesnike koji su bili podvrgnuti stereotaktičkoj aspiraciji cističnih moždanih lezija između siječnja 2013. i prosinca 2019. godine. Prikupljeni podatci uključivali su dob, spol i volumen ciste prije i nakon operacije svakog pacijenta. Podatci o pacijentima uspoređeni su između volumetrijske i nevolumetrijske skupine, također su uspoređeni preoperativni i postoperativni volumeni cista unutar grupa. *Rezultati.* Identificirali smo jedanaest pacijenata, osam s moždanim apscesom i troje s tumorskom cistom. Prosječna dob bila je 31 godina (raspon 6 – 64 godine), tri bolesnika bila su ženskog i osam muškog spola. Medijan preoperativnog volumena ciste bio je 21,0 cm^3 (raspon 1,0 – 38,2 cm^3), srednji postoperativni volumen 5,4 cm^3 (0,8 – 16,1 cm^3), medijan promjene volumena 9,7 cm^3 (raspon 0,8 – 27,4 cm^3). Kod pet pacijenata učinjena je preoperativna volumetrijska analiza (volumetrijska skupina) dok kod preostalih šest pacijenata nije (nevolumetrijska skupina). Nije bilo značajne razlike u dobi, spolu, preoperativnom volumenu, postoperativnom volumenu i promjeni volumena ciste između skupina. Srednji rezidualni cistični volumen u volumetrijskoj skupini bio je niži. Preoperativna nasuprot postoperativne razlike u volumenu ciste bila je značajna u volumetrijskoj skupini (10,8 cm^3 do 2,7 cm^3, $p = 0,012$) i nije bila značajna u nevolumetrijskoj skupini. *Zaključak.* Naši rezultati sugeriraju povezanost između volumetrijske analize i opsega evakuacije cističnih lezija mozga. Bez obzira na ograničenu veličinu uzorka, smatramo da su podatci indikativni i zahtijevaju daljnja istraživanja. Smatramo da bi volumetrijska procjena trebala biti standardna dijagnostička procedura kod svih pacijenata koji su podvrgnuti postupku stereotaktičke evakuacije moždanih cističnih lezija.

Descriptors
BRAIN ABSCESS – diagnostic imaging, surgery;
BRAIN NEOPLASMS – diagnostic imaging, surgery;
CYSTS – diagnostic imaging, surgery;
STEREOTAXIC TECHNIQUES;
MAGNETIC RESONANCE IMAGING;
RETROSPECTIVE STUDIES

SUMMARY. *Aim.* Preoperative volumetry is used to assess the volume of fluid in different brain cystic lesions in patients undergoing stereotactic cyst evacuation. We hypothesize that preoperative volumetry might aid in optimizing the extent of cyst volume reduction by providing a benchmark. We aimed to compare cyst evacuation efficacy with regard to (non) performance of preoperative volumetric analysis. *Subjects and Methods*. Clinical Hospital Center Zagreb digital archive was screened for patients who underwent stereotactic brain cyst aspiration between January 2013 and December 2019. Data were collected on patient age, sex, and pre- and postoperative cysts volumes. Patient data were compared between volumetry and non-volumetry group, also pre- vs. postoperative cyst volumes were compared intragroup. *Results.* We identified eleven patients, eight were operated for a brain abscess and three for a tumor cyst. Median age was 31 years (range 6–64), three were women and eight men. Median preoperative cyst volume was 21.0 cm^3 (range 1.0–38.2 cm^3), median postoperative volume 5.4 cm3 (0.8–16.1 cm^3), median change in volume 9.7 cm^3 (range 0.8–27.4 cm^3). Five patients had a preprocedural volumetry (volumetry group) and six patients did not (non-volumetry group); there were no significant differences in age, sex, preoperative volume, postoperative volume, and volume change across groups. There was a

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Sergej Mihailovič Marasanov, https://orcid.org/0000-0002-6958-7386, Odjel za stereotaksiju, funkcijsku neurokirurgiju i radioneurokirurgiju, Klinika za neurokirurgiju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; e-pošta: smmarasanov@kbc-zagreb.hr

Primljeno 31. siječnja 2023., prihvaćeno 30. kolovoza 2023.

lower median residual cystic volume in the volumetry group. The pre- vs. postoperative difference in cyst volume was significant in the volumetry group (10.8 cm^3 to 2.7 cm^3, $p = 0.012$) and not significant in the non-volumetry group. *Conclusion.* Our results suggest an association between volumetric assessment and extent of brain cyst evacuation. Notwithstanding limitations due to sample size, we hold that the data are indicative and warrant further research. Volumetric analysis should be considered a standard diagnostic adjunct in all patients undergoing a brain cyst evacuation procedure.

Apsces mozga je enkapsulirana žarišna nakupina gnoja u moždanom parenhimu, najčešće polimikrobne etiologije, koja ima slična svojstva poput tumora u smislu prostorno-okupirajuće lezije i povezanih patofizioloških fenomena.[1,2] Moždani apsces je rijetko stanje, međutim, uobičajena je diferencijalna dijagnoza kod edematoznih masa s prstenastom poslijekontrastnom imbibicijom, a posebno u podskupini ne-neoplastičnih lezija. Stanje je životno ugrožavajuće i donosi visok rizik morbiditeta i invaliditeta.[2] Iako je optimalan pristup utemeljen na dokazima tek potrebno definirati, trenutno je antimikrobno liječenje glavni oslonac terapije, a u većini je slučajeva potrebna kirurška evakuacija. Ciljevi kirurškog liječenja jesu evakuacija sadržaja (dekompresija i uzimanje uzoraka za analizu), smanjenje povišenoga intrakranijalnog tlaka i kontrola infekcije. To se može postići otvorenom operacijom ili aspiracijom. Aspiracija se može izvesti kao otvoreni (s ultrazvučnim navođenjem ili bez njega) ili stereotaktički postupak. Dosad objavljeni empirijski dokazi podupiru stereotaktičku aspiraciju kao najbolju opciju.[3]

Godišnje se na Odjelu za stereotaksiju, funkcijsku neurokirurgiju i radioneurokirurgiju (engl. *Gamma knife*) Klinike za neurokirurgiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu Kliničkoga bolničkog centra Zagreb u prosjeku liječi između četiristo i petsto pacijenata, od kojih se oko osamdeset podvrgne stereotaktičkoj biopsiji. Moždani apscesi i povezane cistične lezije liječe se stereotaktičkom evakuacijom uz pomoć Leksellovog okvira, vodeći se slikama dobivenima kompjuteriziranom tomografijom (CT) ili magnetskom rezonancijom (MR). Preoperativna volumetrijska analiza provodi se u nekim slučajevima, ali ne kao rutinski postupak, stoga se dio zahvata provodi bez ovoga dijagnostičkog dodatka. Cilj ove studije jest usporediti učinkovitost evakuacije ciste s obzirom na (ne)izvođenje preoperativne volumetrijske analize.

Metode

Pacijenti i podatci

Retrospektivno smo pregledali digitalnu arhivu naše ustanove da bismo identificirali pacijente koji su bili podvrgnuti stereotaktičkoj evakuaciji vođenoj CT-om/MR-om za liječenje apscesa mozga ili tumorske ciste, u periodu između 2013. i 2019. godine. Isključeni su pacijenti s drugim cističnim lezijama, kao i pacijenti koji su zadovoljili dijagnostičke kriterije, ali su liječeni otvorenim postupkom. Prikupljeni su podatci o pacijentu (dob i spol) i volumetrijski podatci (volumen ciste prije i nakon operacije – promjena volumena izračunata je *post hoc*). Pacijenti su uspoređeni s obzirom na volumetriju, a uspoređeni su unutar skupine s obzirom na volumen ciste prije i nakon operacije. Rezultati ove studije prikazani su na studentskom kongresu *Zagreb International Medical Summit 22*, a sažetak je objavljen u *Liječničkom vjesniku*.[4]

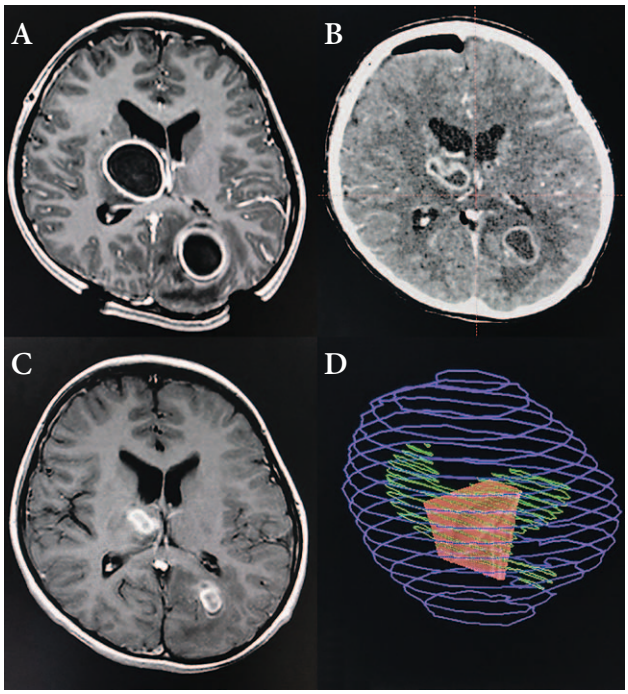
Postupak

Svi su pacijenti podvrgnuti zahvatu u lokalnoj ili općoj anesteziji. Praćene su standardne preoperativne i postoperativne mjere, uključujući antibiotsku profilaksu. Nakon postavljanja Leksellovog Stereotactic G-okvira®, stereotaktičke slike prije i poslije primjene intravenskog kontrasta napravljene su CT-om ili MR-om. Magnetska rezonancija izvedena je na uređaju od 1,5 T, a za sve slučajeve dobivene su sljedeće sekvence: nativni T1, poslijekontrastni T1, T2, FLAIR (engl. *Fluid Attenuated Inversion Recovery*) i DWI s ADC-om (engl. *Diffusion-Weighted Imaging/Apparent Diffusion Coefficient*) – ograničenje difuzije smatralo se razlikovnim kriterijem za apsces u odnosu na neoplastičnu cistu. Slike su zatim unošene u *Leksell SurgiPlan® Suite* (SPS, *Elekta Instruments AB.*) za planiranje stereotaktičkog postupka (izračun cilja i putanje). *Leksell SurgiPlan®* međutim nema alat za volumetrijsko mjerenje, budući da je njegova svrha prvenstveno stereotaktičko planiranje putanje. Za potrebe volumetrijskog mjerenja ciljanog volumena ciste, isti set stereotaktičkih slika unošen je u *Leksell GammaPlan®* (LGP; *Elekta Instruments* AB.). Ciljani volumen koji se planira evakuirati zatim je definiran i izračunat pomoću alata za poluautomatsku segmentaciju.

Nakon dovršetka planiranja postupka i nakon standardne kirurške pripreme u operacijskoj dvorani, sadržaj ciste je aspiriran stereotaktički pomoću Sedanove igle za biopsiju s postraničnim rezanjem. Cilj aspiracije bio je evakuirati cijeli volumen ciste, što je utvrđeno volumetrijskim pregledom. Svi pacijenti su podvrgnuti postoperativnom CT-u unutar 48 sati i tada je izmjeren rezidualni volumen ciste. Reprezentativni slučaj prikazan je na slici 1.

Statistička analiza

Kontinuirane varijable sažete su kao srednje vrijednosti (raspon), nominalne varijable kao apsolutne frekvencije. Medijani su uspoređeni Mann-Whitneyevim U-testom, a proporcije hi-kvadrat testom. Razina značajnosti



Slika 1. Šestogodišnji dječak s visokom temperaturom i frontalnom glavoboljom, povraćanjem i umorom. Laboratorijski nalazi su pokazali povišen broj leukocita, a lumbalna punkcija pleocitozu. CT glave i naknadni MR pokazali su višestruke lezije, u skladu s apscesima mozga. Stereotaktička evakuacija planirana je i iz dijagnostičkih i iz terapijskih razloga. Preoperativni MR u općoj anesteziji pokazao je dvije različite lezije (A). Objema se pristupilo neovisnim putanjama. Postoperativni CT (B) snimljen je prvog dana nakon operacije, pokazujući značajno smanjenje volumena obiju lezija. Nakon deset dana MR mozga pokazao je daljnje smanjenje volumena obiju lezija (C), što se može pripisati antimikrobnoj terapiji. Postupno smanjenje volumena talamičkog apscesa prikazano je na (D).

Figure 1. A six-year old boy presenting with high fever and frontal headache, vomiting and fatigue. Laboratory findings showed elevated WBC count, and lumbar puncture demonstrated pleocytosis. Head CT scan and subsequent MRI demonstrated multiple lesions, consistent with brain abscesses. A stereotactic evacuation was planned for both diagnostic and therapeutic reasons. Preoperative MRI in general anesthesia showed two distinct lesions (A). Both were accessed by independent trajectories. Postoperative CT (B) was acquired on the first postoperative day, showing marked volume reduction of both lesions. After ten days brain MRI showed further reduction in volume of both lesions (C), attributable to antimicrobial therapy. Gradual volume reduction of the thalamic abscess is shown in (D).

iznosila je P<0,05 i svi su testovi bili obostrani. Za analizu je korišten softver SPSS (verzija 26.0, SPSS, Inc.).

Rezultati

Identificirali smo jedanaest pacijenata, osam s moždanim apscesom i troje s tumorskom cistom. Prosječna dob bila je 31 godina (raspon 6 – 64 godine), tri bolesnika bila su ženskog spola i osam muškog spola. Medijan preoperativnog volumena ciste bio je 21,0 cm^3 (raspon 1,0 – 38,2 cm^3), srednji postoperativni volumen 5,4 cm^3 (0,8 – 16,1 cm^3), medijan promjene volumena 9,7 cm^3 (raspon 0,8 – 27,4 cm^3). Kod pet pacijenata učinjena je preoperativna volumetrijska analiza (volumetrijska skupina) dok kod preostalih šest pacijenata nije (nevolumetrijska skupina). Nije nađena značajna razlika u dobi, spolu, preoperativnom volumenu, postoperativnom volumenu i promjeni volumena između skupina. Srednji rezidualni cistični volumen u volumetrijskoj skupini bio je niži s obzirom na nevolumetrijsku skupinu. Preoperativna nasuprot postoperativne razlike volumena ciste bila je značajna u volumetrijskoj skupini (10,8 cm^3 do 2,7 cm^3, p = 0,012), ali nije bila značajna u nevolumetrijskoj skupini. Rezultati su sažeti u tablici 1.

Rasprava

Ciljevi stereotaktičke aspiracije cističnih intrakranijalnih lezija obuhvaćaju i terapeutsko smanjenje učinka mase i uzorkovanje sadržaja u dijagnostičke svrhe. U slučaju velikih neoplastičnih cističnih lezija kao što su metastaze u mozgu, postupak može prethoditi radiokirurškom liječenju s namjerom da se smanji volumen tumora, čineći ga podložnim za jednofrakcijsku radiokirurgiju. U slučaju moždanih apscesa, visok stupanj uklanjanja gnoja olakšava daljnje sustavno antimikrobno liječenje. Bez obzira na etiologiju, što veća evakuacija sadržaja ciste željeni je cilj postupka.

Minimalno invazivne tehnike kao što su stereotaktička punkcija i evakuacija imaju jasne prednosti u odnosu na otvorenu operaciju kod ovih bolesnika. Međutim, nedostatak je tehnike manjak izravnoga intraoperativnog uvida u udio uklanjanja sadržaja. Pesce i suradnici opisali su metodu intraoperativne procjene potpunosti evakuacije moždanog apscesa stereotaksijom bez okvira uz korištenje intraoperativne MR verifikacije, pokazujući korisnost takvog protokola. Međutim, intraoperativni MR uređaji nisu u velikoj mjeri dostupni.[5]

Literatura koja se bavi utjecajem same volumetrijske analize na stupanj evakuacije cistične lezije ili uklanjanje apscesa mozga jest oskudna. Zapravo, koliko znamo, takve usporedbe još nisu zabilježene. U ovoj analizi jedanaest pacijenata liječenih u našoj ustanovi primjenom stereotaktičke evakuacije ciste uspjeli smo pokazati povezanost između preoperativne volumetrijske analize i većeg opsega evakuacije sadržaja ciste. Rezultat tumačimo u tom svjetlu zbog dvaju nalaza. Naime, ostatni sadržaj ciste u volumetrijskoj skupini manji je nego u nevolumetrijskoj skupini (2,7 cm^3 prema 8,4 cm^3). Također, medijan promjene (smanje-

Tablica 1. Značajke pacijenata. Podatci su medijani (raspon) ili apsolutne frekvencije. Medijani su uspoređeni pomoću Mann-Whitneyeva U-testa, proporcije pomoću hi-kvadrat testa; *p* vrijednost za usporedbu preoperativnog i postoperativnog volumena u volumetrijskoj skupini iznosi 0,012, u nevolumetrijskoj skupini 0,129.

Table 1. Patient characteristics. Data are median (range) or absolute frequencies; medians were compared using the Mann-Whitney U test, proportions using the chi-square test; *p* value for comparison of preoperative vs. postoperative volume in the volumetry group is 0.012, in the non volumetry group 0.129.

	ukupno / overall (*n*=11)	volumetrijska skupina / volumetry (*n*=5)	nevolumetrijska skupina / non volumetry (*n*=6)	*p*
dob (godine) / age (years)	31 (6–64)	37 (6–64)	36 (24–60)	0,928
spol (Ž/M) / sex (F/M)	3/8	2/3	1/5	0,387
preoperativni volumen (cm^3) / preoperative volume (cm^3)	21,0 (1,0 –38,2)	10,8 (9,7–33,8)	21,55 (1,7–38,2)	0,928
postoperativni volumen (cm^3) / postoperative volume (cm^3)	5,4 (0,8–16,1)	2,7 (1,0–6,5)	8,4 (0,8–16,1)	0,121
promjena volumena (cm^3) / volume change (cm^3)	9,7 (0,8–27,4)	9,7 (6,9–27,4)	10,1 (3,6–19,6)	0,317

nja) volumena ciste značajan je u volumetrijskoj skupini, dok nije značajan u nevolumetrijskoj skupini.

Oprezni smo u tumačenju naših rezultata, uglavnom zbog veličine uzorka. Procjene temeljene na uzorku od pet sudionika neprecizne su (vidljivo putem širokog raspona varijabli) i krhke (promjena u jednoj zabilježenoj vrijednosti značajno utječe na rezultate). Usto, kohorta je bila heterogena s obzirom na dob (dva pedijatrijska slučaja) i etiologiju (nisu svi slučajevi bili apscesi mozga). Nadalje, uključili smo samo radiološki ishod, bez podataka o kliničkom ishodu. Iako se čini vrlo vjerojatnim da bi viša stopa evakuacije sadržaja trebala biti povezana s boljim ishodom, to ne mora biti slučaj u stvarnom životu. Nadalje, nismo procijenili varijable za koje je poznato da su povezane s ishodom (npr. preoperativni neurološki status ili komorbiditeti). Međutim, uključivanjem samo radiološkog (volumetrijskog) ishoda, na neki smo način ublažili gore navedene nedostatke, budući da varijable vezane uz bolesnika i druge varijable ne bi trebale utjecati na opseg drenaže ciste; umjesto toga, ishod bi trebao ovisiti isključivo o tehničkim aspektima samog postupka.

Zaključak

Rezultati studije sugeriraju povezanost između volumetrijske analize i opsega evakuacije cističnih lezija mozga. Bez obzira na ograničenu veličinu uzorka, smatramo da su podatci indikativni i zahtijevaju daljnja istraživanja. Smatramo da bi volumetrijska procjena trebala biti standardna dijagnostička procedura kod svih pacijenata koji su podvrgnuti postupku stereotaktičke evakuacije moždanih cističnih lezija.

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: SMM, HB

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: SMM, HLJ, HB

Pisanje prve verzije rada: HB

Kritička revizija: SMM, HLJ, HB

LITERATURA

1. *Lange N, Berndt M, Jörger AK, Wagner A, Wantia N, Lummel N i sur.* Clinical characteristics and course of primary brain abscess. Acta Neurochir (Wien). 2018;160(10):2055–62.
2. *Chen M, Low DCY, Low SYY, Muzumdar D, Seow WT.* Management of brain abscesses: where are we now? Child's Nervous System. 2018;34(10):1871–80.
3. *Erdoğan E, Cansever T.* Pyogenic brain abscess. Neurosurg Focus. 2008;24(6):E2.
4. *Ljulj H, Barić H, Mihajlovič Marasanov S.* Preoperative volumetry analysis is associated with higher efficacy of stereotactic evacuation of cystic brain lesions or abscess: retrospective comparison in single center. Liječ Vjesn. 2022;144 (Suppl 7):37.
5. *Pesce A, D'Andrea G, Frati A, Wierzbicki V, Caruso R, Raco A.* Preoperative Volumetric Assessment Matched with High-Field Intraoperative Magnetic Resonance Imaging-Guided Stereotactic Evacuation of Brain Abscesses. World Neurosurg. 2016;91:238–44.

Liječ Vjesn 2023;145:291–296
https://doi.org/10.26800/LV-145-9-10-3

Izvorni rad | Original article

Kriptorhizam u djece

Undescended testes in children

Anko Antabak[1,2], Mario Koporčić[3], Dino Papeš[1,2], Stanko Ćavar[1,2], Miran Pasini[1], Krešimir Bulić[1,2], Tomislav Luetić[1,2], Ivan Jelčić[1]

[1] Zavod za dječju kirurgiju, Klinika za kirurgiju, KBC Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[3] Dom zdravlja Centar – Trnje, Zagreb

Deskriptori
KRIPTORHIZAM – epidemiologija, kirurgija, komplikacije; ORHIDOPEKSIJA; DOBNI ČIMBENICI; VREMENSKI ČIMBENICI; RETROSPEKTIVNA ISTRAŽIVANJA

SAŽETAK. Kriptorhizam (nespušten testis), izostanak jednog ili obaju testisa u normalnom skrotalnom položaju, može biti kongenitalan ili stečen. Kongenitalni, primjetljiv već pri rođenju, nastao je zastojem (intraabdominalno, ingvinalno ili visoko skrotalno) testisa na njegovom normalnom putu spuštanja. Kongenitalni kriptorhizam jedna je od najčešćih kongenitalnih anomalija (4% zdrave terminske novorođenčadi i oko 45% nedonoščadi). Kriptorhični testisi, ako dugo ostanu u abnormalnom položaju, prolaze kroz određene histološke promjene, a koje dovode do smanjene plodnosti i povećanog rizika za razvoj malignih tumora testisa. Stoga je preporuka kirurško liječenje završiti do navršenih 12, najkasnije 18 mjeseci života. Cilj ovog rada bio je utvrditi pratimo li mi te smjernice. Proučavali smo razdoblje od 2011. do 2020. godine. U istraživanje je uključeno 598 djece, a koja su u vrijeme operacije bila u dobi od 0 do 18 godina života. Jednostrano nespušteni testis imalo je 413 (69,1%) djece, od čega 245 desno, a 168 lijevo. Bilateralni kriptorhizam je imalo 158 (26,4%) djece koja su operirana u istom aktu i još 27 (4,5%) djece, kod kojih je prvo operirana jedna strana, a naknadno i druga. U prvih 16 mjeseci života operirano je 110 (18,4 %) sve djece koja su analizirana u ovom radu. U prve tri godine života operirano je 279 (46,7%), a do polaska u školu 431 (72%) djece. Prosječna dob djece pri obavljanju orhidopeksije bila je 57,8 mjeseci. Nema značajne razlike bilo da se radilo o jednostranom ili obostranom kriptorhizmu. Kroz čitavo razdoblje praćenja (deset godina) nema razlike prosječne starosti djece, niti se zamjećuje tendencija pada. Valja zaključiti kako se tek mali broj djece operira unutar prvih 18 mjeseci života, a zabrinjava izostanak tendencije smanjenja životne dobi u vrijeme zahvata u promatranom razdoblju.

Descriptors
CRYPTORCHIDISM – complications, epidemiology, surgery; ORCHIOPEXY; AGE FACTORS; TIME FACTORS; RETROSPECTIVE STUDIES

SUMMARY. Cryptorchidism (undescended testicle), the absence of one or both testicles in the normal scrotal position, can be congenital or acquired. Congenital, noticeable already at birth, is caused by the stagnation (intra-abdominal, inguinal or high scrotal) of the testis on its normal path of descent. Congenital cryptorchidism is one of the most common congenital anomalies, occurring in 4% of healthy term newborns and about 45% of premature babies. Cryptorchid testicles, if they remain in an abnormal position for a long time, go through certain histological changes, which lead to reduced fertility and an increased risk for the development of malignant testicular tumors. Therefore, it is recommended to complete the surgical treatment by 12, at the latest 18 months of age. The aim of this paper was to determine whether we follow these guidelines. We studied the period from 2011 to 2020. A total of 598 children were included in this study, who were between 0 and 18 years old at the time of the operation. Out of the total number of children, 413 (69.1%) had unilateral undescended testicles, of which 245 were on the right and 168 on the left side. Bilateral cryptorchidism was present in 158 (26.4%) children who were operated on in the same act and another 27 (4.5%) children who were operated on one side first and then on the other., One hundred and ten(18.4%) children analyzed in this paper were operated in the first 16 months of life. In the first three years of life, 279 (46.7 %) children were operated , and by the time they started school, 431 (72 %) children. The average age of the children when orchidopexy was performed was 57.8 months. There is no significant difference considering whether it was unilateral or bilateral cryptorchidism. Throughout the entire monitoring period (ten years), there was no difference in the average age of the children, nor was there a tendency of decline. It can be concluded that only a small number of children are operated on within the first 18 months of life, and the absence of a tendency to decrease the age at the time of surgery in the observed period is worrying.

Kriptorhizam (nespušten testis), izostanak jednog ili obaju testisa u normalnom skrotalnom položaju, može biti kongenitalan ili stečen. Kongenitalni, primjetljiv već pri rođenju, nastao je zastojem (intraabdominalno, ingvinalno ili visoko skrotalno) testisa na njegovom normalnom putu spuštanja.[1] Kriptorhizam

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

Primljeno 21. ožujka 2023., prihvaćeno 25. svibnja 2023.

je česta kongenitalna anomalija. U 80 – 85% slučajeva je izolirana, znatno rjeđe je u sklopu nekog od gotovo 500 sindroma ili asocijacija, pri čemu se mogu povezati s promjenama na 387 različitih gena.[2] Incidencija se razlikuje ovisno o promatranoj populaciji, a kod zdrave terminske novorođenčadi iznosi 1 – 4,6%. Testisi se mogu spontano spustiti tijekom prvih mjeseci života pa je incidencija u jednogodišnje djece manja i iznosi 1 – 1,5%. U nedonoščadi je višestruko češća i iznosi do 45% u trenutku rođenja, odnosno do 7,3% u dobi od jedne godine.[3,4] U razdoblju od 2016. do 2020. godine primarna zdravstvena zaštita u Hrvatskoj je zabilježila između 1.300 i 1.600 djece s kriptorhizmom.[5–9] Većina djece ima jednostrani kriptorhizam (60 – 70%), češće desno. Učestalost položaja nespuštenih testisa varira ovisno o istraživanju, što je dijelom posljedica njihove različite klasifikacije. Najčešći položaj je supraskrotalni, a intraabdominalni najrjeđi.[10] U prošlosti se smatralo kako su svi kriptorhizmi kongenitalni, ali danas postoje brojne studije koje opisuju stečeni kriptorhizam. Sekundarni kriptorhizam je stečeni kriptorhizam koji nastaje kada se testis podigne u supraskrotalni položaj nakon hernioplastike ili kao posljedica orhidopeksije. Rekurentni kriptorhizam predstavlja testise koji su pri rođenju bili kriptorhični, tijekom vremena se spontano spustili, a zatim se opet podigli. Nestajući testis (engl. *vanishing testis*) je testis koji je u početku razvoja bio prisutan, ali je tijekom vremena izgubljen, najčešće kao posljedica nekog vaskularnog događaja ili torzije. Ageneza testisa je stanje u kojem testis nije postojao ni u početku razvoja. Retraktilni testisi su testisi koji se lako spontano povuku izvan skrotuma, ali se ručno mogu vratiti u skrotum, gdje ostaju barem privremeno. U većini je slučajeva uzrok kriptorhizma nepoznat, ali danas postoje brojna istraživanja koja kao uzrok navode djelovanje raznih genetskih i okolišnih čimbenika. Najznačajniji i nedvojbeno dokazan čimbenik rizika je nedonošenost. Tijekom vremena uočeno je i obiteljsko pojavljivanje kriptorhizma, sugerirajući na vjerojatnost postojanja genetske podloge. Danas se istražuju brojni geni koji se smatraju etiološkim čimbenicima nesindromskog, izoliranog kriptorhizma.[10] Okolišni čimbenici koji se najčešće povezuju s pojavom kriptorhizma jesu konzumacija cigareta i alkohola majke tijekom trudnoće, majčin dijabetes, prekomjerna tjelesna masa i pretilost, konzumacija kofeina te izloženost kemijskim tvarima koje djeluju kao endokrini disruptori.[11] Posljedice kriptorhizma vidljive su histološkim analizama kriptorhičnih testisa. Zamijećene su promjene ovisno o dobi u kojoj je učinjena orhidopeksija. Tako su značajne razlike u histološkoj građi testisa koji su spušteni u skrotum prije navršenih 12 mjeseci života u odnosu na one koji su operirani nakon te dobi.[12] Najznačajnije promjene uključuju zaustavljen normalan razvoj stanica zametnog epitela i njihov smanjen broj u kriptorhičnom, ali u manjoj mjeri i u kontralateralnom testisu. Smanjen broj stanica povezan je, osim s odgođenom orhidopeksijom, i s nepalpabilnim testisima (intraabdominalna lokalizacija). Slične promjene zahvaćaju i Sertolijeve stanice čiji je razvoj poremećen, a broj smanjen. Kriptorhični testisi imaju i smanjen promjer sjemenskih kanalića, izraženiju intersticijsku fibrozu te smanjen ukupni volumen. Sve ove promjene u korelaciji su s malignim aliteracijama tkiva testisa i smanjenjem plodnosti.[13] Tako je rizik za razvoj malignog tumora testisa kod osoba koje su imale kriptorhizam u odnosu na zdravu populaciju tri puta veći. Pored toga, zabilježena je povećana incidencija malignih tumora u kontralateralnim testisima. Važnu ulogu u razvoju ovih malignoma ima dob u kojoj se obavlja orhidopeksija. Istraživanja na tu temu pokazala su do šest puta veći rizik kod dječaka operiranih nakon ulaska u pubertet u odnosu na one koji su operirani ranije. Tumori koji su najviše povezani s kriptorhizmom jesu maligni tumori zametnog epitela testisa, češće seminomi. Utjecaj kriptorhizma na plodnost muškaraca već je godinama tema brojnih istraživanja. Ona su različito kategorizirala ispitanike prema dobi i zabilježila vrlo širok raspon rezultata. Najbolje rezultate pokazale su orhidopeksije učinjene prije navršene druge godine života. Ako se usporedi opća populacija, gdje je stopa uspješnosti ostvarivanja biološkog očinstva 93%, kod muškaraca liječenih zbog unilateralnog kriptorhizma ona je niža i iznosi oko 90%. No, kod muškaraca liječenih zbog bilateralnog kriptorhizma značajnije je niža i iznosi oko 65%.[14] Što je dulja odgoda liječenja, veći je i rizik za razvoj dugoročnih posljedica. Budući da je spontano spuštanje testisa nakon navršenih šest mjeseci života izuzetno rijetko, a uzevši u obzir podatke o histološkim promjenama, liječenje kriptorhizma treba započeti u toj dobi.[15] Bilo kakav oblik liječenja koji dovodi do normalnoga skrotalnog položaja testisa treba završiti najkasnije do 18 mjeseci života. Liječenje kriptorhizma može biti konzervativno i kirurško. Konzervativno liječenje kriptorhizma zasniva se na hormonalnoj ovisnosti prirodnog spuštanja testisa, a podrazumijeva primjenu hCG-a u obliku intramuskularnih injekcija ili GnRH-a u obliku nazalnog spreja. Uspješnost ovog načina liječenja ovisi o prvotnom položaju testisa – što je on više položen, uspješnost je slabija. Ona je, ukupno gledajući, niska, do 20%, s rizikom za ponovno podizanje testisa u gotovo 20% slučajeva. Studije koje su proučavale taj način liječenja uglavnom su lošije kvalitete, s heterogenim populacijama, različitim položajima testisa, različitim dozama i učestalostima primjene lijeka te oskudnim podatcima o dugoročnim rezultatima. Zbog svega toga, hormonsko liječenje nespuštenih testisa se ne preporučuje. Međutim, za dječake s bilateralnim kriptorhizmom preporučuje se liječenje analozima GnRH-a s ciljem očuvanja njihovog reproduktivnog potencijala.[15,16]

Tablica 1. Dob operirane djece zbog unilateralnog kriptorhizma u razdoblju 2011. – 2020.
Table 1. Age of children operated on for unilateral cryptorchidism in the period 2011–2020

Godina / Year	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2011–2020
Broj djece / Number of children	24	38	37	41	45	46	51	44	39	48	413
Prosječna dob mj. / Average age months	67,9	58,2	62,30	64,1	42,2	60,6	64,7	63,6	60,79	57,0	59,7
Standardna devijacija mj. / Standard deviation months	50,1	45,8	40,4	40,1	38,8	47,2	45,3	49,0	44,4	44,9	44,6
Medijan mj. / Median months	70	44,5	56	55	25	42,5	58	48,5	45	39,5	46

Kirurško spuštanje testisa u normalni skrotalni položaj naziva se orhidopeksija i danas je zlatni standard u liječenju kriptorhizma.[17] Izvodi se u općoj anesteziji. U slučaju palpabilnog testisa, može se izvesti ingvinalnim ili skrotalnim pristupom.[18] Najčešće se koristi ingvinalni pristup. Prvi korak u tom pristupu je rez u ingvinalnoj regiji, nakon čega se pristupa ingvinalnom kanalu. Skrotalni pristup se koristi kod nisko smještenih palpabilnih kriptorhičnih testisa. Ako se radi o nepalpabilnim testisima, potreban je ponovni pregled u općoj anesteziji. Ako se tada testis može palpirati, radi se standardna ingvinalna orhidopeksija. Ako još uvijek nije palpabilan, provodi se dijagnostička laparoskopija, s nekoliko mogućih ishoda. U slučaju postavljanja dijagnoze nestajućeg (engl. *vanishing*) testisa, postupak je završen. U slučaju pronalaska intraabdominalno smještenog testisa koji se nalazi previsoko za klasičnu ingvinalnu orhidopeksiju, provodi se Fowler-Stephensova orhidopeksija. Ona uključuje ligaciju testikularnih krvnih žila kako bi se poboljšala kolateralna cirkulacija. Nakon 6 – 12 mjeseci one se presijeku i testis se fiksira u skrotumu. U slučaju pronalaska testisa u blizini unutarnjega ingvinalnog prstena, on se u skrotum može spustiti laparoskopski ili klasičnim ingvinalnim pristupom. Komplikacije orhidopeksije su rijetke i uključuju uobičajene postoperativne komplikacije – infekcije rane, dehiscenciju rane, hematom. Specifične komplikacije su sekundarni kriptorhizam, ozljede krvnih žila i atrofija testisa.[19] O problemu muškoga reproduktivnog zdravlja hrvatske djece iz aspekta dječjeg kirurga unatrag desetak godina pisali su Župančić, Bahtijarević, Todorić.[20–22] No, kod nas i dalje nema publiciranih radova koji obrađuju i prate trend promjene dobi djece u kojoj je načinjen operacijski zahvat nespuštenog testisa.

U ovom radu analizira se životna dob djece u vrijeme zahvata nespuštenog testisa kroz desetogodišnje razdoblje 2011. do 2020. godine.

Ispitanici i metode

Ukupno je 622 djece od početka 2011. do kraja 2020. godine bilo primljeno u Zavod za dječju kirurgiju, Klinike za kirurgiju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb (u daljnjem tekstu Zavod) radi operativnog liječenja kriptorhizma. Svi podatci korišteni u ovom retrospektivnom istraživanju prikupljeni su iz bolničkoga informacijskog sustava KBC-a Zagreb. Prikupljeni i analizirani podatci uključuju godinu u kojoj je pacijent operiran, dob pacijenta u vrijeme operacije izraženu u mjesecima te stranu na kojoj se nalazi nespušteni testis. Iz analize je isključeno 24 djece (operacijski nalaz atrofije ili ageneze testisa, liječenje recidiva). Podatci su prikupljeni u prethodno sastavljene tablice, nakon čega su statistički analizirani pomoću programa *Microsoft Office Excel*. Dob pacijenata u vrijeme operacije analizirana je za svaku godinu posebno te za ukupno razdoblje od deset godina, i to posebno za jednostrano nespuštene testise, obostrano nespuštene testise, testise koji su bili nespušteni na obje strane, ali su operirani odvojeno, te ukupno za sve nespuštene testise.

Rezultati

Prikupljeni su podatci 598 djece i adolescenata, životne dobi od 0 do 18 godina. Najmlađe dijete operirano je u drugom danu života radi dijafragmalne hernije, tijekom čega je izveden i prvi akt orhidopeksije (lijevi testis, koji se nalazio u razini bubrega, fiksirao se za peritoneum u razini unutarnjega ingvinalnog prstena). Najstariji adolescent operiran je s punih 18 godina života, a radi retraktilnog testisa.

Jednostrano nespušteni testis imalo je 413 (69,1%) dječaka, od čega 245 desno, a 168 lijevo. Bilateralni kriptorhizam je imalo 158 (26,4%) dječaka koji su operirani u istom aktu i još 27 (4,5%) njih kod kojih je prvo operirana jedna strana, a naknadno i druga. U prvih 12 mjeseci života operirano je 11 djece. U prvih 16 mjeseci života operirano je 110 djece, a još njih 68 do navršene dvije godine života. U trećoj godini života operirano je 101 dijete, a u trećoj, četvrtoj i petoj po njih 51. U godini polaska u školu 52, u prvom razredu 31, u drugom razredu škole 28 dječaka. U kasnijoj životnoj dobi do punoljetnosti još je operirano ukupno 55 djece. U prvih 16 mjeseci života operirano je 110 (18,4 %) djece koja su analizirana u ovom radu. U prve tri godine života operirano je 279 (46,7%), a do polaska u školu 431 (72%) djece.

Prosječna životna dob djece u vrijeme orhidopeksije iznosila je 58 mjeseci. U djece s jednostranim kriptorhizmom iznosila je prosječno 60 mjeseci, a u skupini s

Tablica 2. Dob operirane djece zbog bilateralnog kriptorhizma u razdoblju 2011. – 2020.
Table 2. Age of children operated on for bilateral cryptorchidism in the period 2011–2020

Godina / Year	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2011–2020
Broj djece / Number of children	10	12	8	16	22	11	23	20	23	13	158
Prosječna dob mj. / Average age months	38,2	34,5	33,4	77,6	47,7	58,0	46,1	64,1	64,7	60,1	54,5
Standardna devijacija mj. / Standard deviation months	23,0	15,76	22,3	48,1	32,5	38,5	31,1	46,2	50,9	43,5	40,0
Medijan mj. / Median months	31	33	26,5	75	38	39	35	52,5	61	39	39

Tablica 3. Dob operirane djece zbog kriptorhizma u razdoblju 2011. – 2020.
Table 3. Age of children operated on for cryptorchidism, in the period 2011–2020

Godina / Year	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2011–2020
Broj djece / Number of children	37	53	47	59	72	62	77	66	63	62	598
Prosječna dob mj. / Average age months	56,8	53,5	57,9	65,8	44,2	60,9	58,7	63,0	61,4	57,0	57,8
Standardna devijacija mj. / Standard deviation months	44,1	41,2	38,5	43,3	37,8	46,6	41,9	47,5	46,6	44,2	43,4
Medijan mj. / Median months	39,5	39	47	63	30,5	38,5	46	50,5	45	39	43

obostranim kriptorhizmom 54 mjeseca. Odnos dobi po godinama tijekom promatranog razdoblja prikazan je u tablici 1 za jednostrane, u tablici 2 za obostrane, a u tablici 3 za svu djecu.

Ako je orhidopeksija učinjena na obje strane, ali ne u isto vrijeme, za izračun prosječne dobi tijekom cijelog razdoblja od deset godina korištena je dob pri prvoj orhidopeksiji.

Rasprava

U razdoblju od 2011. do 2021. godine nema značajnih oscilacija broja operativno liječene djece radi kriptorhizma, a koja su operativno liječena u Zavodu. Samo je 18,4% djece operirano do navršenih 18 mjeseci života, a u prve četiri godine 63,7%. Dakle, ni prastare postulate kako svu djecu radi kriptorhizma treba operirati u prve četiri godine života nismo još postigli. Iz naših se rezultata vidi kako je većina djece operirana do prvog razreda osnovne škole (72%) i može se povezati sa sistematskim pregledom pred upis u školu. Prosječna životna dob u vrijeme orhidopeksije u našoj skupini istraživane djece bila je 58 mjeseci (4 godine i 10 mjeseci). Prosječna životna dob u vrijeme izvođenja orhidopeksije nije značajno varirala od godine do godine u promatranom vremenskom razdoblju. Nema niti trenda smanjivanja, ali niti povećavanja. To je uočljivo ako se promatraju unilateralni, odnosno bilateralni kriptorhizam svaki zasebno, ali i zajedno. Ovaj realitetni problem u nas nije izoliran slučaj. Velik broj istraživanja različitih država diljem svijeta opisuju sličan problem. Većinom se prosječna dob djeteta prilikom izvođenja orhidopeksije u svijetu kreće između 24 i 64 mjeseca, s malim postotkom djece operirane u preporučenom razdoblju.[23–25] U nekim istraživanjima iznose se podatci da je između 27% i 35,2% djece operirano do navršenih 18 mjeseci života[26] odnosno između 31% i 43% do navršene dvije godine života.[27] Bašković i suradnici analizirali su dob djece operirane u Klinici za dječje bolesti Klaićeva, Zagreb. Analizirali su 198 djece koja su operirana 2019. godine, te je prosječna dob te djece bila 64,1 mjeseci. Kada se analiziraju samo djeca s kongenitalnim kriptorhizmom, njih 16% je operirano u dobi do 18 mjeseci života. Autori u radu konstatiraju kako je to prekasno.[28] U nekim državama prosječna dob u vrijeme izvođenja orhidopeksije ima tendenciju smanjivanja, ali ona još uvijek nije zadovoljavajuća. Tako Zvizdić i suradnici analiziraju samo vrijeme zahvata u djece s kongenitalnim kriptorhizmom u dva razdoblja, 2008. – 2010. i 2015. – 2017., te nalaze značajno smanjenje dobi, no i dalje je 65% djece operirano u dobi do 18 mjeseci života.[23] U svijetu su provedena i brojna istraživanja koja su proučavala razloge kasnog obavljanja orhidopeksije, a njihovi rezultati pokazuju širok spektar razloga. Kao jedan od najčešćih razloga navodi se kasno upućivanje djeteta s kriptorhizmom dječjem kirurgu od strane liječnika primarne zdravstvene zaštite.[29] Taj podatak, nadalje, otvara nova pitanja o razlozima kasnog upućivanja. Istraživanja pokazuju da se jednim dijelom iza toga krije manjkavo znanje liječnika primarne zdravstvene zaštite – ne gledaju ili ne razumiju smjernice, ne razumiju patofiziologiju kongenitalnog nasuprot stečenom kriptorhizmu, nisu svjesni ozbiljnosti stanja, misle da će se s vremenom spustiti, predugo ih prate ili ih ne prate kontinuirano.[30] Istraživanje provedeno u SAD-u pokazalo je da 53%

liječnika primarne zdravstvene zaštite, koji su u kontaktu s pedijatrijskim pacijentima, nije imalo nikakav ili je imalo minimalan kontakt s dječjom urologijom tijekom edukacije. Kada se radi o pacijentima s obostrano nespuštenim testisima, više od 6% ispitanih liječnika nije educiralo roditelje ili je reklo da ne postoji povećan rizik za razvoj malignog tumora testisa, a više od 35% njih je isto učinilo s rizikom za smanjenu plodnost. Kada se radi o pacijentima s jednostrano nespuštenim testisom, taj udio iznosi više od 5% kod rizika za razvoj malignog tumora testisa, odnosno više od 35% kod rizika za smanjenu plodnost. U istom istraživanju, 20% ispitanika reklo je da s upućivanjem specijalistu čeka do ulaska u pubertet.[31] Drugo istraživanje koje je provedeno među studentima posljednje godine i liječnicima primarne zdravstvene zaštite koji su u kontaktu s pedijatrijskim pacijentima pokazalo je kako 83% studenata, 12% pedijatara i 28% liječnika obiteljske medicine nikada nije vidjelo dijete s kriptorhizmom. Nadalje, 34% ispitanika nije znalo nabrojiti sve posljedice kriptorhizma, 68% nije znalo kada dijete treba uputiti specijalistu, 66% nije znalo do koje dobi dijete treba biti operirano, a 80% ih nije znalo do kada se to dijete treba pratiti. Lošije rezultate uglavnom su davali mlađi ispitanici.[32] Još jedno istraživanje provedeno je među specijalizantima pedijatrije, obiteljske medicine i urologije, a pokazalo je da njih 62% nije imalo nikakvu ili je imalo minimalnu formalnu edukaciju o pregledu skrotuma, 50% ih je to učilo samostalno, a 20% ih je kriptorhizam definiralo pogrešno.[33] Za Hrvatsku ne postoje službeni podatci o ovom pitanju. Neke studije kao razlog navode i loše organiziranu primarnu zdravstvenu zaštitu te duge liste čekanja za operacije.[26] U našoj ustanovi nema liste čekanja za ovu operaciju.

Ograničenje našeg istraživanja je izostanak analize uzroka kasnog obavljanja orhidopeksije, odnosno kasnog upućivanja dječjem kirurgiju (ascendirajući i mobilni testisi, zanemarivanje djeteta, promakla dijagnoza…).

Zaključak

Kriptorhizam u dječjoj dobi jedan je od uzroka muške neplodnosti. Rana dijagnostika i rano liječenje značajne su mjere prevencije. Pitanje muškoga reproduktivnog zdravlja hrvatske djece iz aspekta dječjeg kirurga i nespuštenih testisa, životne dobi u vrijeme operacije, ne prati preporuke stručnih udruga. Ovo pilot-istraživanje treba proširiti na razinu znanstvenog projekta i obuhvatiti sve zdravstvene ustanove u RH u kojima se liječe djeca nespuštenih testisa.

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: AA, MK, DP

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: AA, MK, MP, KB, IL

Pisanje prve verzije rada: AA, MK

Kritička revizija: DP, SĆ, KB, IL

LITERATURA

1. *Antabak A.* Pediatric surgery. U: Mijatović D, Sutlić Ž, Augustin G, Dobrić I, ur. Surgery. Zagreb: Školska knjiga; 2022, str. 797–887.
2. *Urh K, Kolenc Ž, Hrovat M, Svet L, Dovč P, Kunej T.* Molecular Mechanisms of Syndromic Cryptorchidism: Data Synthesis of 50 Studies and Visualization of Gene-Disease Network. Front Endocrinol. 2018;9:425.
3. *Spencer Barthold J, Hagerty JA.* Etiology, Diagnosis and Management of the Undescended Testis. U: Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA, ur. Campbell-Walsh-Wein Urology. 12. izd. Philadelphia: Elsevier; 2021, str. 949–72.
4. *Kübarsepp V, Varik K, Varendi H, Antson A, Veinla M, Nellis G i sur.* Prevalence of congenital cryptorchidism in Estonia. Andrology. 2022;10(2):303–9.
5. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2016. godinu. Stevanović R, Capak K, Brkić K, ur. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2017. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp content/uploads /2018/05/ Ljetopis_2016_IX.pdf. [Pristupljeno 7.9.2022.]
6. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2017. godinu. Stevanović R, Capak K, Brkić K, ur. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/03/Ljetopis_2017.pdf. [Pristupljeno 7.9. 2022.]
7. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2018. godinu. Stevanović R, Capak K, Benjak T, Brkić K, ur. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2019. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wpcontent/uploads/2019/10/ Ljetopis_Yearbook_2018-1.pdf. [Pristupljeno 7.9.2022.]
8. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2019. godinu. Stevanović R, Capak K, Benjak T, Brkić K, ur. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/02/ Ljetopis_Yearbook_2019.pdf. [Pristupljeno 7.9.2022.].
9. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2020. godinu – tablični podaci. Primarna zdravstvena zaštita – zbirno. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wpcontent/uploads/2021/05/04_PZZ_2020_.xlsx. [Pristupljeno 7.9.2022.]
10. *Damjanov I, Krušlin B, Ćorić M, Ulamec M.* Bolesti muškog spolnog sustava. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić J, Nola M, ur. Patologija: 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018, str. 575–95.
11. *García J, Ventura MI, Requena M, Hernández AF, Parrón T, Alarcón R.* Association of reproductive disorders and male

congenital anomalies with environmental exposure to endocrine active pesticides. Reprod Toxicol. 2017;71:95–100.

12. *Feyles F, Peiretti V, Mussa A, Manenti M, Canavese F, Cortese MG i sur.* Improved sperm count and motility in young men surgically treated for cryptorchidism in the first year of life. Eur J Pediatr Surg. 2014;24(5):376–80.
13. *Braga LH, Lorenzo AJ, Romao RLP.* Canadian Urological Association-Pediatric Urologists of Canada (CUA-PUC) guideline for the diagnosis, management, and followup of cryptorchidism. Can Urol Assoc J. 2017;11(7):251–60.
14. *Fawzy F, Hussein A, Eid MM, El Kashash AM, Salem HK.* Cryptorchidism and Fertility. Clin Med Insights Reprod Health. 2015;9:39–43.
15. *Echeverría Sepúlveda MP, Yankovic Barceló F, Lopez Egaña PJ.* The undescended testis in children and adolescents. Part 1: pathophysiology, classification, and fertility- and cancer-related controversies. Pediatr Surg Int. 2022;38(6):781–87.
16. *Kolon TF, Herndon CD, Baker LA, Baskin LS, Baxter CG, Cheng EY i sur.* American Urological Assocation. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. J Urol. 2014;192(2):337–45.
17. *Jaeho Shin, Ga Won Jeon.* Comparison of diagnostic and treatment guidelines for undescended testis. Clin Exp Pediatr. 2020; 63(11): 415–21.
18. *Kim JK, Chua ME, Ming JM, Santos JD, Zani-Ruttenstock E, Marson A i sur.* A critical review of recent clinical practice guidelines on management of cryptorchidism. J Pediatr Surg. 2018;53(10):2041–7.
19. *Dayanc M, Kibar Y, Irkilata H, Demir E, Tahmaz L, Peker A.* Long-term outcome of scrotal incision orchiopexy for undescended testis. Urology 2017;70:786–8.
20. *Župančić B, Štampalija F, Popović Lj.* Liječenje nespuštenih testisa – vrijeme za promjene u pristupu i načinu kirurškog liječenja. Paediatr Croat 2009;53:13–8.
21. *Bahtijarević Z, Štampalija F, Lesjak N.* Važnost suradnje pedijatra i dječjeg kirurga u očuvanju seksualnog zdravlja muškarca. Paediatr Croat. 2016;60:25–34.
22. *Todorić D, Stanišić L, Meštrović J.* Nove spoznaje u liječenju nespuštenih testisa. Paediatr Croat. 2015;59:109–15.
23. *Zvizdic Z, Islamovic B, Milisic E, Jonuzi A, Vranic S.* Changing Trends in the Referral and Timing of Treatment for Congenital Cryptorchidism: A Single-Center Experience from Bosnia and Herzegovina. J Pediatr Surg. 2020;55(9):1965–8.
24. *Alhazmi H, Junejo NN, Albeaiti M, Alshammari A, Aljallad H, Almathami A i sur.* Timing of orchidopexy at a tertiary center in Saudi Arabia: reasons for late surgery. Ann Saudi Med. 2018;38(4):284–7.
25. *Williams K, Baumann L, Shah A, Abdullah F, Johnson EK, Oyetunji TA.* Age at orchiopexy for undescended testis in the United States. J Pediatr Surg. 2017;53(1):86–9.
26. *Savoie KB, Bachier-Rodriguez M, Schurtz E, Tolley EA, Giel D, Feliz A.* Health Disparities in the Appropriate Management of Cryptorchidism. J Pediatr. 2017;185:187–92.
27. *Boehme P, Geis B, Doerner J, Wirth S, Hensel KO.* Shortcomings in the management of undescended testis: guideline intention vs reality and the underlying causes – insights from the biggest German cohort. BJU Int. 2018;122(4):644–53.
28. *Bašković M, Zaninović L, Sansović I, Meašić AM, Katušić Bojanac A, Ježek D.* Trends in the treatment of undescended testes: a pediatric tertiary care center experience from Croatia. World Jnl Ped Surgery 2022. Dostupno na: https://wjps.bmj.com/content/wjps/5/4/e000461.full.pdf. [Pristupljeno 20.3. 2022.].
29. *Thorup J, Cortes D.* Surgical Management of Undescended Testis – Timetable and Outcome: A Debate. Sex Dev. 2019; 13(1):11–9.
30. *Smith SC, Nguyen HT.* Barriers to implementation of guidelines for the diagnosis and management of undescended testis. F1000Res. 2019;8:326. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/ articles/PMC6436188/. [Pristupljeno 20.3.2022.].
31. *Shnorhavorian M, Jacobs MA, Stearns G, Mingin G, Koyle MA.* Practice variation and clinical confusion regarding undescended testes and retractile testes among primary care respondents: a multi-regional survey study in the United States. Pediatr Surg Int. 2012;28(6):635–9.
32. *Lim LY, Nah SA, Lakshmi NK, Yap TL, Jacobsen AS, Low Y.* Undescended testis: Level of knowledge among potential referring health-care providers. J Paediatr Child Health. 2015; 51(11):1109–14.
33. *Sharma D, Sohn JK, Zillioux JM, Herndon CDA, Corbett ST, Kern NG.* Identifying and addressing training deficiencies in the examination of cryptorchidism-a quality improvement study. J Pediatr Urol. 2020;16(1):61.



Liječ Vjesn 2023;145:297–306
https://doi.org/10.26800/LV-145-9-10-4

Pregled | Review

Suvremeni pristup rehabilitaciji oboljelih od Parkinsonove bolesti

Modern approach to the rehabilitation of patients with Parkinson's disease

Matea Stiperski Matoc[1], Katarina Doko[1], Jan Aksentijević[1], Dubravka Bobek[1]✉

[1] Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu s reumatologijom, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

Deskriptori
PARKINSONOVA BOLEST – dijagnoza, rehabilitacija; NEUROLOŠKI POREMEĆAJI HODA; OGRANIČENJE POKRETLJIVOSTI; POSTURALNA RAVNOTEŽA; TERAPIJSKE VJEŽBE – metode; MODALITETI FIZIKALNE TERAPIJE; RADNA TERAPIJA; TERAPIJA GOVORA; TERAPIJA PLESOM; PROCJENA TEŽINE BOLESTI

SAŽETAK. Parkinsonova bolest (PB) je kronična neurodegenerativna bolest koja se javlja u 2–3% populacije starije od 65 godina. U kliničkoj slici prevladavaju motorički simptomi poput bradikineze, rigora, tremora, hoda sitnim koracima, posturalne nestabilnosti te smrzavanja hoda. Uz farmakološko i kirurško liječenje, rehabilitacija je neizostavni modalitet liječenja. Sastoji se od fizikalne terapije, radne terapije i terapije govora. Temelj suvremene fizikalne terapije jest aktivni pokret uključujući aerobne vježbe, vježbe s otporom, vježbe hoda, vježbe ravnoteže, vježbe s vanjskim vizualnim i auditornim znakovima, *tai chi* i ples. Dokazan je pozitivni učinak vježbanja na oporavak motoričkih funkcija, hoda, ravnoteže te smanjenje učestalosti pada u oboljelih od PB-a.

Descriptors
PARKINSON DISEASE – diagnosis, rehabilitation; GAIT DISORDERS, NEUROLOGIC; MOBILITY LIMITATION; POSTURAL BALANCE; EXERCISE THERAPY – methods; PHYSICAL THERAPY MODALITIES; OCCUPATIONAL THERAPY; SPEECH THERAPY; DANCE THERAPY; SEVERITY OF ILLNESS INDEX

SUMMARY. Parkinson's disease (PD) is a chronic neurodegenerative disease that occurs in 2–3% of the population over the age of 65. The clinical picture is dominated by motor symptoms such as bradykinesia, rigor, tremors, walking with small steps, postural instability, and freezing of gait. Along with pharmacological and surgical, rehabilitation is a fundamental part of the treatment. It consists of physical therapy, occupational therapy and speech therapy. The basis of modern physical therapy is active movement, including aerobic exercises, resistance exercises, gait exercises, balance exercises, exercises with external visual and auditory cues, Tai Chi and dance. The positive effect of exercise on the recovery of motor functions, gait and balance and the reduction incidence of falls has been proven in patients with PD.

Epidemiologija

Parkinsonova bolest (PB) je prvi put opisana u eseju o „drhtavoj paralizi" koji je napisao dr. James Parkinson 1817. godine.[1] Druga je najčešća kronična neurodegenerativna bolest u svijetu nakon Alzheimerove bolesti. Zahvaća 2–3% populacije starije od 65 godina, iako se u manjeg broja ljudi javlja i prije 50. godine života.[2] Prevalencija i incidencija PB-a raste sa životnom dobi i doseže vrhunac između 70. i 79. godine.[3] Veća incidencija PB-a je zabilježena u muškaraca. U žena je prisutan kasniji početak bolesti te sporija progresija bolesti.[4]

Etiopatogeneza

Točan uzrok PB-a još uvijek nije poznat. Različiti genetski i okolišni čimbenici su povezani s povećanim rizikom nastanka bolesti. Izloženost pesticidima, vodi iz bunara, život u ruralnom području te traumatske ozljede glave su najznačajniji okolišni čimbenici rizika.[5] S druge strane fizička aktivnost, nikotin, kava, alkohol i uporaba nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) smanjuju rizik od pojave bolesti.[5,6] Javlja se sporadično. Nasljedni oblik je mnogo rjeđi te su mutacije gena nađene u 5–10% oboljelih.[7] Prve su pronađene mutacije alfa-sinukleinskoga gena (SNCA) koji kodira presinaptički protein α-sinuklein 1996. godine.[8,9] Od tada su otkrivene različite mutacije većeg broja gena poput mutacije parkina (PARK2), PINK1 (PARK6) i DJ-1 (PARK7) te najčešće mutacije LRRK2 gena (engl. *leucine-rich repeat kinase 2*). Mutacije većeg broja različitih gena ukazuju kako je PB heterogena skupina bolesti povezana sličnom patologijom i kliničkom slikom.[7] Patogeneza PB-a obilježena je degeneracijom dopaminskih neurona u substanciji nigri s posljedičnim gubitkom njihovih aksona u strijatumu.[10] Kada se razine neurotransmitora dopamina smanje za 70% u strijatumu, pojavljuju se motorički simptomi poput bradikineze, tremora, ukočenosti, ataksije i posturalne nestabilnosti.[11] Glavna patohistološka značajka bolesti su Lewyjeva tjelešca, citoplazmatska inkluzijska tjelešca u kojima se taloži alfa-sinuklein, u degeneriranim neuronima i stanicama glije. Lewyjeva tjelešca su nađena i u drugim neurodegenerativnim bolestima poput multiple sistemske atrofije i demencije s Lewyjevim tjelešcima koje se zajedničkim imenom nazivaju alfa-sinukleopatije.[12]

Klinička slika

U PB-u postoji velik broj različitih motoričkih simptoma. Bradikineza, tj. smanjena brzina i amplituda po-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. prim. Dubravka Bobek, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-4492-3491
Zavod za fizikalnu medicinu s reumatologijom, Klinička bolnica Dubrava,
Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb, e-pošta: procelnik.fizik@kbd.hr

Primljeno 14. studenoga 2022., prihvaćeno 22. svibnja 2023.

kreta ili teškoća u započinjanju pokreta uvjet je za postavljanje dijagnoze PB-a. Tremor ekstremiteta u mirovanju koji prestaje pri započinjanju pokreta i rigor prilikom pasivnih kretnji su motorički simptomi od kojih se barem jedan mora pojaviti za postavljanje dijagnoze.[13] Uz navedene, javljaju se i drugi motorički simptomi poput posturalne nestabilnosti (gubitak posturalnih refleksa u kasnoj fazi bolesti) koja je uz smrzavanje hoda najčešći uzrok pada u oboljelih od PB-a. Smrzavanje hoda je oblik akineze koji karakterizira trenutna prolazna nemogućnost izvršavanja pokreta prilikom započinjanja koraka ili tijekom hoda.[14] Motorički simptomi se u početku pojavljuju unilateralno. Većina oboljelih od PB-a uz motoričke imaju i nemotoričke simptome poput poremećaja sna, demencije, halucinacija, poremećaja raspoloženja, depresije, ortostatske hipotenzije, urogenitalne disfunkcije, konstipacije te osjetnih poremećaja od kojih je najčešća hiposmija. Nemotorički simptomi prethode motoričkim simptomima godinama te čak desetljećima ranije. Kroz tijek bolesti postaju sve dominantniji te određuju kvalitetu života i progresiju invalidnosti.[2]

Dijagnoza

Dijagnoza se klinički postavlja prema kriterijima Međunarodnog društva za Parkinsonovu bolest i bolesti pokreta (engl. *Movement Disorder Society Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease*).[15] U određenom broju slučajeva (do 24%) postavi se pogrešna dijagnoza multiple sistemske atrofije, progresivne supranuklearne paralize i, rjeđe, kortikobazalne degeneracije umjesto PB-a. Stoga su važne dijagnostičke metode i biljezi koji bi olakšali dijagnozu bolesti u ranoj ili čak prodromalnoj fazi.[16] Magnetska rezonancija mozga (engl. *magnetic resonance* – MR) nije dovoljna za postavljanje dijagnoze PB-a, ali je korisna u isključivanju ishemijskih, upalnih, infektivnih i neoplastičnih uzroka te drugih oblika parkinsonizma.[17] Ipak, novije tehnike MR-a pomažu u prepoznavanju PB-a. Difuzijski mjereni MR (engl. *diffusion-weighted magnetic resonance imaging* – DWI MRI) otkriva abnormalnu difuziju u bazalnim ganglijima i infratentorijalnim strukturama čak i u ranoj fazi bolesti te je koristan za razlikovanje PB-a od multiple sistemske atrofije, progresivne supranuklearne paralize i kortikobazalne degeneracije.[18] Emisijska kompjuterizirana tomografija (engl. *single-photon emission computed tomography* – SPECT) s radionuklidom (joflupan-123I) razlikuje PB, multiplu sistemsku atrofiju te progresivnu supranuklearnu paralizu od esencijalnog tremora. Pozitronska emisijska tomografija fluorodopom (engl. *positrone emission tomography* – PET) također razlikuje PB te ostale parkinsonizme s visokom osjetljivosti (75–100%) i specifičnosti (87–100%).[19] Iako je u nekoliko studija praćena razina različitih proteina (najčešće α-sinukleina) u cerebrospinalnom likvoru, osjetljivost i specifičnost tih biljega bila je ispod zadovoljavajuće razine te se ne koriste u kliničkoj praksi.[20]

Liječenje

Konzervativno liječenje

Farmakološko liječenje PB-a je isključivo simptomatsko. Levodopa je prekursor dopamina te lijek izbora. Zasniva se na nadomještanju manjka dopamina, čime se posljedično ublažuju motorički simptomi. Iako je zlatni standard u liječenju PB-a, kronična terapija levodopom može izazvati motoričke komplikacije. Pojava komplikacija visoko korelira s trajanjem bolesti te trajanjem liječenja i dozom levodope. Nakon četiri do šest godina terapije levodopom, motoričke komplikacije se razviju u 40–50% oboljelih. U kasnim stadijima bolesti motoričke komplikacije imaju značajan učinak na kvalitetu života i invaliditeta. Nadalje, s progresijom bolesti javljaju se simptomi koji su rezistentni na učinak levodope poput posturalne nestabilnosti, smrzavanja hoda, pada, disfagije, demencije, psihoze i poremećaja autonomnoga živčanog statusa. Upravo simptomi koji ne odgovaraju na farmakološko liječenje jesu glavne odrednice kvalitete života, stupnja invalidnosti i na kraju mortaliteta.[21]

Kirurško liječenje

U kasnijim fazama PB-a, kada se simptomi više ne mogu kontrolirati farmakološki, postoji mogućnost neurokirurškog liječenja. Metoda izbora je duboka moždana stimulacija, minimalno invazivni neurokirurški zahvat koji je zamijenio prethodne invazivne metode. Temelji se na visokofrekventnoj električnoj stimulaciji u području talamusa, suptalamičke jezgre ili globusa palidusa, ovisno o dominantnim simptomima.[22]

Rehabilitacija

S obzirom na kronični progresivni tijek bolesti koji vodi k invaliditetu i smanjenoj kvaliteti života, rehabilitacija ima značajnu ulogu u liječenju PB-a.[23] Uz fizikalnu terapiju, rehabilitacija uključuje radnu terapiju te terapiju govora i gutanja. Rehabilitacijski tim je multidisciplinaran te ga čine specijalist fizikalne i rehabilitacijske medicine, neurologije, psihijatrije, psiholog, medicinska sestra/tehničar, fizioterapeut, radni terapeut, logoped, nutricionist i socijalni radnik.[24] Primjenom rehabilitacijskih modaliteta postiže se značajan napredak u provođenju aktivnosti svakodnevnog života bolesnika, poboljšanje motoričkih deficita, ravnoteže, brzine hoda te povećanje kvalitete života.[25,26] Također se povezuje učinak modaliteta fizikalne i rehabilitacijske medicine s pojačanim učinkom levodope.[27]

Većina oboljelih upućuje se na rehabilitaciju tek u kasnijim stadijima bolesti s razvijenom kliničkom slikom smanjene pokretljivosti, smrzavanjem hoda i visokim rizikom od pada, što umanjuje učinkovitost rehabilitacijskih postupaka. Naime, u kasnijem stadiju bolesti rehabilitacija rezultira djelomičnim poboljšanjem funkcije, ali se ne sprječava tjelesno oštećenje ili invaliditet. Prema smjernicama NICE (engl. *National Institute for Health and Care Excellence*) preporučuje se upućivanje bolesnika na rehabilitaciju rano u tijeku bolesti ili odmah nakon postavljanja dijagnoze, čime se provodi sekundarna prevencija te usporava progresija invaliditeta.[23]

Pri prvom pregledu specijalista fizikalne i rehabilitacijske medicine utvrđuje se fizikalni status, težina invaliditeta i kvaliteta života te se definiraju temeljne mjere ishoda rehabilitacije, kao i individualizirani kratkoročni i dugoročni ciljevi u rehabilitaciji.[23] Stupanj težine PB-a određuje se skalom Hoehn i Yahr. To je jednostavna skala koja procjenjuje progresiju simptoma od nultog stupnja (bez znakova bolesti) do petog stupnja (nepokretan bolesnik u invalidskim kolicima ili u krevetu).[14] Temelji se na posturalnoj nestabilnosti te ne uključuje druge motoričke ili nemotoričke simptome. Ipak, viši stupnjevi bolesti po skali Hoehn i Yahr odlično koreliraju s drugim standardiziranim skalama za motoričke simptome, invaliditet i kvalitetu života.[28]

Najopširniji test za mjerenje težine i progresije PB-a jest Jedinstvena ocjenska skala za procjenu Parkinsonove bolesti (engl. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* – UPDRS). UPDRS su razvili neurolozi 1987. godine radi praćenja odgovora na lijekove u PB-u. Danas se UPDRS koristi za bolesnike kojima je dijagnosticiran idiopatski oblik PB-a u bilo kojem stadiju prema skali Hoehn i Yahr. Sastoji se od četiri dijela (prvi dio procjenjuje nemotoričke simptome: razmišljanje, ponašanje i raspoloženje, drugi dio aktivnosti svakodnevnog života, treći dio motoričke funkcije, četvrti dio komplikacije terapije). Prva tri dijela ocjenjuju se na bodovnoj skali od nula do četiri, dok se četvrti dio ocjenjuje s *da* ili *ne*. Veći rezultati ukazuju na težu bolest.[29]

UPDRS III dio je testa koji se koristi za mjerenje motoričkih funkcija i razine invaliditeta. Također je najvažnija mjera u praćenju učinka modaliteta fizikalne medicine u PB-u. S daljnjim razvojem bolesti motorički se simptomi pogoršavaju, a time i rezultati UPDRS III. Dugoročno poboljšani rezultati UPDRS III nakon završene fizikalne terapije glavni su pokazatelji pozitivnog modificirajućeg učinka na PB.[30]

Najčešće primjenjivani testovi ravnoteže jesu Bergova skala ravnoteže (engl. *Berg Balance Scale* – BBS), test sustava za procjenu ravnoteže (engl. *Balance Evaluation Systems Test* – BESTest), njegova skraćena verzija (engl. *Mini Balance Evaluation Systems Test* – MiniBESTest) te funkcijski test dosega (engl. *Functional Reach*). Hod se procjenjuje testom hoda na deset metara (engl. *10m walk test* – 10MWT), šestominutnim testom hoda (engl. *six-min walk test* – 6MWT) kojim se procjenjuje i funkcionalni kapacitet, upitnikom o pojavi smrzavanja hoda (engl. *Freezing of Gait Questionnaire* – FOGQ) te mjerenjem vremena potrebnog za ustajanje i kretanje (engl. *Timed Up and Go* – TUG).[30]

Upitnik o Parkinsonovoj bolesti (engl. *The 39 item Parkinson's disease questionnaire* – PDQ-39) sastoji se od 39 pitanja, a ocjenjuje utjecaj bolesti na kvalitetu života. Upitnik je podijeljen u osam kategorija (pokretljivost, aktivnosti svakodnevnog života, emocionalno stanje, stigma, socijalna podrška, kognitivni status, komunikacija, tjelesna nelagoda) iz kojih se računa indeks PB-a.[31]

Nakon ocjene funkcija i stupnja bolesti određuje se multidisciplinarni plan rehabilitacije. Rehabilitaciju čine aktivni modaliteti fizikalne i rehabilitacijske medicine, radna terapija te terapija govora i gutanja.[26,32] Važne su redovite kontrole specijalista fizikalne i rehabilitacijske medicine svakih šest do dvanaest mjeseci kako bi se mogle brže uočiti manje promjene u statusu (npr. sporiji hod, gubitak ravnoteže) na koje će biti usmjerena rehabilitacija (povećanje brzine hoda, smanjenje rizika od pada).[23]

Fizikalna terapija

Povezanost vježbanja i PB-a prvi put je opisana 1992. godine kada je uočeno da vježbanje u odrasloj dobi značajno smanjuje rizik od nastanka PB-a tijekom života.[33] Od tada su opisani različiti aktivni modaliteti fizikalne terapije koji smanjuju motoričke i nemotoričke simptome bolesti.[34,35]

Pozitivni učinak koji je održan nakon provođenja terapije ukazuje na povezanost između medicinskih vježbi i neuroplastičnosti mozga. U istraživanjima na životinjama s induciranom PB nakon vježbanja povećala se ekspresija protuupalnih citokina, smanjila se razina proupalnih citokina, povećala se razina neurotrofnih čimbenika poput moždanog neurotrofnog čimbenika (engl. *brain-derived neurotrophic factor* – BDNF), usporio se gubitak dopaminergičnih neurona zahvaljujući povećanoj ekspresiji tirozin hidroksilaze i dopaminskog transportera te je zamijećena povećana ekspresija mitohondrijskih proteina i smanjena akumulacija α-sinukleina, što korelira s motoričkim deficitom u PB-u.[36,37]

U osoba oboljelih od PB-a potvrđen je učinak fizikalne terapije na neuroplastičnost mozga. Aerobne vježbe visokog intenziteta na pokretnoj traci dovode do promjene kortikomotorne ekscitabilnosti transkranijskom magnetskom stimulacijom. Zabilježeno je produljenje kortikalnoga tihog perioda, tj. smanjenje kortikomotorne ekscitabilnosti koje je korelirало s po-

Tablica 1. Modaliteti fizikalne terapije u rehabilitaciji oboljelih od Parkinsonove bolesti u Zavodu za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu s reumatologijom u Kliničkoj bolnici Dubrava

Table 1. Modalities of physical therapy in the rehabilitation of patients with Parkinson's disease at the Department of Physical and Rehabilitation Medicine with Rheumatology in the Clinical Hospital Dubrava

Multimodalna fizikalna terapija / Multimodal physical therapy
• Tri ili više modaliteta fizikalne terapije uključujući aerobne vježbe, vježbe s otporom, ravnoteže, hoda i koordinacije / Three or more modalities of physical therapy including aerobic, resistance, balance, gait and coordination training
Vježbe s progresivnim otporom / Progressive resistance training
• Ergometar za ekscentrični trening snage / Ergometer for eccentric strength training • Sprava za koncentrični trening snage / Machine for concentric strength training • Funkcionalni trening snage / Functional strength training
Aerobne vježbe izdržljivosti / Aerobic endurance training
• Vježbe na sobnom biciklu / Stationary bicycle training • Aerobni trening / Aerobic training
Vježbe ravnoteže / Balance training
• Vježbe na stabilometriji / Training on stabilometric platform • Vježbe ravnoteže na tlu / Balance training on the ground • Vježbe strategije kretanja / Movement strategy training • Program prevencije pada / Fall prevention programme
Vježbe hodanja / Gait training
• Vježbe hoda po tlu / Overground training
Vježbe uz pomoć vanjskih znakova / Cueing strategies
• Vježbe hoda s vizualnim znakovima (linije ili oznake na tlu) / Gait training with visual cues (lines or markers on the ground) • Vježbe hoda s auditornim znakovima (glazba na unaprijed postavljenoj frekvenciji) / Gait training with rhythmic auditory cues (music at a preset frequency) • Vježbe hoda sa somatosenzornim znakovima (taktilni osjet) / Gait training with somatosensory cues (tactile sensation)

boljšanjem motoričkih funkcija i parametara hoda u PB-u.[38] Također, povećavaju potencijal vezanja dopamina na dopaminske D2-receptore u strijatumu u ranom stadiju bolesti.[39] Povišene serumske koncentracije BDNF-a izmjerene su desetoga dana intenzivnoga aerobnog vježbanja u oboljelih te je održana povišena koncentracija kroz sljedeća četiri tjedna trajanja terapije. BDNF ima neuroprotektivni učinak koji se prezentirao povećanim vezanjem dopamina za dopaminske transportere.[40] Također su nađene funkcijske promjene moždanih struktura povezanih s motoričkim učenjem koje su korelirale s poboljšanjem motoričkih funkcija nakon aerobnih vježbi.[41]

Kineziterapija, kao aktivni modalitet fizikalne i rehabilitacijske medicine, za osobe oboljele od PB-a ima za cilj poboljšati mišićnu snagu, aerobni kapacitet, ravnotežu, hod i funkcionalnu pokretljivost pomoću različitih vrsta medicinskih vježbi (tablica 1).[30]

Zamijećeno je kako su osobe oboljele od PB-a manje fizički aktivne od zdrave populacije.[30] Već u ranom stadiju bolesti (1. stadij po skali Hoehn i Yahr) oboljeli prohodaju značajno manji broj koraka dnevno od zdravih pojedinaca.[42] Fizička neaktivnost negativno utječe na kardiorespiratorni kapacitet (izražen kao maksimalna potrošnja kisika pri tjelesnoj aktivnosti, tj. VO_2 max) te funkcionalni kapacitet za fizičku aktivnost (izražen šestominutnim testom hoda).[43,44] Kardiorespiratorni kapacitet također ovisi o težini same bolesti s obzirom da je još uvijek očuvan u blagom obliku, a smanjen u umjereno teškom do teškom obliku PB-a. Aerobne vježbe značajno povećavaju kardiorespiratorni kapacitet te funkcionalni kapacitet.[30] Aerobne vježbe koje uključuju neki oblik hodanja (npr. vježbe na pokretnoj traci ili nordijsko hodanje) povećavaju brzinu hoda, duljinu koraka, stabilnost u hodu (smanjena varijabilnost hoda) i skraćuju vrijeme oslonca na dvije noge u hodu.[35,45,46,47] Pozitivan učinak aerobnih vježbi održan je najmanje dvanaest tjedana.[30] Gubitak ostvarenog napretka nakon dvanaest tjedana povezan je s prestankom vježbanja te bi se mogao očuvati kontinuiranom fizičkom aktivnošću.[48] Također, aerobne vježbe smanjuju umor te poboljšavaju kognitivne funkcije, raspoloženje i kvalitetu života.[47,49]

Poznato je kako oboljeli od PB-a brže gube mišićnu snagu. Smanjena snaga uz hipokinezu i bradikinezu zatvara začarani krug smanjene pokretljivosti, što rezultira daljnjom atrofijom mišića te smanjenjem amplitude i brzine pokreta. Vježbe s otporom povećavaju mišićnu snagu te smanjuju bradikinezu.[50] Biopsijom mišića potvrđena je hipertrofija mišićnih vlakana nakon vježbi s otporom[51], dok je elektromiografski (EMG) izmjerena smanjena segmentacija mišićnih kontrakcija i veća aktivacija mišića.[52] Povećana mišićna snaga poboljšava posturalnu ravnotežu i hod.[30] Također, vježbe s otporom smanjuju motoričke simptome bolesti čak i u oboljelih koji nisu farmakološki liječeni.[53] Pozitivan učinak vježbi s otporom na snagu mišića, ravnotežu i pokretljivost održan je najmanje dvanaest tjedana nakon završene fizikalne terapije.[30]

U oboljelih od PB-a poremećaj hoda je česta pojava. Karakteristični su sitni koraci, spori hod te produljeno vrijeme oslonca na dvije noge u hodu.[54] Također je smanjena rotacija trupa i zdjelice pri hodu te je povećana varijabilnost duljine koraka.[55,56] Hipokinetički uzorak hodanja pridonosi povećanom broju pada u oboljelih. Vježbe hoda značajno poboljšavaju brzinu hoda, duljinu koraka, omjer oslonca na jednoj i na dvije noge u hodu te kapacitet hodanja.[30] Vježbe hoda na pokretnoj traci značajno poboljšavaju brzinu hoda, dok nordijsko hodanje uz poboljšanje funkcionalnog kapaciteta ima i pozitivni učinak na ravnotežu.[35] Vježb-

be hoda smanjuju i nemotoričke simptome poput depresije.[57] Korištenje auditornih znakova u hodanju povećava brzinu hoda i duljinu koraka[58], a vizualni znakovi poput naznačenih linija na pokretnoj traci smanjuju pojavnost smrzavanja hoda[59]. Pozitivan učinak vježbi na parametre hoda očuvan je do šest mjeseci nakon završetka terapije.[30]

Posturalna nestabilnost javlja se u PB-u u stadiju 1,5–2 prema skali Hoehn i Yahr.[60] Specifični poremećaji ravnoteže jesu zanošenje pri stajanju na mjestu, nestabilnost u hodu, sporo okretanje, smanjena rotacija trupa, snižena granica ravnoteže (smanjena mogućnost održavanja ravnoteže u nagnutom položaju), poremećena anticipatorna posturalna prilagodba te smanjeni reakcijski posturalni odgovori.[54,61,62,63] Smanjena brzina i amplituda posturalne prilagodbe utječe na smanjenu stabilnost tijekom započinjanja hoda, dosezanja predmeta i transfera iz sjedećeg u stojeći položaj[64,65], dok poremećeni reakcijski posturalni odgovori pridonose povećanom riziku od pada.[66] Rizik od pada je najveći u umjereno teškom stadiju bolesti (3. stadij prema skali Hoehn i Yahr). Daljnjom progresijom bolesti smanjuje se incidencija pada radi smanjene pokretljivosti i sedentarnog načina života.[67] Posljedice pada su prijelomi, imobilizacija, povećani rizik od smještanja u stacionarnu ustanovu i visoka smrtnost.[68] Najpouzdaniji čimbenik rizika pada su dva ili više slučajeva pada u zadnjih godinu dana.[69] Ostali nepromjenjivi čimbenici rizika pada jesu teži oblik bolesti, dugo trajanje bolesti te visoke doze levodope. Čimbenici rizika pada na koje se može utjecati jesu smanjena snaga donjih ekstremiteta, poremećaj ravnoteže, poremećaji hoda te smrzavanje hoda.[70,71,72] Vježbe ravnoteže značajno poboljšavaju ravnotežu, hod i motoričke funkcije.[30,35] Pozitivni učinak je očuvan dvanaest mjeseci. To je najdugotrajniji zabilježeni učinak modaliteta fizikalne terapije u PB-u. Poboljšana ravnoteža, hod i motoričke funkcije smanjuju učestalost pada. Značajno se smanjuje stopa pada odmah nakon završetka vježbi (–37%), nakon tri mjeseca (–81%) te nakon dvanaest mjeseci (–62%).[30] Ipak, primijećen je povećani rizik od pada u oboljelih s teškim motoričkim deficitom (UPDRS III, rezultat ≥27) nakon vježbi ravnoteže. Moguće je objašnjenje kako zbog povećane pokretljivosti i subjektivnog osjećaja ravnoteže nakon provedenih vježbi osobe oboljele od PB-a češće dolaze u izazovne situacije za koje bi trebale imati bolju ravnotežu. Uz to, u uznapredovanim stadijima bolesti bolesnici imaju slabiji kognitivni status te nerazvijene strategije prevencije pada.[23] Nadalje je primijećena i rjeđa pojavnost smrzavanja hoda nakon vježbi ravnoteže.[73] Uz navedene motoričke simptome, smanjuje se anksioznost, apatija, depresija te se povećava kvaliteta života.[23]

Smrzavanje hoda je kratkotrajna nemogućnost izvršavanja pokreta uz subjektivni osjećaj nogu zalijepljenih za tlo u kasnijoj fazi bolesti. Javlja se pri započinjanju hodanja, okretanju, hodanju po uskoj stazi te pri izvođenju druge radnje usporedno s hodanjem.[74] Vježbe s vanjskim znakovima temelje se na vizualnim, auditivnim ili taktilnim znakovima koji pomažu započinjanju i/ili kontinuitetu pokreta te smanjuju pojavu smrzavanja hoda.[30] Pomoću PET-a snimljena je povećana metabolička aktivnost u desnim parijetalnim i temporalnim režnjevima mozga te desnoj polutki malog mozga tijekom vježbi hoda s auditornim znakovima. Kako ta područja SŽS-a sudjeluju u senzomotornom procesuiranju, smatra se kako vanjski senzorički znakovi pozitivno utječu na motoričke izvedbe.[75] Vježbe s vanjskim znakovima poboljšavaju parametre hoda, posebno brzinu hoda, motoričke funkcije i ravnotežu.[30,35] Iako imaju značajan pozitivni učinak tijekom vježbanja, nije zamijećen dugoročni učinak nakon završene terapije.[30]

Osim navedenih zasebnih modaliteta kineziterapije, može se provoditi više različitih modaliteta terapije zajedno. Multimodalni pristup ima pozitivan učinak na motoričke funkcije, aktivnosti svakodnevnog života (rezultati UPDRS II) i samu težinu PB-a (ukupni rezultati UPDRS).[30] U *de novo* dijagnosticiranoj PB nakon multimodalne terapije smanjena je terapijska doza levodope te su očuvani rezultati UPDRS II i III do dvije godine nakon terapije.[76] Usporedbom multimodalne terapije i standardne fizikalne terapije, multimodalna terapija ima značajno bolje rezultate motoričkih funkcija, ravnoteže, aktivnosti svakodnevnog života te kvalitete života odmah po završetku terapije. Razlika između multimodalne i standardne terapije dalje se povećava godinu dana nakon završetka terapija kada su rezultati standardne terapije smanjeni, a multimodalne terapije još uvijek održani.[26]

Uz navedene modalitete, oboljelima se preporučuju komplementarne metode poput borilačkih vještina, joge i plesa za poboljšanje motoričkih i nemotoričkih simptoma PB-a. *Tai chi* uključuje ritmičko prebacivanje težine tijela, kontrolirane kretnje do granica stabilnosti, koračanje i okretanje, što može pridonijeti poboljšanju ravnoteže i hoda.[30] Vježbanje *tai chija* ima pozitivne učinke na ravnotežu, brzinu hoda, duljinu koraka, pokretljivost te rezultate UPDRS III u oboljelih od PB-a.[30,35,77] Primijećena je smanjena učestalost pada tijekom vježbanja do šest mjeseci nakon završetka treninga.[30] Osim poboljšanja motoričkih simptoma, *tai chi* ima pozitivan učinak na depresiju te poboljšanje kvalitete života.[30,77]

Dok se *tai chi* temelji na stajanju i dinamičkim pokretima, u jogi je stavljen naglasak na meditaciju uma i tijela u sjedećem i ležećem položaju.[77] Vježbanje joge poboljšava pokretljivost, smanjuje motoričke simptome te ima pozitivan učinak na depresiju i anksioznost. Uz smanjenje anksioznosti i depresije tijekom vježba-

nja, joga pomaže u smanjenju anksioznosti u budućim situacijama. Druge komplementarne metode poput borilačkih vještina i plesa pozitivno utječu na psihičke tegobe, ali njihovi pozitivni učinci se brže gube u fazi praćenja bolesnika nakon završetka treninga.[78]

Ples je popularna komplementarna metoda u PB-u za poboljšanje motoričkih simptoma. Ritam glazbe može poslužiti kao vanjski znak za početak ili nastavak pokreta, a ponavljanje kretnji, koračanje i okretanje može poboljšati ravnotežu, pokretljivost i smanjiti motoričke simptome.[30,35] Tango je najčešći plesni stil izbora u PB-u. U usporedbi s plesanjem valcera, tango ima značajnije poboljšanje ravnoteže i kapaciteta hodanja. U oboljelih koji su plesali dulje vrijeme (šest do dvanaest mjeseci) zamijećena je smanjena pojava smrzavanja hoda te poboljšani rezultati UPDRS III. Također, plesanje poboljšava kvalitetu života. Grupni tečajevi plesa ili borilačkih vještina koji uključuju interakciju oboljelih mogu povećati motivaciju za vježbanjem.[30]

Tijekom multimodalne terapije, vježbi s otporom, vježbi ravnoteže, vježbi hoda, nordijskog hodanja, *tai chija* i plesa prijavljene su ozljede malog broja oboljelih. Najčešća ozljeda tijekom vježbanja jest pad bez prijeloma. Drugi štetni učinci vježbanja jesu bol u zglobovima i mišićima, hipotenzija, vrtoglavica i umor. Rizik od ozljeđivanja tijekom fizikalne terapije je nizak te se vježbanje smatra sigurnim za osobe oboljele od PB-a.[30]

Radna terapija

S progresijom bolesti motorički poremećaji negativno utječu na izvršavanje svakodnevnih aktivnosti. Radna terapija temelji se na oporavku i prilagodbi radnji potrebnih za obavljanje profesionalnih, rekreacijskih i svakodnevnih aktivnosti. Funkcijski zadatci uključuju brigu o sebi, transfere te vođenje kućanstva.[79] Bolje rezultate ima intenzivna radna terapija kraćeg trajanja nego terapija umjerenijeg intenziteta i duljeg trajanja.[80] Oboljeli od PB-a primjećuju poboljšanje u izvođenju svakodnevnih aktivnosti nakon provedene radne terapije te povećanu samostalnost.[81] Također se poboljšava motorička funkcija gornjih ekstremiteta. Radna terapija produljuje samostalnost u svakodnevnim aktivnostima.[80]

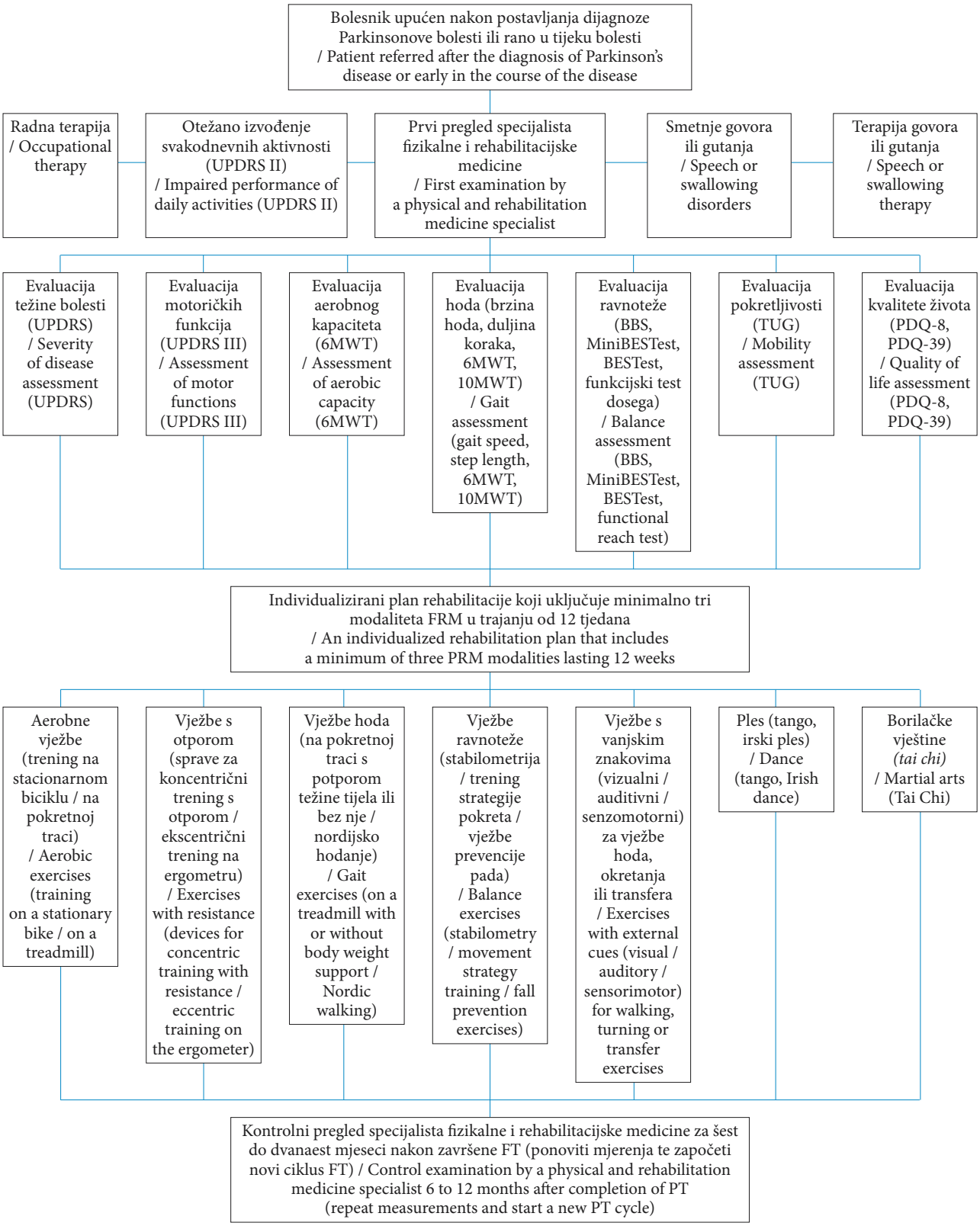
Terapija govora

Velik udio oboljelih od PB-a razvije poremećaj govora uključujući promijenjene laringealne, respiratorne i artikulacijske funkcije. Promjene glasa uključuju smanjenu glasnoću (hipofonija), smanjenu varijabilnost visine glasa (monotoni glas), promuklost te nejasnu artikulaciju. Navedene se promjene glasa zajedničkim imenom zovu hipokinetička dizartrija. Pojavljuju se rano u tijeku bolesti te uz smanjenu ekspresiju lica (lice poput maske) ograničavaju svakodnevnu komunikaciju, zbog čega oboljeli od PB-a rjeđe sudjeluju u razgovorima te se povlače iz društva. Terapija govora s logopedom jest metoda koja može popraviti govor.[82] Koriste se različite tehnike koje se temelje na poboljšanju prozodije glasa (visine i tona glasa), artikulacije, glasnoće glasa i fonacije te na povećanju aktivnosti respiratornih mišića.[83] Vokalna terapija Lee Silverman (LSVT) temelji se na jednostavnim zadatcima (poput proizvodnje samoglasnika, čitanja odlomka, održavanja monologa) koji zahtijevaju fonacijski i respiracijski trud. Cilj zadataka je povećanje glasnoće glasa da bi se „kalibrirao" glas. LSVT poboljšava mišićnu aktivnost i sinergiju laringealnih mišića, adukciju glasnica te konfiguraciju vokalnog trakta. Posljedično se popravlja kvaliteta i glasnoća glasa, artikulacija, prozodija, zvučnost i razumljivost govora. Napredak govora nakon završetka terapije očuvan je do dvije godine. Poboljšanje usmene komunikacije ima velik utjecaj na kvalitetu života.[84]

Uz terapiju govora, u kasnijoj fazi bolesti često je potrebna terapija gutanja. Disfagija se u ranom stadiju bolesti može ublažiti uz pomoć lijekova poput levodope koji poboljšavaju motoriku i brzinu gutanja. S napredovanjem bolesti disfagija postaje rezistentna na lijekove te je nužna terapija gutanja i promjena prehrane. Najbolji odgovor na terapiju ima blaži oblik orofaringealne disfagije.[85]

Zaključak

Rehabilitacija predstavlja neizostavan dio liječenja oboljelih od PB-a. Težina PB-a utječe na ishod terapije zbog čega su oboljeli u ranom stadiju ciljna populacija za modalitete fizikalne medicine, u prvom redu kineziterapiju. Odmah po postavljanju dijagnoze ili rano u tijeku bolesti bolesnici bi trebali biti upućeni na pregled specijalistu fizikalne i rehabilitacijske medicine koji će, u transdisciplinarnom timu s neurologom, definirati stupanj bolesti (skala Hoehn i Yahr), težinu bolesti (UPDRS), motoričke simptome i razinu invaliditeta (UPDRS III), ravnotežu (BBS, BESTest, Mini-BESTest, funkcijski test dosega), funkcionalni kapacitet (6MWT, 10MWT), parametre hoda (brzina hoda, duljina koraka), smrzavanje hoda (FOGQ), pokretljivost (TUG) te kvalitetu života (PDQ-8, PDQ-39). Nakon utvrđivanja inicijalnog stanja, donosi se individualizirani plan rehabilitacije s definiranim kratkoročnim i dugoročnim ciljevima rehabilitacije. Na redovitim kontrolnim pregledima specijalista fizikalne i rehabilitacijske medicine svakih šest do dvanaest mjeseci prate se rehabilitacijski učinci te se uočavaju novonastale promjene u fizikalnom statusu, prema čemu se korigira rehabilitacijski plan. Rehabilitacijski plan uključuje različite modalitete fizikalne i rehabilitacijske medicine, a može uključivati i radnu terapiju te terapi-



UPDRS = Jedinstvena skala za procjenu Parkinsonove bolesti / UPDRS = Unified Parkinson Disease Rating Scale; 6MWT = 6-minutni test hoda / 6MWT = 6-min walk test; 10MWT = Test hoda na 10 metara / 6MWT = 10 meters walk test; BBS = Bergova skala ravnoteže / BBS = Berg Balance Scale; miniBEST = kratki test za procjenu sustava ravnoteže / miniBEST = mini Balance Evaluation Systems' Test; BEST = test za procjenu sustava ravnoteže / BEST = Balance Evaluation Systems' Test; TUG = vrijeme potrebno za ustajanje i kretanje / TUG = Timed Up and Go; PDQ = Upitnik o kvaliteti života s Parkinsonovom bolesti / PDQ = Parkinson's Disease Questionnaire; FRM = fizikalna i rehabilitacijska medicina / PRM = physical and rehabilitation medicine

Slika 1. / Figure 1.

ju govora i gutanja. Ciljevi modaliteta fizikalne medicine jesu poboljšanje motoričkih funkcija, mišićne snage, aerobnog kapaciteta, hoda, ravnoteže te kvalitete života. Aerobne vježbe povećavaju kardiorespiratorni kapacitet i funkcionalni kapacitet. Vježbe s otporom povećavaju mišićnu snagu te poboljšavaju ravnotežu i pokretljivost. Vježbe hoda imaju pozitivan učinak na različite parametre hoda poput brzine i duljine koraka te povećavaju kapacitet hodanja. Vježbe ravnoteže poboljšavaju ravnotežu, hod, motoričke funkcije i smanjuju rizik od pada. Vježbe s vanjskim znakovima smanjuju učestalost epizoda smrzavanja hoda te poboljšavaju hod i motoričke funkcije. *Tai chi*, joga i ples poboljšavaju motoričke funkcije, ravnotežu, hod, smanjuju učestalost pada te smanjuju anksioznost i depresiju u oboljelih od PB-a. Multimodalna terapija ima pozitivne učinke na motoričke funkcije i smanjuje ukupni rezultat UPDRS, tj. težinu bolesti. Rezultati multimodalne terapije dulje su očuvani od rezultata standardne fizikalne terapije te se preporučuje rehabilitacija koja se sastoji od tri ili više različitih modaliteta fizikalne terapije.

S obzirom na to da je PB kronična progresivna bolest, važna je dugoročnost učinka terapije. Dugoročno poboljšanje tjelesnih funkcija nakon aktivnih modaliteta fizikalne i rehabilitacijske medicine u osoba s PB-om ukazuje na neuroplastične promjene u motoričkim i kognitivnim moždanim spojevima ovisne o vježbanju. Vježbe hoda u trajanju od najmanje četiri tjedna te vježbe ravnoteže od najmanje osam tjedana imaju pozitivne učinke koji mogu trajati od tri do dvanaest mjeseci nakon završetka terapije. Vježbe s otporom, aerobne vježbe, *tai chi* i ples u trajanju od najmanje dvanaest tjedana imaju dugoročne pozitivne učinke. Slika 1 prikazuje hodogram rehabilitacije bolesnika oboljelih od PB-a koji se primjenjuje u svakodnevnoj kliničkoj praksi u Zavodu za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu s reumatologijom Kliničke bolnice Dubrava. Potrebna su daljnja istraživanja koja će pokazati povezanost učinkovitosti s intenzitetom i trajanjem pojedinog modaliteta fizikalne i rehabilitacijske medicine u bolesnika s PB-om.

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: MSM, JA, DB

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: MSM, KD

Pisanje prve verzije rada: MSM

Kritička revizija: DB

LITERATURA

1. *Parkinson J.* An Essay on the Shaking Palsy. London: Sherwood, Neely and Jones; 1817.
2. *Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J i sur.* Parkinson disease. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3:17013.
3. *Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD.* The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord. 2014;29(13):1583–90.
4. *Shulman LM.* Gender differences in Parkinson's disease. Gend Med. 2007;4(1):8–18.
5. *Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ i sur.* Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. Ann Neurol 2012;72:893–901.
6. *Ascherio A, Schwarzschild MA.* The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. Lancet Neurol. 2016;15(12):1257–72.
7. *Corti O, Lesage S, Brice A.* What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. Physiol Rev. 2011;91(4):1161–218.
8. *Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, Johnson WG, Ide SE, Di Iorio G i sur.* Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. Science. 1996;274(5290):1197–9.
9. *Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A i sur.* Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. Science. 1997;276(5321): 2045–7.
10. *MacMahon Copas AN, McComish SF, Fletcher JM, Caldwell MA.* The Pathogenesis of Parkinson's Disease: A Complex Interplay Between Astrocytes, Microglia, and T Lymphocytes? Front Neurol. 2021;12:666737.
11. *Fearnley JM, Lees AJ.* Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. Brain. 1991;114(Pt 5): 2283–301.
12. *Iwatsubo T.* Aggregation of alpha-synuclein in the pathogenesis of Parkinson's disease. J Neurol. 2003;250(Suppl 3):11–4.
13. *Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W i sur.* MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord. 2015;30(12):1591–601.
14. *Jankovic J.* Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79(4):368–76.
15. *Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W i sur.* MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord. 2015;30(12):1591–601.
16. *Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J i sur.* Parkinson disease. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3:17013.
17. *Heim B, Krismer F, De Marzi R, Seppi K.* Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. J Neural Transm. 2017;124(8):915–64.
18. *Mahlknecht P, Hotter A, Hussl A, Esterhammer R, Schocke M, Seppi K.* Significance of MRI in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease. Neurodegener Dis. 2010;7 (5):300–18.
19. *Politis M.* Neuroimaging in Parkinson disease: from research setting to clinical practice. Nat Rev Neurol. 2014;10(12): 708–22.
20. *Chen-Plotkin AS.* Unbiased approaches to biomarker discovery in neurodegenerative diseases. Neuron. 2014;84(3):594–607.
21. *Coelho M, Ferreira JJ.* Late-stage Parkinson disease. Nat Rev Neurol. 2012;8(8):435–42.

22. *Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, Pérez-Ramos J, Serrano-Pérez P, Panetta J, Hilarion P.* Deep brain stimulation in Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. J Neurol. 2014;261(11):2051–60.
23. *Ellis TD, Colón-Semenza C, DeAngelis TR, Thomas CA, Hilaire MS, Earhart GM i sur.* Evidence for Early and Regular Physical Therapy and Exercise in Parkinson's Disease. Semin Neurol. 2021;41(2):189–205.
24. *Rubenis J.* A rehabilitational approach to the management of Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2007;13: 495–7.
25. *Ellis T, de Goede CJ, Feldman RG, Wolters EC, Kwakkel G, Wagenaar RC.* Efficacy of a physical therapy program in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. Arch Phys Med Rehabil. 2005;86(4):626–32.
26. *Monticone M, Ambrosini E, Laurini A, Rocca B, Foti C.* Inpatient multidisciplinary rehabilitation for Parkinson's disease: A randomized controlled trial. Mov Disord. 2015;30(8): 1050–8.
27. *Muhlack S, Welnic J, Woitalla D, Müller T.* Exercise improves efficacy of levodopa in patients with Parkinson's disease. Mov Disord. 2007;22(3):427–30.
28. *Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C i sur.* Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. Mov Disord. 2004;19(9):1020–8.
29. *American Physical Therapy Association.* Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Movement Disorders Society (MDS) Modified Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) [Internet]. Dostupno na: https://www.apta.org/patient-care/evidence-based-practice-resources/test-measures/unified-parkinsons-disease-rating-scale-updrs-movement-disorders-society-mds-modified-unified-parkinsons-disease-rating-scale-mds-updrs. [Pristupljeno 14. 10. 2022.]
30. *Mak MK, Wong-Yu IS, Shen X, Chung CL.* Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease. Nat Rev Neurol. 2017;13(11):689–703.
31. *Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N.* The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. Age Ageing. 1997;26(5):353–7.
32. *Olanow CW, Stern MB, Sethi K.* The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). Neurology. 2009;72:1–136.
33. *Sasco AJ, Paffenbarger RS Jr, Gendre I, Wing AL.* The role of physical exercise in the occurrence of Parkinson's disease. Arch Neurol. 1992;49(4):360–5.
34. *Feng YS, Yang SD, Tan ZX, Wang MM, Xing Y, Dong F i sur.* The benefits and mechanisms of exercise training for Parkinson's disease. Life Sci. 2020;245:117345.
35. *Radder DLM, Lígia Silva de Lima A, Domingos J, Keus SHJ, van Nimwegen M, Bloem BR i sur.* Physiotherapy in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Present Treatment Modalities. Neurorehabil Neural Repair. 2020;34(10):871–80.
36. *Svensson M, Lexell J, Deierborg T.* Effects of Physical Exercise on Neuroinflammation, Neuroplasticity, Neurodegeneration, and Behavior: What We Can Learn From Animal Models in Clinical Settings. Neurorehabil Neural Repair. 2015;29(6): 577–89.
37. *Koo JH, Cho JY, Lee UB.* Treadmill exercise alleviates motor deficits and improves mitochondrial import machinery in an MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease. Exp Gerontol. 2017;89:20–9.
38. *Fisher BE, Wu AD, Salem GJ, Song J, Lin CH, Yip J i sur.* The effect of exercise training in improving motor performance and corticomotor excitability in people with early Parkinson's disease. Arch Phys Med Rehabil. 2008;89(7):1221–9.
39. *Fisher BE, Li Q, Nacca A, Salem GJ, Song J, Yip J i sur.* Treadmill exercise elevates striatal dopamine D2 receptor binding potential in patients with early Parkinson's disease. Neuroreport. 2013;24(10):509–14.
40. *Frazzitta G, Maestri R, Ghilardi MF, Riboldazzi G, Perini M, Bertotti G i sur.* Intensive rehabilitation increases BDNF serum levels in parkinsonian patients: a randomized study. Neurorehabil Neural Repair. 2014;28(2):163–8.
41. *Duchesne C, Gheysen F, Bore A, Albouy G, Nadeau A, Robillard ME i sur.* Influence of aerobic exercise training on the neural correlates of motor learning in Parkinson's disease individuals. Neuroimage Clin. 2016;12:559–69.
42. *Lord S, Godfrey A, Galna B, Mhiripiri D, Burn D, Rochester L.* Ambulatory activity in incident Parkinson's: more than meets the eye? J Neurol. 2013;260(12):2964–72.
43. *Canning CG, Alison JA, Allen NE, Groeller H.* Parkinson's disease: an investigation of exercise capacity, respiratory function, and gait. Arch Phys Med Rehabil. 1997;78(2):199–207.
44. *Canning CG, Ada L, Johnson JJ, McWhirter S.* Walking capacity in mild to moderate Parkinson's disease. Arch Phys Med Rehabil. 2006;87(3):371–5.
45. *Cugusi L, Solla P, Serpe R, Carzedda T, Piras L, Oggianu M i sur.* Effects of a Nordic Walking program on motor and non-motor symptoms, functional performance and body composition in patients with Parkinson's disease. NeuroRehabilitation. 2015;37(2):245–54.
46. *Shulman LM, Katzel LI, Ivey FM, Sorkin JD, Favors K, Anderson KE i sur.* Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with Parkinson disease. JAMA Neurol. 2013;70(2):183–90.
47. *Uc EY, Doerschug KC, Magnotta V, Dawson JD, Thomsen TR, Kline JN i sur.* Phase I/II randomized trial of aerobic exercise in Parkinson disease in a community setting. Neurology. 2014;83(5):413–25.
48. *Schenkman M, Hall DA, Barón AE, Schwartz RS, Mettler P, Kohrt WM.* Exercise for people in early- or mid-stage Parkinson disease: a 16-month randomized controlled trial. Phys Ther. 2012;92(11):1395–410.
49. *Picelli A, Varalta V, Melotti C, Zatezalo V, Fonte C, Amato S i sur.* Effects of treadmill training on cognitive and motor features of patients with mild to moderate Parkinson's disease: a pilot, single-blind, randomized controlled trial. Funct Neurol. 2016;31(1):25–31.
50. *Dibble LE, Foreman KB, Addison O, Marcus RL, LaStayo PC.* Exercise and medication effects on persons with Parkinson disease across the domains of disability: a randomized clinical trial. J Neurol Phys Ther. 2015;39(2):85–92.
51. *Kelly NA, Ford MP, Standaert DG, Watts RL, Bickel CS, Moellering DR i sur.* Novel, high-intensity exercise prescription improves muscle mass, mitochondrial function, and physical capacity in individuals with Parkinson's disease. J Appl Physiol (1985). 2014;116(5):582–92.
52. *David FJ, Robichaud JA, Vaillancourt DE, Poon C, Kohrt WM, Comella CL i sur.* Progressive resistance exercise restores some properties of the triphasic EMG pattern and improves

bradykinesia: the PRET-PD randomized clinical trial. J Neurophysiol. 2016;116(5):2298–311.
53. *Corcos DM, Robichaud JA, David FJ, Leurgans SE, Vaillancourt DE, Poon C i sur.* A two-year randomized controlled trial of progressive resistance exercise for Parkinson's disease. Mov Disord. 2013;28(9):1230–40.
54. *Svehlík M, Zwick EB, Steinwender G, Linhart WE, Schwingenschuh P, Katschnig P i sur.* Gait analysis in patients with Parkinson's disease off dopaminergic therapy. Arch Phys Med Rehabil. 2009;90(11):1880–6.
55. *Van Emmerik RE, Wagenaar RC, Winogrodzka A, Wolters EC.* Identification of axial rigidity during locomotion in Parkinson disease. Arch Phys Med Rehabil. 1999;80(2):186–91.
56. *Hausdorff JM, Cudkowicz ME, Firtion R, Wei JY, Goldberger AL.* Gait variability and basal ganglia disorders: stride-to-stride variations of gait cycle timing in Parkinson's disease and Huntington's disease. Mov Disord. 1998;13(3):428–37.
57. *Nadeau A, Pourcher E, Corbeil P.* Effects of 24 wk of treadmill training on gait performance in Parkinson's disease. Med Sci Sports Exerc. 2014;46(4):645–55.
58. *Ghai S, Ghai I, Schmitz G, Effenberg AO.* Effect of rhythmic auditory cueing on parkinsonian gait: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2018;8(1):506.
59. *Ginis P, Nackaerts E, Nieuwboer A, Heremans E.* Cueing for people with Parkinson's disease with freezing of gait: A narrative review of the state-of-the-art and novel perspectives. Ann Phys Rehabil Med. 2018;61(6):407–13.
60. *Leddy AL, Crowner BE, Earhart GM.* Utility of the Mini-BESTest, BESTest, and BESTest sections for balance assessments in individuals with Parkinson disease. J Neurol Phys Ther. 2011;35(2):90–7.
61. *Mancini M, Carlson-Kuhta P, Zampieri C, Nutt JG, Chiari L, Horak FB.* Postural sway as a marker of progression in Parkinson's disease: a pilot longitudinal study. Gait Posture. 2012;36(3):471–6.
62. *Mancini M, Rocchi L, Horak FB, Chiari L.* Effects of Parkinson's disease and levodopa on functional limits of stability. Clin Biomech (Bristol, Avon). 2008;23(4):450–8.
63. *Boonstra TA, van Kordelaar J, Engelhart D, van Vugt JP, van der Kooij H.* Asymmetries in reactive and anticipatory balance control are of similar magnitude in Parkinson's disease patients. Gait Posture. 2016;43:108–13.
64. *Roemmich RT, Nocera JR, Vallabhajosula S, Amano S, Naugle KM, Stegemöller EL i sur.* Spatiotemporal variability during gait initiation in Parkinson's disease. Gait Posture. 2012;36(3):340–3.
65. *Rogers MW, Kennedy R, Palmer S, Pawar M, Reising M, Martinez KM i sur.* Postural preparation prior to stepping in patients with Parkinson's disease. J Neurophysiol. 2011;106(2):915–24.
66. *King LA, Horak FB.* Lateral stepping for postural correction in Parkinson's disease. Arch Phys Med Rehabil. 2008;89(3):492–9.
67. *Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M, Willemsen M, Zwinderman AH.* Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. J Neurol. 2001;248(11):950–8.
68. *Bloem B, Hausdorff J, Visser JE, Giladi N.* Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. Mov Disord. 2004;19(8):871–84.
69. *Ashburn A, Stack E, Pickering RM, Ward CD.* Predicting fallers in a community-based sample of people with Parkinson's disease. Gerontology. 2011;47(5):277–81.
70. *Dennison AC, Noorigian JV, Robinson KM, Fisman DN, Cianci HJ, Moberg P i sur.* Falling in Parkinson disease: identifying and prioritizing risk factors in recurrent fallers. Am J Phys Med Rehabil. 2007;86(8):621–32.
71. *Kerr GK, Worringham CJ, Cole MH, Lacherez PF, Wood JM, Silburn PA.* Predictors of future falls in Parkinson disease. Neurology. 2010;75(2):116–24.
72. *Mak MK, Pang MY.* Fear of falling is independently associated with recurrent falls in patients with Parkinson's disease: a 1-year prospective study. J Neurol. 2009;256(10):1689–95.
73. *Bloem B, Hausdorff J, Visser JE, Giladi N.* Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. Mov Disord. 2004;19(8):871–84.
74. *Allen NE, Canning CG, Sherrington C, Lord SR, Latt MD, Close JC i sur.* The effects of an exercise program on fall risk factors in people with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. Mov Disord. 2010;25(9):1217–25.
75. *Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A.* Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. Lancet Neurol. 2011;10(8):734–44.
76. *del Olmo MF, Arias P, Furio MC, Pozo MA, Cudeiro J.* Evaluation of the effect of training using auditory stimulation on rhythmic movement in Parkinsonian patients--a combined motor and [18F]-FDG PET study. Parkinsonism Relat Disord. 2006;12(3):155–64.
77. *Song R, Grabowska W, Park M, Osypiuk K, Vergara-Diaz GP, Bonato P i sur.* The impact of Tai Chi and Qigong mind-body exercises on motor and non-motor function and quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Parkinsonism Relat Disord. 2017;41:3–13.
78. *Kwok JYY, Kwan JCY, Auyeung M, Mok VCT, Lau CKY, Choi KC i sur.* Effects of Mindfulness Yoga vs Stretching and Resistance Training Exercises on Anxiety and Depression for People With Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2019;76(7):755–63.
79. *Frazzitta G, Maestri R, Bertotti G, Riboldazzi G, Boveri N, Perini M i sur.* Intensive rehabilitation treatment in early Parkinson's disease: a randomized pilot study with a 2-year follow-up. Neurorehabil Neural Repair. 2015;29(2):123–31.
80. *Javier NS, Montagnini ML.* Rehabilitation of the hospice and palliative care patient. J Palliat Med. 2011;14(5):638–48.
81. *Welsby E, Berrigan S, Laver K.* Effectiveness of occupational therapy intervention for people with Parkinson's disease: Systematic review. Aust Occup Ther J. 2019;66(6):731–8.
82. *Sturkenboom IH, Graff MJ, Hendriks JC, Veenhuizen Y, Munneke M, Bloem BR i sur.* Efficacy of occupational therapy for patients with Parkinson's disease: a randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2014;13(6):557–66.
83. *Trail M, Fox C, Ramig LO, Sapir S, Howard J, Lai EC.* Speech treatment for Parkinson's disease. NeuroRehabilitation. 2005;20(3):205–21.
84. *Suchowersky O, Gronseth G, Perlmutter J, Reich S, Zesiewicz T, Weiner WJ.* Practice Parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2006;66(7):976–82.
85. *Ramig LO, Sapir S, Countryman S, Pawlas AA, O'Brien C, Hoehn M i sur.* Intensive voice treatment (LSVT) for patients with Parkinson's disease: a 2 year follow up. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001;71(4):493–8.

Liječ Vjesn 2023;145:307–320
https://doi.org/10.26800/LV-145-9-10-5

Pregled | Review

Dugi COVID ili postakutne posljedice COVID-19

Long COVID or postacute COVID-19 sequelae

Nina Vrsaljko[1]✉, Klaudija Višković[1,3], Adriana Vince[1,2]

[1] Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević", Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[3] Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci

Deskriptori
POST-AKUTNI COVID-19 SINDROM; COVID-19; SARS-CoV-2; PLUĆA – slikovna dijagnostika

SAŽETAK. Tijekom još uvijek prisutne pandemije COVID-19 uočen je problem velikog broja bolesnika s perzistirajućim simptomima nakon akutne infekcije. Postoje brojne definicije ovog sindroma, ali „dugi COVID" (od engl. *Long COVID*) ili post-akutni COVID definira se kao prisutnost protrahiranih simptoma ili ponovno javljanje simptoma mjesec dana nakon početka akutne bolesti. „Dugi COVID" dijeli se na „produljeni simptomatski COVID-19" ako simptomi traju od 4 do 12 tjedana te „post-COVID sindrom" ako simptomi traju dulje od 12 tjedana nakon infekcije koja klinički i epidemiološki odgovara COVID-19, a ne mogu se pripisati drugoj dijagnozi. Zahvaćen može biti svaki organski sustav, a najčešći simptomi uključuju umor, nedostatak zraka, palpitacije, vrtoglavicu, bol, neurokognitivnu disfunkciju, nesanicu, intoleranciju napora, smanjenu mogućnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti i sveukupno smanjenu kvaliteta života. Patofiziologija je multifaktorijalna i sam mehanizam nastanka bolesti nije u potpunosti razjašnjen. Usprkos brojnim studijama, komplikacije, liječenje i prognoza postakutnih posljedica COVID-19 nisu još dovoljno istraženi. S obzirom na raznolikost kliničke prezentacije, liječenje i prevencija zahtijevaju multidisciplinarni pristup bolesti. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdili čimbenici rizika i patofiziološki mehanizmi i postavili pouzdaniji algoritmi dijagnostičke obrade, liječenja i praćenja bolesnika. U ovom radu prikazujemo pregled dosadašnjih svjetskih spoznaja o „dugom COVID-u" uz prikaz najčešćih post-COVID radioloških promjena u bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević".

Descriptors
POST-ACUTE COVID-19 SYNDROME; COVID-19; SARS-CoV-2; LUNG – diagnostic imaging

SUMMARY. In addition to the COVID-19 pandemic itself, a new problem of the rising number of people with persisting symptoms after an acute infection emerged. There are various definitions, but long COVID or post-acute COVID is defined as the presence of prolonged symptoms or long-term complications of an acute infection longer than one month after the first symptoms. Long COVID can be divided into "prolonged symptomatic COVID-19" if symptoms last from 4 to 12 weeks and "post-COVID syndrome" if symptoms last longer than 12 weeks after infection that clinically and epidemiologically corresponds to COVID-19 and cannot be attributed to any another diagnosis. Any organ system can be affected, the most common symptoms include fatigue, dyspnea, palpitations, dizziness, pain, neurocognitive dysfunction, sleep problems, exercise intolerance, functional disability in daily activities and reduced quality of life. The pathophysiology is multifactorial and the mechanism of the disease is still not fully elucidated. Despite numerous studies, complications, treatment, and prognosis of post-acute consequences of COVID-19 are still not sufficiently investigated. Given the variety of clinical presentations, treatment and prevention require a multidisciplinary approach to the disease. Further research is needed to determine risk factors and pathophysiological mechanisms so more reliable diagnostic algorithms, treatment, and patient follow-up could be established. In this article we present an overview of the current knowledge about the long COVID syndrome and an overview of the most common post-COVID radiological presentations in patients treated at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević".

Od prvog zabilježenog slučaja COVID-19 u prosincu 2019. uzrokovanog novim sojem koronavirusa (SARS-CoV-2) u Kini, svijet se nezabilježenom brzinom suočio s globalnom zdravstvenom nedaćom. Pandemija je ostavila velike zdravstvene, psihološke i socioekonomske posljedice s još uvijek neizvjesnim krajnjim ishodima. Osim teških akutnih oblika bolesti brzo je uočeno da značajan broj bolesnika osjeća različite simptome i mjesecima nakon preboljele akutne bolesti. Tako je nastao pojam „dugi COVID" ili *long COVID* sindrom, a termin „post-acute COVID-19 syndrome" (PACS) kreirao je pacijent obolio od COVID-19 i prvi put je korišten kao *hashtag*-znak (#) na *Twitteru* u svibnju 2020. godine.[1]

Simptomi vezani uz navedeni sindrom traju tjednima te znatno smanjuju kvalitetu života. Može biti

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Nina Vrsaljko, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-4986-5171
Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević", Mirogojska 8, 10000 Zagreb,
e-pošta: nvrsaljko@yahoo.com

Primljeno 20. siječnja 2023., prihvaćeno 22. svibnja 2023.

zahvaćen gotovo svaki organski sustav, uključujući kardiovaskularni, respiratorni, gastrointestinalni, neurološki, mišićno-koštani, endokrini, a često se javljaju i psihijatrijski problemi, astenija i umor. Učestalost raznih simptoma u post-COVID periodu jest velika, a po najnovijim istraživanjima 54% oboljelih osoba ima bar jedan simptom ili postakutnu sekvelu COVID-a (PASC) šest mjeseci po ekspoziciji virusu SARS-CoV-2.[2] Sindrom „dugi COVID" ne veže se isključivo uz teži oblik COVID-19, već se često viđa i u osoba koje su imale blagi oblik bolesti. Najčešće postakutne sekvele uključuju kroničan umor, malaksalost, poremećaj pamćenja i koncentracije, dugotrajan gubitak osjeta okusa i mirisa, noćno znojenje, bolove u mišićima i zglobovima, glavobolju i gubitak kose. Česti su simptomi vezani za respiratorni sustav, poput dispneje, boli u prsima i protrahiranoga suhog kašlja.

U ovom preglednom radu prikazujemo do sada poznate spoznaje o ovom problemu potkrijepljene radiološkim slikama nastalima tijekom dijagnostičke obrade bolesnika s postakutnim posljedicama COVID-19 tijekom 2021. i 2022. godine u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu.

Definicije

Definicija pojma „post-COVID stanje" prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (*World Health Organization* – WHO, 6. 10. 2021., *Delphi Consensus*) uključuje sljedeće: „stanje u osoba s anamnezom vjerojatne ili dokazane infekcije SARS-CoV-2, obično tri mjeseca nakon početka simptoma COVID-19, koje traje najmanje dva mjeseca i ne može se objasniti alternativnom dijagnozom".[3] Česti simptomi uključuju umor, kratkoću daha, kognitivnu disfunkciju, ali također imaju utjecaj na svakodnevno funkcioniranje. Simptomi mogu nastati *de novo* nakon početnog oporavka ili trajati u kontinuitetu od početka bolesti, mogu fluktuirati ili relapsirati tijekom vremena.

Prema smjernicama NICE-a (*National Institute for Health*), „dugi COVID" ili post-akutni COVID definira se kao prisutnost protrahiranih simptoma ili kao dugotrajne komplikacije akutne infekcije četiri tjedna nakon pojave prvih simptoma. „Dugi COVID" može se dalje podijeliti u dvije kategorije: 1) *produljeni simptomatski COVID-19* ako simptomi traju od 4 do 12 tjedana; 2) *sindrom post-COVID* ako simptomi traju dulje od 12 tjedana nakon infekcije koja klinički i epidemiološki odgovara COVID-19 i ne mogu se pripisati drugoj dijagnozi. Za postavljanje dijagnoze nije potrebno imati prethodno pozitivan PCR-test na SARS-CoV-2 niti pozitivnu serologiju.[4,5] Recentnija nomenklatura obuhvaća sve ove promjene u skupinu tzv. *postakutnih sekvela* koje se zatim dijele na kratkotrajne (jedan mjesec nakon COVID-19), intermedijarne (dva do tri mjeseca nakon COVID-19) i dugotrajne (šest mjeseci nakon početka COVID-19).

Patofiziologija

Patofiziologija je multifaktorijalna i sam mehanizam nastanka bolesti još uvijek nije u potpunosti razjašnjen. Neke teorije sugeriraju da simptomi mogu biti posljedica izravnog djelovanja virusa na ciljne stanice, nastanka kronične upale zbog postinfekcijske disregulacije imunosnog sustava, vaskularne ozljede i ishemije zbog hiperkoagulabilnosti izazvane virusom i tromboembolijskim incidentima ili poremećenom regulacijom renin-angiotenzin sustava zbog učinka virusa SARS-CoV-2 na tkiva s visokom ekspresijom receptora ACE2. [4] Također, kao ključni čimbenik u patofiziologiji PACS-a sve češće se spominje perzistiranje virusa SARS-CoV-2 i njegovih fragmenata, reaktivacija drugih virusnih infekcija, osobito virusa Epstein-Barr (EBV), pokretanje autoimunosnih procesa i trajno oštećenje tkiva uzrokovano upalom.[4,6,7] Jednu od ključnih uloga u razvoju post-COVID simptoma ima stanje kronične upale. Vaskularno oštećenje u akutnoj bolesti povezano s hiperprodukcijom citokina, poglavito IL-6 i TNFα, može biti uzrok plućne fibroze nakon COVID-19 koju karakterizira nekontrolirana proliferacija fibrocita kao posljedica nereguliranog oslobađanja matriksnih metaloproteinaza. Nadalje, monociti i makrofagi, u sklopu odgovora na akutnu infekciju, migriraju iz pluća u ostala tkiva te tako doprinose komplikacijama i na drugim organskim sustavima.[8]

U sve većem broju studija pokazalo se da kod nekih pacijenata s PACS-om virus SARS-CoV-2 ostaje prisutan u raznim tkivima nakon akutne infekcije uključujući respiratorni i gastrointenstinalni trakt, srce, bubrege, mišiće, mozak i limfne čvorove.[9] Prema raznim studijama SARS-CoV-2 se može replicirati unutar različitih tkiva više od tri mjeseca nakon infekcije, a u nekih se bolesnika virusna RNA može detektirati u više organskih sustava čak i do 230 dana nakon akutne infekcije.[10] Molekularni mehanizmi kojima SARS-CoV-2 uzrokuje dugotrajnu perzistirajuću infekciju još su nedovoljno istraženi, a smatra se da njenom razvoju pogoduje stanje imunosupresije, ali i moguća integracija SARS-CoV-2 sekvenci u genom zaražene stanice.[11,12] Jedna od predloženih hipoteza jest da se zbog visoke fuzijske aktivnosti *spike* proteina ili neke druge komponente SARS-CoV-2 čestice virus može širiti direktnim kontaktom između stanica. Time se omogućuje izbjegavanje imunosnog sustava.[13] Prisutnost virusne RNA i ostali virusnih proteina može uzrokovati trajni podražaj imunosnog sustava i time održavati stanje kronične upale. Čimbenikom rizika za razvoj PACS-a smatra se viremija SARS-CoV-2 u trenutku postavljanja dijagnoze akutne bolesti. U dodatne čimbenike rizika spada i prisutnost cirkulirajućih EBV-antitijela i autoantitijela, što sugerira da reaktivacija virusa, kao i imunosna aktivacija i autoimunost pridonose patogenezi PACS-a.[14]

Istraživanja pokazuju da je težina akutne bolesti povezana s povećanim rizikom od perzistirajućih abnormalnosti na CT-u, kao i plućne fibroze, posebno u pacijenata koji su zahtijevali nadoknadu kisika ili mehaničku ventilaciju. Ostaje nejasno u kojoj mjeri nalazi CT-a koreliraju sa simptomima i respiratornom funkcijom. Kako za sada ne postoji konsenzus o vrsti „fibroznih" sekvela u post-COVID-u, u literaturi se post-COVID fibroza opisuje kao organizirajuća upala pluća, intersticijska bolest pluća ili samo plućna fibroza. Stariji bolesnici koji se liječe u jedinicama intenzivnog liječenja i zahtijevaju mehaničku ventilaciju imaju najveći rizik od razvoja plućne fibroze. Dva najčešća poremećaja respiratorne funkcije jesu značajno smanjenje difuznog kapaciteta pluća (engl. *diffusing capacity of the lungs tests* – DLCO) i povezano oštećenje plućnog intersticija.[15,16]

U studiji koja je pratila oboljele od COVID-19 tri mjeseca nakon otpusta iz bolnice, radiološke abnormalnosti i oštećenja plućne funkcije otkriveni su u 71% odnosno 25% bolesnika, unatoč tomu što je samo manje od 10% imalo tešku upalu pluća.[17] Druga studija također je utvrdila smanjeni kapacitet difuzije pluća koji je korelirao s radiološkim abnormalnostima u 42%.[18] U 50% bolesnika također tri mjeseca nakon otpusta iz bolnice, neovisno o težini akutne bolesti. Kod otprilike polovice bolesnika koji su bili hospitalizirani zbog COVID-19, radiološke abnormalnosti i respiratorni simptomi bili su prisutni čak šest mjeseci nakon početka prvih simptoma.[19] Međutim, neke studije su pokazale da simptomi „dugog COVID-a" mogu perzistirati čak i u pacijenata čiji radiološki nalazi i funkcionalni plućni testovi pokazuju poboljšanje. Stoga, razvoj sindroma post-COVID zasigurno uključuje i druge poremećaje pored onih u respiratornoj funkciji.[8]

Infekcija SARS-CoV-2 pokreće niz procesa koji dovode do poremećaja mikrocirkulacije i hiperkoagulabilnosti koji utječu na sve organe i mogu dovesti do tromboembolijskih incidenata koji se javljaju u približno 5% slučajeva.[4] Mikrovaskularne tromboze igraju ulogu u razvoju PACS-a.[7] Različiti mehanizmi mogu pridonijeti stvaranju mikrougrušaka u raznim organskim sustavima, od kojih je najznačajnija endotelna disfunkcija.[20] Posebnu pozornost treba posvetiti osobama s opterećujućom obiteljskom anamnezom, onima koji su imali prethodni tromboembolijski incident, osobama s malignim bolestima i ženama na hormonskoj kontracepciji odnosno hormonskoj nadomjesnoj terapiji.

Velik broj pacijenata prijavio je neku vrstu neuropsihijatrijskog poremećaja. Učestalost simptoma poput nesanice, znojenja, deficita kranijalnih živaca, konvulzija i encefalitisa postala je toliko velika da je stvoren novi izraz „post-COVID neurološki sindrom". Prisutne su i parestezije i disautonomija. Također se opisuju stanja slična demenciji, anksioznost i depresija.[21,22,23]

Patofiziologija CNS-manifestacija post-COVID-a može se objasniti porastom cirkulirajućih citokina, posebice IL-6 i IL-4, koji prodiru kroz krvno-moždanu barijeru i mijenjaju normalnu neuronsku transmisiju, čime utječu na brojne neurološke funkcije, posebice raspoloženje, koncentraciju i pamćenje. Uočeno je da dolazi do poremećaja GABA-receptora, što za posljedicu ima fizički i kognitivni umor. Dokazano je da su koronavirusi neurotropni i mogu napasti krvno-moždanu barijeru i penetrirati u CNS preko perifernih ili olfaktornih neurona. Hipokampus se čini posebno prijemčivim dijelom CNS-a, što nadalje doprinosi postinfektivnim problemima s pamćenjem. Citokinsku oluju u akutnoj bolesti prati porast katekolamina koji posljedično povećavaju cirkulirajuće citokine, čime se povećava upalna ozljeda, ali dolazi i do disfunkcije autonomnoga živčanog sustava (koja se često očituje kao poremećaj tlaka i pulsa). [24]

Neki autori tvrde da je „dugi COVID" oblik post-traumatskoga stresnog poremećaja (PTSP-a) nakon akutne bolesti. Potrebno je izdvojiti i *post-intensive care* sindrom (skr. PICS) kao skup poremećaja s kojima se susreću bolesnici nakon boravka u jedinicama intenzivnog liječenja, a koji predstavlja velik javnozdravstveni problem nakon hospitalizacije. Obuhvaća kombinaciju psihofizičkih i socioekonomskih posljedica koji su rezultat mikrovaskularne ishemije i ozljeda, nepokretnosti i metaboličkih promjena u kritičnoj bolesti i može trajati mjesecima ili čak godinama.[25]

Klinička slika

Raznolikost kliničke slike „dugog COVID-a" prikazana je u brojnim opservacijskim studijama. Kako nažalost globalno iskustvo s COVID-19 raste, sve je veći broj objavljenih studija posvećenih ovom problemu. Studije uglavnom analiziraju prevalenciju i intenzitet pojedinih simptoma u različito teških oblika bolesti te pokazuju donekle slične rezultate. Prikazat ćemo rezultate nekoliko najvećih prospektivnih studija. Američka „post-COVID" studija Chopre i suradnika analizirala je ishode 488 pacijenata 60 dana po otpustu iz bolnice. Od toga je 32,6% pacijenata prijavilo trajne simptome, a 18,9% je navelo pojavu novih ili pogoršanje starih simptoma. Najčešći simptomi bili su dispneja tijekom hodanja uz stepenice (22,9%), kašalj (15,4%) i trajni gubitak okusa i mirisa (13,1%).[26] Francuska studija koja je pratila 150 pacijenata s blagim do srednje teškim oblikom COVID-19 pokazala je da su u dvije trećine pacijenata simptomi bili prisutni i dva mjeseca nakon akutne bolesti, dok u jedne trećine bolesnika nije nastupilo kliničko poboljšanje ili su se čak osjećali lošije u odnosu na akutnu bolest. Najčešći simptom bila je anosmija/ageuzija.[27] Talijanska studija

Carfija i suradnika pokazala je da simptomi perzistiraju u 87,4% od ukupno 143 koji bolesnika su otpušteni iz bolnice, navodeći umor (53,1%), dispneju (43,4%), bol u zglobovima (27,3%) i bol u prsima (21,7%) kao najčešće simptome.[21] Nedavno objavljena metaanaliza Groffa i suradnika obuhvatila je čak 57 studija koje su pratile post-COVID simptome u ukupno 250.351 bolesnika. Prijavljivani su različiti neurološki simptomi koji su uključivali glavobolju, poremećaj pamćenja, kao i poteškoće s koncentracijom.[2]

Često se navode i anosmija i ageuzija/disgeuzija kao posljedica direktnog učinka virusa na olfaktorni, facijalni, glosofarinegealni i vagalni živac. Anosmija je simptom koji je prijavljen u čak 24 studije.

Chiesa-Estomba i suradnici pratili su 751 pacijenta od kojih je njih 621 (83%) prijavilo potpuni gubitak njuha, a 130 (17%) djelomični gubitak njuha. Nakon prosječnog praćenja od 47 dana od prvog pregleda, 277 (37%) pacijenata i dalje je prijavilo trajni gubitak mirisa, 107 (14%) prijavilo je djelomični oporavak, a 367 (49%) potpuni oporavak njuha.[28] Ageuzija/disgeuzija zabilježena je u 18 studija. U čak 11 studija prijavljena je glavobolja, uz slične rezultate. Tako su Zhao i suradnici, kao i Moreno-Perez i suradnici, pokazali da čak 18% preboljelih navodi simptom glavobolje tri mjeseca nakon akutne bolesti.[17,29]

Za procjenu mentalnog zdravlja u studijama korišteni su različiti standardizirani instrumenti kao što su *Patient Health Questionnaire* – PHQ 2 za provjeru depresije, PHQ 9 za procjenu velikog depresivnog poremećaja, *General Anxiety Disorder* (GAD-7) za procjenu generaliziranog anksioznog poremećaja, *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) za mjerenje simptoma anksioznosti i depresije, *The PTSD Checklist for DSM-5* (PCL-5) i *The Impact of Event Scale* (IES) za procjenu prisutnosti i ozbiljnosti simptoma posttraumatskoga stresnog poremećaja. Za procjenu kvalitete i poremećaja spavanja korišten je *Pittsburgh Sleep Quality Indeks*. Depresija ili anksioznost zabilježeni su u devet studija. Studija koju su proveli Janiri i suradnici uključila je 381 pacijenta, a u njih 115 (30,2%) dijagnosticiran je PTSP. Predispozicijski čimbenici za razvoj PTSP-a bili su ženski spol, anamneza psihijatrijskog poremećaja, simptomi delirija ili agitacije u akutnoj bolesti.[30] Španjolska studija Mendeza i suradnika u konačnici je uključila 179 sudionika. Simptomi anksioznosti pronađeni su u 29,6% sudionika, depresija u 26,8%, a PTSP kod 25,1%. Čak 58,7% sudionika primijetilo je pad neurokognitivnih funkcija. Predispozicijski čimbenici za razvoj psihijatrijskog poremećaja, kao i u prethodno navedenoj studiji, bili su ženski spol, anamneza psihijatrijskog poremećaja i delirij tijekom akutne bolesti.[31]

Uz „dugi COVID“ sve češće se spominje i pojava mijalgičnog encefalomijelitisa (ME) poznatijeg pod imenom „sindrom kroničnog umora“. Etiologija i patofiziologija ME-a nisu u potpunosti razjašnjenje, ali se smatra da čest okidač može biti virusna infekcija. Kako simptomi u „dugom COVIDU“ izuzetno nalikuju na ME, moguće da je i sam COVID-19 jedan od okidača ili da inducira razvoj sindroma nalik njemu.[32]

Plućne manifestacije post-COVID-19 procjenjivale su se testovima plućne funkcije (spirometrija, DLCO – kapacitet difuzije za ugljični monoksid) i radiološkim metodama uključujući radiografiju prsnog koša, višeslojnu kompjuteriziranu tomografiju (engl. *multislice computerized tomography* – MSCT) i magnetsku rezonanciju (engl. *magnetic resonance* – MR). Dispneja se uglavnom procjenjivala putem skale *Modified Medical Research Council Dyspnea Scale* – mMRC te je kao simptom prijavljena u čak 38 studija, a kašalj u njih 26. Ostale često zabilježene posljedice uključivale su opacifikacije poput zrnatog stakla (engl. *ground glass opacities* – skr. GGO), restriktivni obrazac poremećaja plućne funkcije na spirometriji i fibrozu pluća. Sveukupno, radiološke abnormalnosti prsnog koša bile su prisutne u oko 62,2% pacijenata.[2]

Studija koju su proveli Moreno Perez i suradnici uključila je 277 pacijenata i pratila ih je nakon prosječno 77 dana od akutne bolesti. Simptomi post-COVID-19 otkriveni su kod njih 141. Simptomi su većinom bili blagi, a najčešće su prijavljivani dispneja i umor. U 9,3% zabilježene su promjene na spirometriji, dok su u 18,9% bolesnika pronađene radiološke abnormalnosti. Dodatnom analizom ipak nije pronađeno kliničko obilježje koje bi bilo prediktor razvoja simptoma post-COVID-a.[29] Slične rezultate pokazali su i Mandal i suradnici koji su pratili 384 bolesnika nakon prosječno 54 dana od otpusta iz bolnice. Pedeset i tri posto pacijenata prijavilo je dispneju, 34% kašalj i 69% umor.[33] Analizom plućne funkcije oko tri mjeseca nakon akutne bolesti, Shah i suradnici su na uzorku od 60 pacijenata pokazali abnormalni DLCO u njih 52%, pri čemu je 45% također imalo i restriktivni obrazac na spirometriji.[34]

Početkom 2022. godine objavljena je studija Banića i suradnika provedena u Ambulanti za dugi COVID u sklopu Klinike za plućne bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb, gdje se pratio ukupno 261 bolesnik koji se prezentirao simptomima koji su se mogli pripisati „dugom COVID-u“ i perzistirali su između jedan i osam mjeseci nakon akutne bolesti. Procjena statusa bolesnika i njihova stratifikacija u skupine (od 0 do 4) prema težini simptoma vršila se pomoću *Post-COVID Functionality Status scale* (PCFS). U toj studiji najčešći prijavljeni simptomi „dugog COVID-a“ bili su umor (68,2%) i dispneja (58,6%), dok su u manjeg broja bolesnika zabilježeni psihički simptomi (12,6%), vrućica (9,2%) i osip (6,5%). Viši *PCFS score* imali su bolesnici koji su tijekom akutne bolesti bili ovisni o kisiku, bolu-

Tablica 1. Učestalost pojedinih post-COVID-19 simptoma u različitim studijama
Table 1. Prevalence of certain post-COVID-19 symptoms described in different studies

Učestalost simptoma u studijama % / Prevalence of symptoms in studies	Glavobolja / Headache	Dispneja / Dyspnea	Disgeuzija / Dysgeusia	Umor / Fatigue	Artralgije / Arthralgia	Mialgije / Myalgia	Poremećaj spavanja / Sleep disorder	Bol u prsima / Chest pain
Carfi i sur./et al.[21]	9%	**43,4%**	10%	**53,1%**	27,3%	6%	–	21,7%
Zhao YM i sur./et al.[17]	**18,18%**	14,55%	–	16,36%	–	–	–	–
Moreno Perez i sur./et al.[29]	17,8%	**34,4%**	21,4%	**34,8%**	19,6%	19,6%	–	–
Carvalho-Schneider i sur./et al.[27]	–	10,7%	**27,8%**	–	9,8%	–	–	18%
Chopra i sur./et al.[26]	–	**22,9%**	13,1%	–	–	–	–	–
Mandal i sur./et al.[33]	–	**53%**	–	**69%**	–	–	–	–

ju od arterijske hipertenzije ili imaju aktivnu malignu bolest. Ženski spol bio je također čimbenik rizika za viši *PCFS score*, a žene su ujedno prijavljivale i veći broj simptoma „dugog COVID-a" u odnosu na muškarce.[35]

Zbog subjektivne prirode i samoprijavljivanja tegoba konstitucijski simptomi uvelike su varirali između pojedinih studija. Simptomi koji su perzistirali uključivali su umor, slabost mišića, bolove u zglobovima, bolove u mišićima, simptome *flu-like*, povišenu temperaturu, opći algički sindrom i gubitak na tjelesnoj težini. Carvalho-Schneider i suradnici izvijestili su o gubitku na tjelesnoj težini u 9% do 12% bolesnika između tridesetog i šezdesetog dana praćenja.[15] Bol u prsima i palpitacije bile su uobičajene kardiovaskularne manifestacije u preživjelih od COVID-19.

Američka studija Xie i suradnika nedavno objavljena u časopisu *Nature* pokazala je da čak i godinu dana nakon preboljenja COVID-19 postoji značajan rizik od kardiovaskularnih oboljenja koja uključuju cerebrovaskularni inzult, disritmije, ishemijsku bolest srca, mio/perikarditise i srčano zatajenje. Rizik je bio povećan neovisno o težini akutne infekcije COVID-19 te čak i u ljudi kod kojih nije postojalo prethodno srčano oboljenje ili povećan kardiovaskularni rizik. Učestalost gastrointestinalnih poremećaja bila je 6% i uključivala je bol u trbuhu, smanjeni apetit, proljev i povraćanje.[36]

Talijanska studija Milic i suradnika uključila je 235 bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19 i pratila ih pet mjeseci po otpustu iz bolnice. Čak 77,5% bolesnika navodilo je barem jedan simptom „dugog COVID-a". Zanimljivo je da je ovo jedina studija koja je procjenjivala NAFLD u kontekstu „dugog COVID-a". Po prijamu, u 37,5% bolesnika dijagnosticiran je NAFLD, dok je na kontroli prevalencija bila znatno viša, čak 55,3%. U 13,2% bolesnika postavljena je dijagnoza NAFLD-a bez drugih simptoma „dugog COVID-a". Ovo istraživanje, iako provedeno na relativnom malom uzorku, otvara daljnja pitanja o utjecaju COVID-a na jetru i o metaboličkim posljedicama infekcije.[37]

Najčešće dermatološke post-COVID manifestacije bile su osip i opadanje kose.[4]

Dosadašnje studije prepoznale su nekoliko nedvojbenih čimbenika rizika za razvoj „dugog COVID-a": prisutnost više od pet simptoma u prvom tjednu akutne infekcije, težina akutne bolesti (hospitalizacija ili prijem u JIL), dob (osobito iznad 50 godina) i komorbiditeti (astma ili druga respiratorna bolest, pretilost i povećan indeks tjelesne mase). Identificirani čimbenici rizika za težinu bolesti i smrtnost u akutnoj fazi, kao što su dijabetes, arterijska hipertenzija i imunosupresija, do sada nisu pokazali korelaciju s razvojem post-COVID sindroma.[38,39]

Iako žene rjeđe obolijevaju od težeg oblika akutnog COVID-a, češće razvijaju „dugi COVID" u odnosu na muškarce. To može biti posljedica hormonalnih razlika i posljedičnih različitosti u imunosnom odgovoru.[40]

Talijanska studija Boglione i suradnika pokazala je potencijalno protektivan učinak remdesivira u razvoju „dugog COVID-a" gdje je njegova učestalost u slučaju primjene remdesivira smanjena čak za 35,9%. [41]

Cijepljenje se pokazalo učinkovitim protiv infekcije SARS-CoV-2, kao i u smanjenju smrtnosti i potrebe za hospitalizacijom. Međutim, malo se zna o utjecaju cjepiva protiv SARS-CoV-2 na simptome „dugog COVID-a". Neke studije pokazale su potencijalno protektivan utjecaj cjepiva na razvoj simptoma „dugog COVID-a" kao i na njihovo ublažavanje, dok neke nisu pokazale povezanost cjepiva i PACS-a.

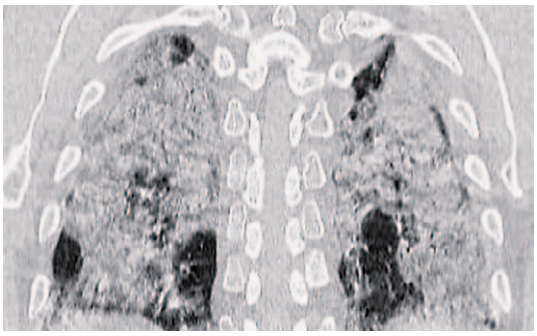
Prospektivna studija iz Ujedinjenog Kraljevstva Antonelli i suradnika analizirala je 8.400 ljudi koji su primili jednu ili dvije doze cjepiva protiv COVID-19 prije akutne infekcije SARS-CoV-2. Sudionici koji su primili dvije doze cjepiva imali su upola manju vjerojatnost da će simptomi PACS-a trajati dulje od 28 dana u usporedbi s necijepljenim sudionicima.[42]

Prospektivna kohortna studija iz Nizozemske Wynmberg i suradnika analizirala je utjecaj cijepljenja



Slika 1. MSCT toraksa u bolesnika u stadiju progresivne faze akutne pneumonije COVID-19 s uzorkom opacifikacija „zrnatog stakla“ (engl. *ground glass* – GGO) (označeno crvenom elipsom) i „ludog popločenja“ (engl. *crazy paving*) (označeno crvenom strelicom)

Figure 1. Thoracic MSCT in a patient in the progressive phase of acute COVID-19 pneumonia with ground glass – GGO (marked with red ellipse) and crazy paving (marked with red arrow) opacities



Slika 2. MSCT toraksa u bolesnika u stadiju vršne faze akutne pneumonije COVID-19 pokazuje opsežne konsolidacije plućnog parenhima u posteriornim segmentima gornjih i donjih režnjeva obostrano.

Figure 2. Thoracic MSCT in a patient in the peak phase of acute COVID-19 pneumonia shows extensive consolidation of pulmonary parenchyma in the posterior segments of upper and lower lobes bilaterally.

na simptome PACS-a kod bolesnika koji su preboljeli od blažih do teških oblika bolesti. Od 349 bolesnika, njih 58,9% razvilo je PACS, a rezultati nisu pokazali da je cijepljenje imalo utjecaj na simptome.[43]

Kako je broj studija za sada ograničen, a rezultati su oprečni, potrebna su dodatna istraživanja na većim uzorcima ispitanika.

Rezultati najvećih studija prikazani su u tablici 1.

Radiološki dijagnostički postupci pri sumnji na dugi COVID

Ne postoji specifična dijagnostika za postavljanje precizne dijagnoze „dugog COVID-a“ jer se dijagnoza



Slika 3. MSCT toraksa u bolesnika u apsorpcijskoj fazi akutne COVID-19 pneumonije s vidljivim linearnim subpleuralnim konsolidacijama (označeno crvenim strelicama)

Figure 3. Thoracic MSCT in a patient in the absorption phase of acute COVID-19 pneumonia with linear subpleural consolidation (marked with arrows)

temelji na skupini znakova i simptoma, pa su tako i dijagnostički postupci vođeni kliničkom slikom. Najveće iskustvo postoji u radiološkoj dijagnostici pluća koja će stoga biti detaljno prikazana.

Radiogrami torakalnih organa predstavljaju bazičnu radiološku dijagnostičku metodu u procjeni težine i distribucije bolesti kod bolesnika s PCR-om dokazanom pneumonijom COVID-19.

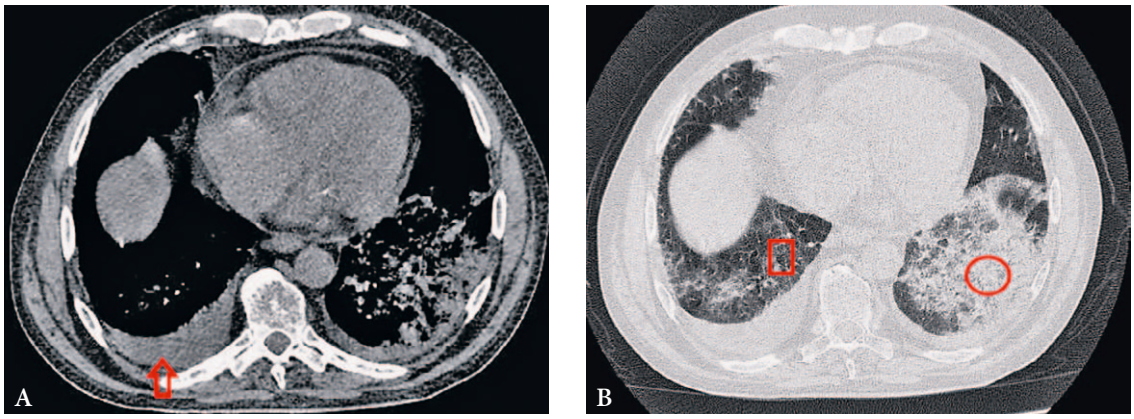
Snimke učinjene MSCT-om značajno su osjetljivije u dijagnostici rane faze pneumonije COVID-19, praćenja progresije bolesti i utvrđivanja alternativne dijagnoze.[44]

MSCT-om se mogu identificirati četiri faze razvoja akutne pneumonije COVID-19:[41]

- stadij 1 ili rana faza (0 – 4 dana): GGO opacifikacije (slika 1);
- stadij 2 ili progresivna faza (5 – 8 dana): opacifikacije uzorka „ludog popločenja“ (engl. *crazy paving*), GGO i manje konsolidacije (slika 1);
- stadij 3 ili vršna faza (9 – 13 dana): konsolidacije plućnog parenhima, ponekad okružene znakom „*halo*“ ili GGO, zatim znak atola ili reverzni znak halo (slika 2);
- stadij 4 ili apsorpcijska faza (≥14 dana): GGO i linearne konsolidacije koje se mogu interpretirati kao proces reparacije i reorganizacije (slika 3).

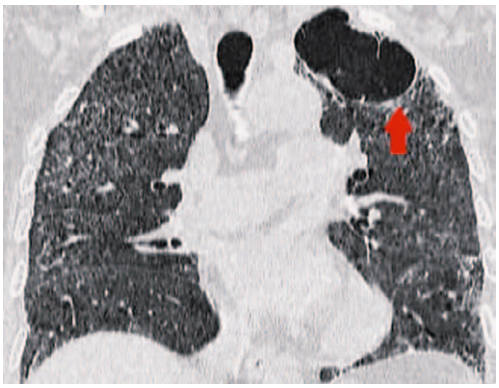
Dodatne, znatno rjeđe karakteristike mogu biti: subpleuralne, bilateralne ili u manjoj mjeri unilateralne opacifikacije u donjim režnjevima, širenje perifernih plućnih krvnih žila, pleuralni izljevi, plućni noduli i medijastinalna limfadenopatija (slika 4).

Većina bolesnika se nakon preboljelog COVID-a u potpunosti oporavi, ali jedan dio ima perzistirajuće simptome. Te se dugotrajne posljedice javljaju u oko



Slika 4. A. MSCT toraksa u stadiju vršne faze pneumonije COVID-19, u „medijastinalnom prozoru" pokazuje bilateralne pleuralne izljeve (strelica). 4. B. U „plućnom" prozoru vidljive su konsolidacije plućnog parenhima (elipsa) i GGO opacifikacije (kvadrat).

Figure 4. A. Thoracic MSCT in the peak phase of COVID-19 pneumonia in „mediastinal window" shows bilateral pleural effusion (arrow). 4B. In „pulmonary" window displays consolidation (ellipse) and GGO (square).



Slika 5. Pneumatocele (označene crvenom strelicom) u gornjem lijevom režnju u bolesnice šest tjedana od početka simptoma COVID-19 pneumonije

Figure 5. Pneumatocoele (marked with red arrow) in the left upper lobe in a patient detected six weeks after the onset of symptoms of COVID-19 pneumonia

10% bolesnika. Smjernice Britanskoga torakalnog društva (*The British Thoracic Society* – BTS) i Francuskoga respiratornog društva (*The French Respiratory Society* – APFL) preporučuju algoritme za evaluaciju u bolesnika kod kojih simptomi perzistiraju ≥ 12 tjedana od početka bolesti, što je definirano kao nulti dan od pojave simptoma ili hospitalizacije.[3]

Ovisno o rezultatima navedene evaluacije bolesnici se dalje obrađuju ili se obrada završava.

Slikovne karakteristike u bolesnika pri otpustu nakon hospitalizacije

Udio potpunog nestanka plućnih opacifikacija na MSCT-u pri otpustu nakon hospitalizacije jest varijabilan i ovisi o inicijalnoj težini infekcije, o razvoju adultnoga respiratornog distres sindroma (engl. *Adult Respiratory Syndrome* – ARDS) i potrebi za mehaničkom ventilacijom tijekom boravka u jedinici intenzivnog liječenja (JIL). Kod nekih bolesnika razvija se cistična plućna bolest s pojavom pneumatocela (slika 5), uglavnom kao posljedica barotraume tijekom mehaničke ventilacije.[41]

Plućne konsolidacije obično pokazuju brzu rezoluciju. Stoga na otpustu možemo očekivati bolesnike s potpuno urednim nalazom pluća. GGO opacifikacije mogu čak pokazivati daljnje povećanje volumena, ali s padom atenuacije, što se naziva znak „otopljenog šećera" ili „zatamnjenja" (engl. *melting sugar* ili *tinted sign*), a prvenstveno označava postupnu regresiju upalnih promjena udruženih s reekspanzijom alveola (slika 6). Većina rezidualnih promjena nadalje regredira te se prema rezultatima većine do sada publiciranih radova očekuje oko 53 – 65% potpune regresije nakon četiri tjedna od otpusta.[36]

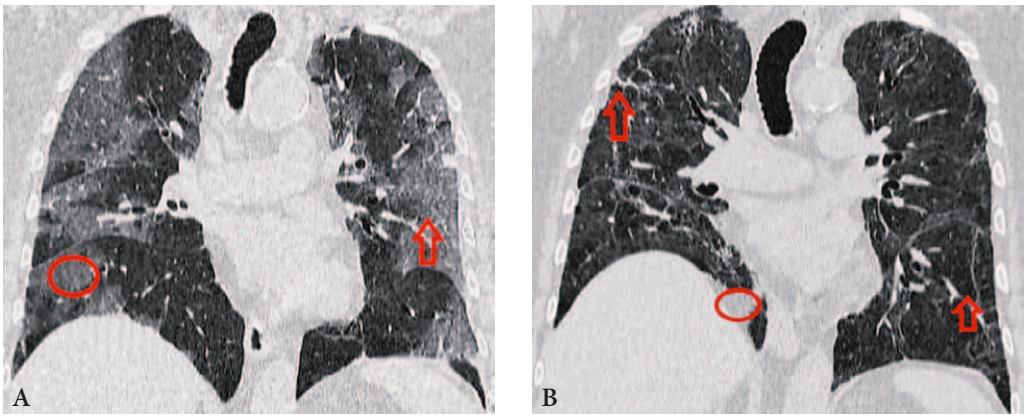
Slikovne karakteristike u bolesnika nakon tri mjeseca od otpusta

Najveća učestalost rezidualnih opacifikacija opisana je kod bolesnika koji su bili hospitalizirani u JIL-u. Najčešće se uočavaju ostatne GGO opacifikacije, dok su ostali znakovi linearne konsolidacije ili trakaste opacifikacije, koje se djelomično mogu pripisati razvoju organizirajuće pneumonije te također retikulacija i zadebljanje intersticija (slika 7).[46]

U posljednje vrijeme u literaturi se koristi pojam post-COVID intersticijske plućne bolesti (engl. *post-COVID interstitial lung disease* – ILD) koji podrazumijeva sporu regresiju abnormalnosti na MSCT-u koje su klinički signifikantne.[47]

Slikovne karakteristike u bolesnika nakon šest mjeseci od otpusta

Han i suradnici opisali su „promjene nalik fibrozi" (engl. „*fibrotic-like*" *changes*) koje obuhvaćaju paren-



Slika 6. A. Nativni MSCT toraksa učinjen kod 75-godišnje bolesnice učinjen osmog dana bolesti pokazuje GGO opacifikacije (elipsa) i „*crazy paving*“ opacifikacije (strelica). B. Kontrolni nativni MSCT toraksa kod iste bolesnice na otpustu (7 tjedana od pojave simptoma), pokazuje potpunu regresiju GGO i „*crazy paving*“ opacifikacija, rezidualne trakaste i linearne subpleuralne opacifikacije te konsolidaciju plućnog parenhima (elipsa).

Figure 6. A. Nonenhanced chest MSCT in a 75-year old female patient, performed on the eighth day of the onset of simptoms, shows multiple bilateral and confluent GGO (ellipse) and „crazy paving“ opacities (arrow) with predominantly peripheral distribution. B. The 7-week follow-up nonenhaced chest MSCT in the same patient shows complete regression of GGO and „crazy paving“opacities and residual linear and band opacities (arrows) as well as consolidation (ellipse).



Slika 7. U bolesnika tri mjeseca nakon početka simptoma pneumonije COVID-19 vidi se razvoj organizirajuće pneumonije: GGO, linearne opacifikacije, trakaste konsolidacije, retikulacija i zadebljanje intersticija.

Figure 7. In a patient three months after the onset of symptoms a development of organizing pneumonia is seen: GGO, linear opacities, bend consolidations, reticulations and interstitial thickening.



Slika 8. U bolesnika šest mjeseci nakon preboljele pneumonije COVID-19 vide se parenhimske trake i distorzija bronha (označeno crvenim strelicama), koje predstavljaju „promjene slične fibrozi“.

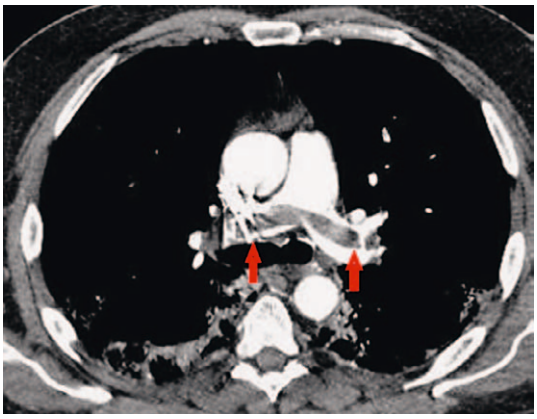
Figure 8. In a patient six months after COVID-19 pneumonia parenchymal bends and bronchal distorsion (marked with red arrows) are shown, which represent „fibrosis-like“ opacities.

himske trake, iregularne konture bronha, pleure ili medijastinuma, trakcijske bronhiektazije i/ili retikulaciju kod 35% bolesnika s teškim oblikom pneumonije COVID-19 šest mjeseci nakon otpusta iz bolnice (slika 8).[48] U studijama talijanskih istraživača Carusa i suradnika te kineskih istraživača Zhao i suradnika, uočeno je čak 72% i 75% rezidualnih „promjena sličnih fibrozi“, dok je u studiji iranskih istraživača Tabatabateia i suradnika navedeno 42%. Te su razlike u rezultatima ovisne o dobi bolesnika uključenih u istraživanje, o duljini hospitalizacije općenito, a osobito o duljini hospitalizacije u JIL-u.[49,50,51] Prediktori razvoja „promjena sličnih fibrozi“ šest mjeseci nakon otpusta jesu: ARDS, ekstenzivne abnormalnosti na inicijalnom MSCT-u, neinvazivna mehanička ventilacija, prolongirana hospitalizacija i dob starija od 50 godina.[52] Starija životna dob povećava potrebu za ventilacijskom potporom, što je češće povezano s agresivnim oštećenjem plućnog parenhima i većim postotkom bolesnika s kasnim posljedicama.

Općenito, pojam fibroze pluća odnosi se na ireverzibilne promjene. Stoga, pojam „promjene nalik fibrozi“ predstavlja važno upozorenje kliničarima da je dugo-



Slika 9. Nakon 18 mjeseci od preboljele COVID-19 pneumonije vidljiv je završni stadij fibroze („saćasta pluća“).
Figure 9. Eighteen months after COVID-19 pneumonia the end stage of fibrosis („honeycombing“) is seen.



Slika 10. Na MSCT plućnoj angiografiji u petom tjednu bolesti COVID-19 vide se opsežni defekti punjenja koji odgovaraju trombima u bifurkaciji plućnog trunkusa i šire se u lijevu i u desnu glavnu granu plućne arterije („jašući tromb“).
Figure 10. On the MSCT pulmonary angiography, in the fifth week of COVID-19 pneumonia extensive filling defects are visible, consistent with thrombi that straddle the bifurcation of the pulmonary trunk, extending into the left and right pulmonary arteries („saddle pulmonary embolism“).

ročno moguće očekivati razvoj fibroze u određenom postotku bolesnika.

Identifikacija podskupine pacijenata s perzistentnim nalazom GGO i/ili konsolidacijama dovela je do pretpostavke da će neki bolesnici imati perzistirajuću organizirajuću pneumoniju ili njezinu histološku varijantu, akutnu i fibrinoznu organizirajuću pneumoniju.[52]

Slikovne karakteristike u bolesnika nakon godinu dana od otpusta

Saznanja o longitudinalnim i dugotrajnim posljedicama pneumonije COVID-19 u razdoblju nakon godinu dana i dulje od početka bolesti limitirana su.[50] U istraživanju Chena i suradnika, koji su prospektivno pratili 41 ispitanika s učinjenim MSCT-om nakon dva tjedna, jednog mjeseca, tri, šest i dvanaest mjeseci od početka bolesti, 13% bolesnika imalo je rezidualne opacifikacije dvanaest mjeseci nakon pneumonije COVID-19.[53] Radilo se o bolesnicima starijim od 50 godina, a kao potencijalni molekularni mehanizmi nastanka navedeni su epigenetička disregulacija angiotenzin-konvertirajućeg enzima 2 i hiperaktivacija *NOD-like* receptroskog proteina 3 kao trigera u citokinskoj oluji kod starijih osoba.[54] Rezidualne abnormalnosti uočene su najčešće u arealima koji su pokazivali GGO na inicijalnom MSCT-u. Fibrozne lezije predominiraju u subpleuralnim lokacijama, a zahvaćaju manje od 25% plućnog parenhima. Interpretacija publiciranih istraživanja o kontrolnim MSCT nalazima dodatno je kompliciranа različitim definicijama MSCT opacifikacija i nedostatkom histološke korelacije. GGO se najčešće tumači kao odgovor na inflamatorne procese, ali također može predstavljati znak nezrele fibroze i može nestati s vremenom.[49] Preporuka je da se termin „fibroza“ koristi samo za specifične znakove kao što su trakcijske bronhiektazije ili bronhiolektazije, „saćasta pluća“ ili distorzija arhitektonike pluća (slika 9).[55]

Praćenjem MSCT promjena kod bolesnika sa infekcijom SARS tijekom petnaest godina utvrđeno je da su apsorpcija lezija i oporavak bili najbrži tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon otpusta iz bolnice, a zatim je stanje ostalo stabilno tijekom sljedećih četrnaest godina.[56,57]

Uloga plućne embolije u razvoju dugog COVID-a

S obzirom na izravnu invaziju endotela virusom SARS-CoV-2 kao i pridruženo hiperkoagulabilno stanje, poznat je povećan rizik razvoja duboke venske tromboze i plućne tromboze/embolije u bolesnika s pneumonijom COVID-19 (slika 10).[58,59]

Metaanaliza 3.342 bolesnika pokazala je da se DVT javljao u njih 15%, a PE u 17%, primarno u akutnoj fazi infekcije i najčešće u bolesnika u JIL-u.[60] Dvije trećine tromba u plućima nađeno je u segmentalnim i subsegmentalnim arterijama. Bolesnici u fazi oporavka također imaju povećan rizik od novonastalih plućnih tromboza/embolija.

Interpretacija opacifikacija na MSCT-u kod bolesnika s dugim COVID-om – izazov za radiologa

U tablici 2 naveden je rječnik najčešćih pojmova koji se koriste u radiološkom opisu MSCT studija (ta-

Tablica 2. Obrazloženje najčešće korištenih radioloških termina u opisu MSCT nalaza kod bolesnika s pneumonijom COVID-19

Table 2. Explanation of the frequently used radiologic terms in the reports of MSCT findings in patients with COVID-19 pneumonia

Termin / Term	Pojašnjenje pojma / Term explanation
uzorak zrnatog stakla / ground-glass opacity – GGO	Smanjena prozračnost plućnog parenhima s vidljivim crtežom krvnih žila i bronha (slika 1) / Reduced transparency of lung parenchyma with preserved vascular and bronchial marks (figure 1)
uzorak ludog popločenja / „crazy paving“ opacity	Zadebljanja intralobularnih i interlobularnih septa koja se nadovezuju na uzorak GGO (slika 1) / Thickening of intra and interlobular septa superimposed on GGO (figure 1)
konsolidacija / consolidation	Smanjena prozračnost pluća koja „briše“ žilni i bronhalni crtež (slika 2) / Reduced pulmonary transparency which does not preserve vascular and bronchial marks (figure 2)
znak „otapajućeg šećera“ / „melting sugar sign“)	GGO uzorak koji se povećava na kontrolnom MSCT-u, u komparaciji s bazičnim; sa smanjenjem atenuacije; ne smije se interpretirati kao pogoršanje bolesti (slika 6). / GGO which increases on follow-up images, but decreased in attenuation, should not be interpreted as illness worsening (figure 6).
linearna konsolidacija / linear consolidation	Uska konsolidacija koja se prati paralelno s pleurom ili perpendikularno na nju; vidljiva u kasnoj fazi organizirajuće pneumonije (slika 3) / Thin consolidation situated parallel or perpendicular to pleura; seen in the late phase of organizing pneumonia (figure 3)
parenhimske trake / parenchymal bands	Trakaste opacifikacije također vidljive paralelno s pleurom ili perpendikularno na nju; prisutne u kasnoj fazi organizirajuće pneumonije / Bands situated parallel or perpendicular to pleura; seen in the late phase of organizing pneumonia
perilobularne opacifikacije / perilobular opacification	Opacifikacije koje se vide na periferiji sekundarnog plućnog lobula mogu uključiti interlobularna septa, visceralnu pleuru, krvne i limfne žile u plućima; često se vide u bilo kojem stadiju organizirajuće pneumonije. / Opacification seen at the periphery of the secondary pulmonary lobule, may include interlobular septa, visceral pleura, lymphatics and vessels, often seen in any stadium of organizing pneumonia.
retikulacija/reticulation	Zadebljanje intralobularnih i interlobularnih septa; blaži oblik može biti vidljiv u kasnoj fazi COVID-19 pneumonije / Intra and inter-lobular septal thickening; mild form may be seen in the late phase of COVID-19 pneumonia.
trakcijske bronhiektazije / traction bronchiectasis	Proširenje bronha zbog trakcije najčešće nastale okolnom fibrozom. Vide se u kasnom stadiju pneumonije COVID-19. / Bronchal dilatation caused by surrounding fibrosis. The common findings in the late phase of COVID-19 pneumonia.
„saćasto pluće“ / honeycombing	Indikativno za završni stadij plućne fibroze (slika 10) / Indicative for the end-stage pulmonary fibrosis (figure 10)
bronhalna distorzija / bronchial distortion	Pojam koji je bolje koristiti kod opisa uzoraka pneumonije COVID-19 u usporedbi s trakcijskim bronhiektazijama. U ovom slučaju bronhalna geometrija je alterirana u nekoj fazi bolesti, ali ne mora značiti ireverzibilne promjene. Može predstavljati privremeni nalaz u tijeku organizirajuće pneumonije, s trajnim sekvelama ili bez njih. Na sličan način treba koristiti pojmove fisuralne distorzije i distorzije krvnih žila, dok se ireverzibilnost promjena ne potvrdi kontrolnim MSCT-om u duljem vremenskom intervalu. / A more appropriate term for description of the features of COVID-19 pneumonia than traction bronchiectasis. In this case bronchial geometry is altered in some phase of the illness, but it does not necessarily mean irreversible changes. It may comprise temporary finding in the course of organizing pneumonia, with or without permanent sequelae. In the same way, it is recommended to use terms fissural distortion and blood vessel distortion before the confirmation of irreversible changes on follow-up MSCT scans in a longer time period.
promjene slične fibrozi / fibrotic-like changes	Uključuju retikulaciju udruženu s bronhalnom dilatacijom i distorzijom u područjima GGO ili konsolidacije, mogu biti opisane u kasnoj fazi pneumonije COVID-19. Radi se o potencijalnim perkursorima fibroze, ali s velikom vjerojatnošću potpune rezolucije u duljem vremenskom razdoblju (3 – 6 mjeseci i više). / Reticulation associated with bronchial dilatation and distortion in the areas of GGO and consolidation, may be present in the late phase of COVID-19 pneumonia. It comprises potential precursors of fibrosis, but with high probability of complete resolution in a longer time period (3–6 months or longer).
mozaični uzorak atenuacije parenhima / mosaic attenuation pattern	Abnormalna hipodenzna područja koja odgovaraju jednom ili više susjednih sekundarnih plućnih lobula koji se izmjenjuju s normalnim arealima ili uzorkom GGO. Opisuje se kao kasna karakteristika teške pneumonije COVID-19. Još se točno ne zna radi li se o reziudama bolesti malih dišnih puteva ili mikrovaskularnoj trombozi. / Abnormal hypodense areas consistent with the secondary pulmonary lobule which alternate with areas of normal parenchyma or GGO. It is described as a late feature of severe COVID-19 pneumonia. It is still unclear if it means residual illness of small airways or microvascular thrombosis.[41]
organizirajuća pneumonija / organizing pneumonia	Uzorak organizirajuće pneumonije na MSCT-u obuhvaća GGO, konsolidacije, retikulaciju i parenhimsku distorziju. / The pattern of organizing pneumonia on MSCT includes GGO, consolidation, reticulation, and parenchymal distortion.[41]
post-COVID intersticijska plućna bolest / post-COVID interstitial lung disease	Rezidualna plućna bolest, obično nakon 12 tjedana od početka simptoma pneumonije COVID-19 / Residual pulmonary disease, usually 12 weeks after the onset of symptoms of COVID-19 pneumonia[37]

blica 1) kako bi se kliničarima olakšalo razumijevanje radiološkog nalaza i mišljenja.[46]

Vrlo je važna pravilna interpretacija uzoraka uočenih na MSCT-u, u korelaciji sa stadijem bolesti i kliničkim nalazom bolesnika. Postavlja se pitanje: što MSCT uzorci znače? Jesu li fibrozi slične promjene ireverzibilne u bolesnika s prethodnim ARDS-om? U želji za jasnim odvajanjem fibroznih i nefibroznih promjena, jedno od ograničenja ili „siva zona" za radiologa je za sada još nepostojanje saznanja o tome može li nezrela fibroza (fibroblastične promjene koje nastaju zbog oštećenja alveola) s vremenom biti remodelirana. U interpretaciji MSCT nalaza postoje dva problema.[34] Prvi problem su trakasti uzorci. Oni se viđaju u kriptogenoj organizirajućoj pneumoniji i u organizirajućoj pneumoniji tijekom kontrolnih snimaka bolesnika s pneumonijom COVID-19. Još uvijek je nepoznato u kojem će vremenskom intervalu biti moguće zaključiti radi li se o ireverzibilnim promjenama. Drugi problem je histološko i kliničko značenje „ne-fibroznih" MSCT promjena. GGO može biti i znak ireverzibilne fibroze u kroničnoj post-COVID intersticijskoj plućnoj bolesti.[33,34] Postoji hipoteza da regresija GGO barem djelomično predstavlja odraz remodeliranja nezrele plućne fibroze.[34] Ovo se može objasniti dvostrukim patofiziološkim putem u teškom obliku pneumonije COVID-19. Jedan put uključuje alveolarno oštećenje kao toksični virusni efekt, dodatno potaknut plućnim lezijama zbog potpomognute ventilacije. Drugi put uključuje autoinflamatorne elemente koji pridonose vaskularnoj leziji i razvoju organizirajuće pneumonije.[46,47,53]

Dodatna je poteškoća za radiologa u velikoj većini nepostojanje MSCT-studija bolesnika iz razdoblja prije pneumonije COVID-19. Postoji mogućnost da je dio bolesnika, osobito starije životne dobi, već ranije imao određen postotak plućne fibroze i oštećenja parenhima, a da je infekcija virusom SARS-CoV-2 potencirala razvoj novih oštećenja.[44] Daljnja istraživanja moraju potvrditi patogenetski značaj i povezanost između individualnih MSCT uzoraka i njihova dugotrajnoga kliničkog značaja. To će ujedno i pokazati opravdanost termina „post-COVID intersticijska plućna bolest".

Evolucija MSCT uzoraka još nije jasno objašnjena i zahtijeva prospektivne studije s velikim brojem ispitanika te duga razdoblja praćenja.

Praćenje i liječenje

Usprkos brojnim studijama, komplikacije, liječenje i prognoza postakutnih posljedica COVID-19 predstavljaju još uvijek nedovoljno istraženo i dokazima nepotkrijepljeno područje.

Analiza podataka o pacijentima koji su bili hospitalizirani zbog COVID-19 pokazuje da protrahirani simptomi, radiološke abnormalnosti i organska oštećenja mogu perzistirati mjesecima nakon akutne bolesti. Ključna prepreka za razvoj učinkovitog liječenja „dugog COVID-a" najvjerojatnije leži u nepoznavanju osnovnoga patofiziološkog mehanizma nastanka bolesti.

Za sada nije pronađen specifičan lijek za simptome dugotrajnog COVID-a, a zbog raznolikosti simptoma bolesnicima je potreban holistički pristup s ciljem smanjenja tegoba te poboljšanja kvalitete života. Pacijentima koji prebole COVID-19 potrebno je omogućiti dovoljno dug oporavak u kojem će postupno započinjati sa svojim redovitim aktivnostima. Postupak s pacijentom ovisi o dominantnim simptomima koji će usmjeravati daljnju obradu i specijalističko liječenje.

Iako ne postoje službene smjernice, neke studije su pokazale potencijalnu korist produljene terapije kortikosteroidima u slučaju perzistiranja simptoma i nakon akutne bolesti. Studija provedena u Indiji pratila je 49 bolesnika sa simptomima „dugog COVID-a" i patološkim nalazom CT-a toraksa. Liječeni su glukokortikoidima uz postupno smanjivanje doze kroz 8 – 10 tjedana, a nakon tri mjeseca bili su naručeni na kliničku i radiološku kontrolu. Kod svih 49 bolesnika zabilježeno je kliničko poboljšanje, dok je kod čak 25% došlo do potpune normalizacije nalaza CT-a toraksa.[51] Studija iz Ujedinjenog Kraljevstva pratila je 30 bolesnika s post-COVID intersticijskom plućnom bolesti koji su liječeni glukokortikoidima kroz šest tjedana. U svih bolesnika zabilježeno je kliničko i radiološko poboljšanje, a nijedan bolesnik nije razvio nuspojave.[61]

U literaturi su opisani i slučajevi liječenja post-COVID plućne fibroze glukokortikoidima uz zadovoljavajući terapijski učinak.[62] Iz do sada prikupljenih podataka može se zaključiti da terapija glukokortikoidima predstavlja dobar terapijski izbor za određene skupine bolesnika s „dugim COVID-om" (osobito plućnim sekvelama). Ipak, pri propisivanju terapije treba biti oprezan zbog imunosupresivnog djelovanja glukokortikoida i mogućih posljedica, kao npr. reaktivacije tuberkuloze. Za definitivnu potvrdu učinkovitosti liječenja potrebne su daljnje randomizirane studije kojima će se jasnije utvrditi kriteriji za liječenje, kao i doza i trajanje glukokortikoidne terapije.

Mnoge studije pokazale su da rano započinjanje antikoagulantne terapije u akutnoj bolesti smanjuje smrtnost i poboljšava ishod. Iako je u bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19 indicirana primjena antikoagulantne terapije, ne postoje jasne smjernice treba li terapiju nastaviti i nakon otpusta te u kojih bolesnika i koliko dugo ju treba provoditi. Smjernice izdane od *American Society of Haematology* (AHS) ne preporučuju rutinsku primjenu antikoagulantne terapije nakon otpusta iz bolnice.[63] Usprkos potencijalnom sinergističkom djelovanju u stanju hiperkoagulabilnosti poput COVID-19, ograničen je broj podataka o kom-

biniranju antikoagulantne i antiagregacijske terapije u COVID-19 pa tako ni primjena acetilsalicilne kiseline nije do kraja istražena i ne preporučuje se u postojećim smjernicama.[63]

Kako je jedna od teorija patofiziologije „dugog COVID-a" stvaranje ugrušaka u malim krvnim žilama, određene klinike po svijetu (SAD) kao terapijsku opciju nude aferezu uz antikoagulantnu terapiju. Sam postupak je skup, invazivan i za sada ne postoji dovoljno dokaza o učinkovitosti postupka.[64]

S obzirom na to da još ne postoje precizne smjernice i terapijske opcije, potrebno je za svakog bolesnika napraviti individualizirani plan rehabilitacije prema pojedinim simptomima i nalazima. Važno je savjetovati bolesnika o postupnom povećanju fizičke aktivnosti, ali i o svim komponentama životnog stila kao što su prehrana, san te metode redukcije stresa. Trenutačno ne postoje smjernice za liječenje postupalne plućne fibroze nakon COVID-19.[15,65] U tijeku su ispitivanja brojnih starih i novih antifibrotika i njihova terapijskog potencijala u liječenju teškog COVID-19 i sprečavanju progresije u plućnu fibrozu.[66] Kako tegobe mogu biti dugotrajne i utječu na svaki aspekt života, pacijentima je potrebna potpora obitelji i radne okoline, a sve češće pacijenti formiraju i grupe potpore. Važan je nadzor liječnika obiteljske medicine u praćenju stanja i napretka pacijenta, a ovisno o simptomima i usmjeravanje na daljnju specijalističku obradu i post-COVID ambulante.

Prognoza

Uz fizičke i kognitivne simptome, „dugi COVID" sindrom dovodi do smanjenja funkcionalne sposobnosti i kvalitete života te povećava stopu bolovanja. Studija iz Ujedinjenog Kraljevstva Sivan i suradnika procjenjivala je simptome, opće stanje i funkcionalnu sposobnost kod 370 bolesnika koji su imali simptome dulje od tri mjeseca nakon akutne bolesti te ih je ovisno o razini funkcionalne nesposobnosti podijelila u tri stupnja (blagi, srednji i teški). Studija je između ostaloga pokazala da je čak 40% bolesnika smanjilo broj radnih sati, uzelo bolovanje ili dalo otkaz. [66] S obzirom na potencijalnu težinu socioekonomskih posljedica koje prate „dugi COVID" bitno je što prije razviti strategiju prepoznavanja rizičnih skupina te prema njima ciljano usmjeriti dodatne intervencije i skrb.

Zanimljivo je da udruge pacijenata igraju veliku ulogu u razumijevanju kasnih posljedica COVID-a tako što prepoznaju i ističu trajne simptome te time usmjeravaju klinička istraživanja.

Zaključak

Postakutne posljedice COVID-19 su česte, njihova klinička slika i patofiziološki mehanizmi su različiti pa dijagnoza, liječenje i prevencija zahtijevaju multidisciplinarni pristup bolesti.

Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se pobliže utvrdili čimbenici rizika, nedvojbeni patofiziološki mehanizmi te tako postavili pouzdaniji algoritmi dijagnostičke obrade, liječenja i praćenja bolesnika s tim sindromom.

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: NV, AV
Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: NV, KV
Pisanje prve verzije rada: NV
Kritička revizija: KV, AV

LITERATURA

1. *Callard F, Perego E.* How and why patients made Long COVID. Soc Sci Med. 2021;268:113426.
2. *Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, Poudel GR i sur.* Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. JAMA Netw Open. 2021;4:e2128568. q
3. *World Health Organization.* A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. COVID-19: Clinical care. Dostupno na: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1. [Pristupljeno 6. 3. 2022.].
4. *Nalbandian NM, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS i sur.* Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021;27:601–15.
5. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 NICE guideline [NG191]Published: 23 March 2021 Last updated: 04 October 2021. Dostupno na: https://www.nice.org.uk/guidance/ng191. [Pristupljeno 10. 5. 2022.]
6. *Li Q, Wang Y, Sun Q, Knopf J, Herrmann M, Lin L i sur.* Immune response in COVID-19: what is next? Cell Death Diff. 2022;29:1107–22.
7. *Kell DB, Laubscher GJ, Pretorius E.* A central role for amyloid fibrin microclots in long Covid/PASC: origins and therapeutic implications. Biochem J. 2022;479:537–59.
8. *Yong SJ.* Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. Infect Dis (Lond). 2021;53:737-754.
9. *Mehandru S, Merad M.* Pathological sequelae of long-haul COVID. Nat Immunol 2022;23:194–202.
10. *Chertow D, Stein S, Ramelli S, Grazioli A, Chung JY, Singh M i sur.* SARS-CoV-2 infection and persistence throughout the human body and brain. Res Sq. 2021.
11. *Yang B, Fan J, Huang J, Guo E, Fu Y, Liu S i sur.* Clinical and molecular characteristics of COVID-19 patients with persistent SARS-CoV-2 infection. Nat Commun. 2021;12:3501.

12. *Zhang L, Richards A, Barrasa MI, Hughes SH, Young RA, Jaenisch R.* Reversetranscribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. Proc Natl Acad Sci USA. 2021;118: e2105968118.
13. *Sattentau Q.* Avoiding the void: cell-to-cell spread of human viruses. Nat Rev Microbiol. 2008;6:815–26.
14. *Galeotti C, Bayry J.* Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. Nat Rev Rheumatol. 2020;16:413–4.
15. *Bazdyrev E, Rusina P, Panova M, Novikov F, Grishagin I, Nebolsin V.* Lung Fibrosis after COVID-19: Treatment Prospects. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14:807.
16. *McGroder C, Zhang D, Choudhury, Salvatore MM, D'Souza BM, Hoffman EA i sur.* Pulmonary fibrosis 4 months after COVID-19 is associated with severity of illness and blood leucocyte telomere length. Thorax. 2021;76:1242-5.
17. *Zhao YM, Shang YM, Song WB, Li QQ, Xie H, Xu QF i sur.* Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. EClinicalMedicine. 2020;25:100463.
18. *van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H i sur.* Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. Clin Infect Dis. 2021 Sep 7;73(5):e1089–e1098.
19. *Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X i sur.* 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021;397(10270):220–32.
20. *Libby P, Luscher T.* COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. Eur Heart J. 2020;41:3038–44.
21. *Carfì A, Bernabei R, Landi F.* Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 2020;324:603–5.
22. *Wijeratne T, Crewther S.* Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. J Neurol Sci. 2020;419:117179.
23. *Galea S, Merchant RM, Lurie N.* The Mental Health Consequences of COVID-19 and Physical Distancing: The Need for Prevention and Early Intervention. JAMA Intern Med. 2020; 180:817–18.
24. *Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A.* Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. Vaccines (Basel). 2021;9:497.
25. *Mahase E.* Long covid could be four different syndromes, review suggests. BMJ. 2020;371:m3981.
26. *Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC.* Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID--19. Ann Intern Med. 2021;174:576–8.
27. *Carvahlo-Schneider, Laurent E, Lemaginen A, Beaufils E, Bourbao-Tournois C, Laribi S i sur.* Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. Clin Microbiol Infect. 2021;27:258–63.
28. *Chiesa-Estomba CM, Lechien JR, Radulesco T, Michel J, Sowerby LJ, Hopkins C i sur.* Patterns of smell recovery in 751 patients affected by the COVID-19 outbreak. Eur J Neurol. 2020;27:2318–21.
29. *Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J i sur.* COVID 19 – ALC research group Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. J Infect. 2021;82: 378–83.
30. *Janiri D, Carfì A, Kotzalidis GD, Bernabei R, Landi F, Sani G.* Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Posttraumatic Stress Disorder in Patients After Severe COVID-19 Infection. JAMA Psychiatry. 2021;78:567–9.
31. *Méndez R, Balanzá-Martínez V, Luperdi SC, Estrada I, Latorre A, González-Jiménez P i sur.* Short-term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors. J Intern Med. 2021;290:621–31.
32. *Komaroff AL, Lipkin WI.* Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of post-acute COVID-19 syndrome. Trends Mol Med. 2021;27:895–906.
33. *Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denneny EK, Hare SS i sur.* 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalization for COVID-19. Thorax. 2021;76:396–8.
34. *Shah AS i sur.* A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. Thorax. 2021; 76:402–4.
35. *Banić M, Janković Makek M, Samaržija M, Muršić D, Boras Z, Trkeš V i sur.* Risk factors and severity of functional impairment in long COVID: a single-center experience in Croatia. Croat Med J. 2022;63:27–35.
36. *Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z.* Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. Nature Medicine. 2022;28:583–90.
37. *Milic J, Barbieri S, Gozzi L, Brigo A, Beghé B, Verduri A i sur.* Metabolic-Associated Fatty Liver Disease Is Highly Prevalent in the Postacute COVID Syndrome. Open Forum Infect Dis. 2022;9:ofac003.
38. *Halapin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L i sur.* Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. J Med Virol. 2021;93:1013–22.
39. *Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC i sur.* Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App. Nat Med. 2021;27:626–31.
40. *Bai F, Tomasoni D, Falcinella C, Barbanotti D, Castodi R, Mule G i sur.* Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study. Clin Microbiol Infect. 2022;28(4):611.e9–611.e16.
41. *Boglione L, Meli G, Poletti F, Rostagno R, Moglia R, Cantone M i sur.* Risk factors and incidence of long-COVID syndrome in hospitalized patients: does remdesivir have a protective effect? QJM. 2022;12:865–71.
42. *Antonelli M, Penfold RS, Merino J, Sudre CH, Molteni E, Berry S i sur.* Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. Lancet Infect Dis. 2022;22:43–55.
43. *Wynberg E, Han AX, Boyd A, van Willigen HDG, Verveen A, Lebbink R i sur.* The effect of SARS-CoV-2 vaccination on post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): A prospective cohort study. Vaccine. 2022;40(32):4424–31.
44. *Guarnera A, Podda P, Santini E, Paolantonio P, Laghi A.* Differential diagnoses of COVID-19 pneumonia: the current challenge for the radiologist-a pictorial essay. Insights Imaging. 2021;12:34.
45. *Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L i sur.* Time course of lung changes on chest CT during recovery from novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Radiology. 2020;295:715–21.
46. *Martini K, Larici AR, Revel MP, Ghaye B, Sverzellati N, Parkar AP i sur.* European Society of Thoracic Imaging (ESTI), the European Society of Radiology (ESR). COVID-19 pneumonia imaging follow-up: when and how? A proposition from ESTI and ESR. Eur Radiol. 2021;29:1–11.

47. *Wells AU, Devaraj A, Desai SR.* Interstitial Lung Disease after COVID-19 Infection: A Catalog of Uncertainties. Radiology. 2021;299:216–18.
48. *Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X, Yuan M i sur.* Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. Radiology. 2021;299:E177–E186.
49. *Caruso D, Guido G, Zerunian M, Polidori T, Lucertini E, Pucciarelli F i sur.* Post-Acute Sequelae of COVID-19 Pneumonia: Six-month Chest CT Follow-up. Radiology. 2021;301: E396–E405.
50. *Zhao YM, Shang YM, Song WB, Li QQ, Xie H, Xu QF i sur.* Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. EClinicalMedicine. 2020;25:100463.
51. *Tabatabaei SMH, Rajebi H, Moghaddas F, Ghasemiadl M, Talari H.* Chest CT in COVID-19 pneumonia: what are the findings in mid-term follow-up? Emerg Radiol. 2020;27:711–19.
52. *Solomon JJ, Heyman B, Ko JP, Condos R, Lynch DA.* CT of Post-Acute Lung Complications of COVID-19. Radiology. 2021;301:E383–E395.
53. *Chen Y, Ding C, Yu L, Guo W, Feng X, Yu L i sur.* One-year follow-up of chest CT findings in patients after SARS-CoV-2 infection. BMC Med. 2021;19:191.
54. *Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA.* Why does COVID-19 disproportionately affect older people? Aging (Albany NY). 2020;12:9959–81.
55. *Marchiori E, Penha D, Nobre LF, Hochhegger B, Zanetti G.* Differences and Similarities between the Double Halo Sign, the Chest CT Target Sign and the Reversed Halo Sign in Patients with COVID-19 Pneumonia. Korean J Radiol. 2021;22:672–6.
56. *Zhang H, Liu X, Yu P, Cheng M, Wang W, Sun Y i sur.* Dynamic CT assessment of disease change and prognosis of patients with moderate COVID-19 pneumonia. J Xray Sci Technol. 2020;28:851–61.
57. *Bravata DM, Perkins AJ, Myers LJ, Arling G, Zhang Y, Zillich AJ i sur.* Association of Intensive Care Unit Patient Load and Demand With Mortality Rates in US Department of Veterans Affairs Hospitals During the COVID-19 Pandemic. JAMA Netw Open. 2021;4:e2034266.
58. *Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS.* Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. JAMA. 2020; 324:799–801.
59. *Cau R, Pacielli A, Fatemeh H, Vaudano P, Arru C, Crivelli P i sur.* Complications in COVID-19 patients: Characteristics of pulmonary embolism. Clin Imaging. 2021;77:244–9.
60. *Dhawan RT, Gopalan D, Howard L, Vicente A, Park M, Manalan K i sur.* Beyond the clot: perfusion imaging of the pulmonary vasculature after COVID-19. Lancet Respir Med. 2021; 9:107–16.
61. *Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Bendetti G, Mak SM i sur.* Persistent Post–COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. Ann Am Thorac Soc. 2021;18:799–806.
62. *Lam E, Sayedy N, Anjum F, Akella J, Iqbal J.* Corticosteroid therapy in post-COVID-19 pulmonary fibrosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2021;203.
63. *Wang C, Yu C, Jing H, Wu X, Novakovic VA, Xie R i sur.* Long COVID: The Nature of Thrombotic Sequelae Determines the Necessity of Early Anticoagulation. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:861703.
64. *Davies M.* Long covid patients travel abroad for expensive and experimental "blood washing". BMJ. 2022;378.
65. *George PM, Wells AU, Jenkins RG.* Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. Lancet Respir Med. 2020;8:807–15.
66. *Sivan M, Parkin A, Makower S, Greenwood DC.* Post-COVID syndrome symptoms, functional disability, and clinical severity phenotypes in hospitalized and nonhospitalized individuals: A cross-sectional evaluation from a community COVID rehabilitation service. J Med Virol. 2022;94:1419–27.

Vijest | News

25. godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva

s međunarodnim sudjelovanjem

Hibridni kongres

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

Glavna tema kongresa: Trudnoća i reproduktivno zdravlje u reumatskim bolestima

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

Organizator: Hrvatsko reumatološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora

Predsjednik kongresa: prof. dr. sc. Branimir Anić

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

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

Liječ Vjesn 2023;145:321–324
https://doi.org/10.26800/LV-145-9-10-6

Prikaz slučaja | Case report

Habitualna stražnja luksacija kuka

Habitual posterior dislocation of the hip

Ozren Vrdoljak[1], Dražen Tufeković[2], Javor Vrdoljak[1], Mislav Čimić[3,4]

[1] Ortopedska poliklinika Vrdoljak, Zagreb
[2] Opća bolnica Karlovac
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[4] Klinika za ortopediju, KBC Zagreb

Deskriptori
LUKSACIJA KUKA – liječenje, slikovna dijagnostika; IMOBILIZACIJA; RECIDIV

SAŽETAK. Habitualna luksacija kuka rijetko se javlja u djece. Prikazana je djevojčica u dobi od 14,5 mjeseci s habitualnom stražnjom luksacijom desnog kuka. Prve simptome luksacije majka je primjetila u dobi djeteta od 9 mjeseci. Luksacija kuka javljala se u položaju fleksije, nutarnje rotacije i adukcije, a očitovala se kao zvučni fenomen preskakanja. Najčešće je dolazilo do „iskakanja" desnog kuka tijekom spavanja, a nikada u hodu ili u opterećenju. Dijete nije imalo bolova. Dijagnoza je postavljena na temelju anamnestičkih podataka, kliničkog pregleda, ultrazvučnog pregleda, RTG-a, CT-a i MR-a kukova. Kliničkim pregledom mogao se izazvati luksacijski fenomen u fleksiji, nutarnjoj rotaciji i adukciji desnog kuka samo ako je dijete bilo potpuno opušteno. RTG, CT i MR kukova nisu pokazivali vidljivih morfoloških promjena desnog kuka. Ultrazvučnim pregledom kuka potvrdila se luksacija kuka. Provedeno je konzervativno liječenje sadrenom imobilizacijom kuka u abdukciji i nutarnjoj rotaciji u trajanju od tri mjeseca.

Descriptors
HIP DISLOCATION – diagnostic imaging, therapy; IMMOBILIZATION; RECURRENCE

SUMMARY. Habitual dislocation is very uncommon in children.We are presenting the case of a 14.5-month old girl with habitual posterior dislocation of the right hip. The onset of symptoms was noticed by her mother at the age of nine months. Dislocation occurred when the hip was flexed, internally rotated and adducted, with a clearly loud acoustic phenomenon of snapping (clunk). The „snapping" occurred most often during the night while the child was sleeping, but never while walking or weight bearing. The child did not have any difficulties. The diagnosis was set according to anamnestic data, clinical examination, X-ray, CT scan and MRI of the hips. With clinical examination we were able to provoke dislocation in a flexed position, by internal rotation and adduction, but only when the child was completely relaxed. The X-ray, CT scan and MRI revealed no morphological changes of the right hip. Ultrasound of the hip confirmed dislocation. The treatment was conservative with immobilisation of the right hip in abduction and internal rotation within three months.

Habitualna luksacija kuka rijetka je u djece. Može nastati kao posljedica traume, generalizirane labavosti zglobova u sklopu nekih bolesti, displazije u području kuka, upalnog procesa ili je nepoznatog uzroka.

U literaturi se za habitualnu luksaciju kuka upotrebljavaju različiti nazivi: habitualna[1–3], voluntarna[4–6], rekurentna[7,8], voluntarna habitualna[9–12,15,16] ili voluntarna rekurentna[13,14] dislokacija kuka. Za sve je karakterističan klinički nalaz opetovane učestale luksacije kuka. Najčešće su jednostrane, stražnje i pretežno se javljaju u djevojčica[1,4,11]. Rijetko su prednje i obostrane.

Dijagnoza se postavlja na temelju anamnestičkih podataka, kliničkog pregleda, radiološke (RTG) obrade, kompjutorizirane tomografije (CT), magnetske rezonancije (MR) i ultrazvučne pretrage (UZV).

Liječenje je u većini slučajeva konzervativno, a kod luksacija poznatog uzroka ponekad i operativno.

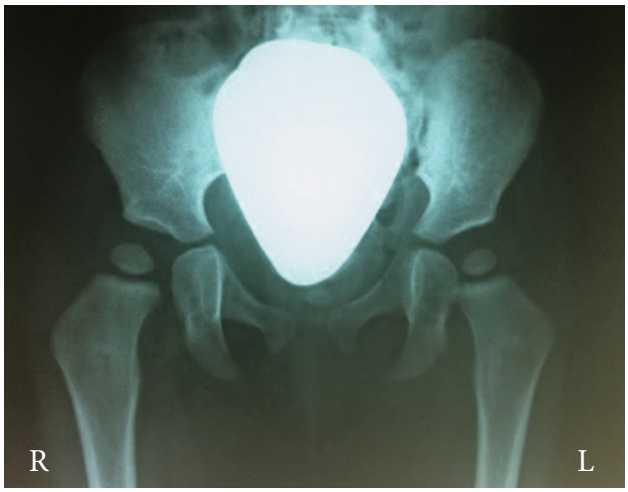
Prikaz bolesnika

Djevojčica u dobi od 14,5 mjeseci hospitalizirana je radi stražnje habitualne luksacije desnog kuka. Prvo dijete u obitelji. Porođaj i trudnoća su protekli uredno. Majka prvorotkinja, rodila carskim rezom na vrijeme zbog pozicije djeteta na zadak. Porođajna težina djeteta bila je 4.300 grama, a porođajna duljina 53 cm. U obiteljskoj anamnezi nema bolesti lokomotornog sustava. Iz anamneze se saznaje da majka ima generalizirani laksitet zglobova, ali zbog toga nema nikakvih tegoba.

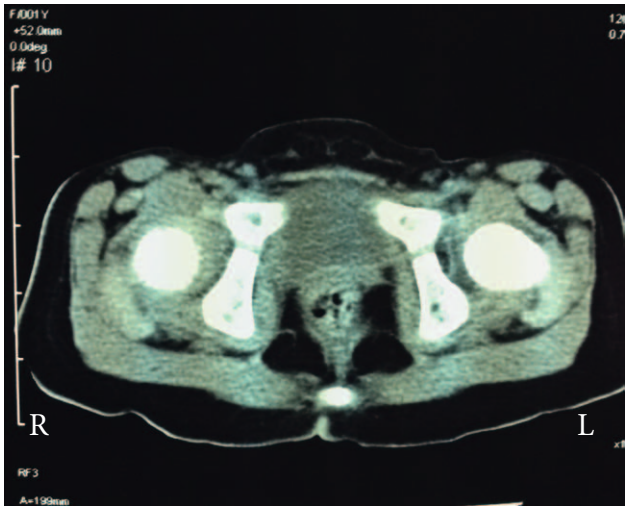
Dijete je urednoga psihomotornog razvoja. Prohodalo je s 12 mjeseci. Hod uredan. Redovito kontrolirana kod pedijatra. Majka navodi da je u dobi od 9 mjeseci djeteta prvi put primijetila iskakanje desnog kuka, međutim u početku nije tome pridavala neko značenje. S 13 mjeseci povremeno iskakanje i spontano vraćanje desnog kuka javljalo se danju i tijekom noći i više od deset puta, osobito kada je dijete uznemireno i plače.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. dr. sc. Ozren Vrdoljak, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-2974-1243
Ortopedska poliklinika Vrdoljak, Palmotićeva 23, 10000 Zagreb,
e-pošta: ozren1974@gmail.com

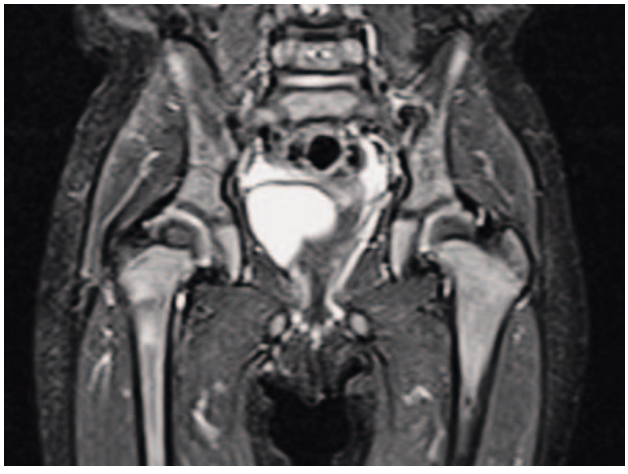
Primljeno 10. siječnja 2023., prihvaćeno 25. travnja 2023.



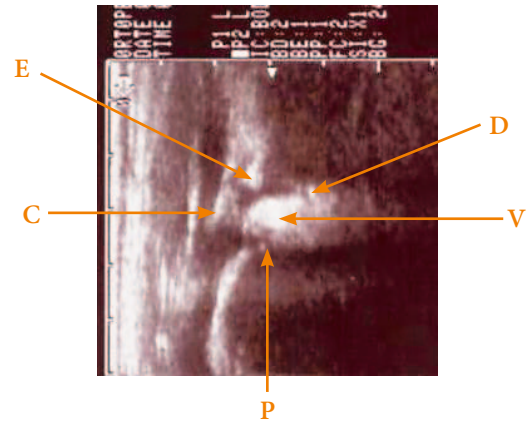
Slika 1. Normalni anteroposteriorni rendgenogram obaju kukova
Figure 1. Normal anteroposterior roentgenogram of both hips



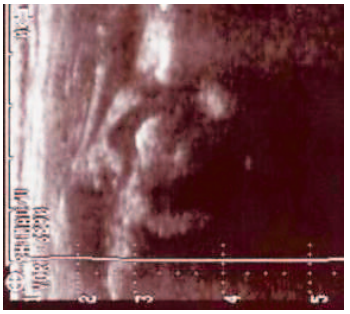
Slika 2. Aksijalni CT obaju kukova
Figure 2. Axial CT of both hips



Slika 3. MR obaju kukova
Figure 3. MRI of both hips



Slika 4. Sonogram stražnje luksacije desnog kuka (koronarni presjek): E – koštani rub acetabuluma, C – zglobna čahura, D – donji rub acetabuluma, P – ploča rasta (palisade), V – vakuum fenomen – hiperehogena zona koja označava plin unutar zgloba
Figure 4. Sonogram of posterior hip dislocation (coronal view): E – bony rim, C – capsule, D – lower edge of the acetabulum, P – growth plate (palisade), V – vacuum phenomenon – hyperechogenic zone indicates gas inside the joint



Slika 5. Sonogram desnog kuka – repozicija
Figure 5. Sonogram of the right hip – reposition

Javlja se liječniku koji nakon kliničkog pregleda i učinjene UZV snimke kukova ustanovi uredan nalaz. Simptomi iskakanja desnog kuka i dalje perzistiraju te se dijete s 14,5 mjeseci upućuje u ortopedsku ambulantu. Kliničkim pregledom utvrdi se normalno razvijeno dijete, urednog hoda za dob, bez šepanja i bolova. Pokretljivost kukova bila je uredna, osim povećane nutarnje rotacije u odnosu na vanjsku rotaciju. U položaju maksimalne adukcije, fleksije i nutarnje rotacije izazove se luksacijsko-repozicijski fenomen. Dijete se primi na bolničku obradu. Učine se radiološke (RTG) snimke zdjelice s kukovima (slika 1), kompjutorizirane tomografije (CT) (slika 2) i magnetske rezonancije (MR) (slika 3) kukova koje ne pokažu patoloških promjena na acetabulumu i proksimalnom dijelu femura. Ultrazvučnim pregledom dijagnosticira se luksacija s prikazanim vakuum fenomenom (slika 4) i repozicija desnog kuka (slika 5).

Neurološki status djeteta bio je uredan. Tijekom boravka na odjelu javljala se luksacija desnog kuka uz zvučni preskok po nekoliko puta, koja se spontano reponirala.

Odlučili smo se za konzervativno liječenje sadrenom imobilizacijom desnog kuka u položaju nutarnje rotacije i abdukcije.

Liječenje je nastavljeno kod kuće u trajanju od tri mjeseca. Nakon skidanja imobilizacije klinički se nije mogla izazvati luksacija.

Rasprava

Habitualna luksacija kuka u dječjoj dobi javlja se rijetko ako se izuzme displazija, septički kuk, generalizirani laksitet zglobova ili prethodna trauma.[1] Nepoznata etiologija i mali broj opisanih slučajeva u literaturi dovode do neusuglašenosti stavova u svezi nazivlja ali i u svrstavanju pojedinih prikazanih slučajeva. Ahmadi i Harkess[2] predlažu da se opetovane česte dislokacije kuka svrstaju u jednu od tri predložene skupine: rekurentne (posttraumatske, nevoljne), voluntarne (koje su udružene sa značajnim općim laksitetom zglobova ili paralizom) i habitualne dislokacije (koje nisu uzrokovane traumom i nisu u vezi s općim laksitetom zglobova).

Habitualna luksacija kuka najčešće je stražnja, jednostrana i češća je u djevojčica. Može biti i obostrana.[4] Prednja je izuzetno rijetka. Opisali su je Haddad i Drez 1974. godine[14] kod četverogodišnjeg dječaka i Beaty i Sloan 1989. godine[13] kod osmogodišnje djevojčice. Habitualna luksacija kuka može nastati kao posljedica morfoloških promjena na acetabulumu, proksimalnom dijelu femura ili i na jednom i na drugom (displazija acetabuluma kod sindroma Ehler-Danlos tipa III, Downovog sindroma ili povećana femoralna anteverzija).[1,2,4,5,9,14]

Dob djece s habitualnom luksacijom kuka koja su do sada objavljena u literaturi bila je uvijek poslije prohodavanja.

Keret i suradnici[9] navode da je do 1986. opisano osam slučajeva voluntarne habitualne luksacije jednog ili obaju kukova. Oni također prikazuju šestogodišnju djevojčicu sa stražnjom subluksacijom kuka s kliničkim fenomenom preskoka (engl. *clunk*) i „vakuum fenomenom" koji se prikazuje na rendgenskoj snimci kuka u poziciji subluksacije.

Fenomen preskoka i intraartikularni nalaz vakuum fenomena prvi su opisali Peterson i suradnici.[10]

Nalaz vakuum fenomena najvažniji je prema diferencijalnoj dijagnozi sekundarnih habitualnih luksacija kuka.[10]

Dijagnoza stražnje habitualne luksacije kuka u djece nije lagana. Postavlja se na temelju anamnestičkih podataka od strane roditelja, kliničkog nalaza, RTG-a, CT-a, MR-a i ultrazvuka.[1,11] U nama dostupnoj literaturi nismo našli opisanu habitualnu luksaciju kuka čiji su se simptomi iščašenja javili već u dojenačkoj dobi.

Kod prikazane djevojčice s habitualnom stražnjom luksacijom desnog kuka prvi znak iščašenja pojavio se u devetom mjesecu starosti, kao zvučni fenomen koji je prvi opazila majka djeteta. Kliničkim i ultrazvučnim pregledom nisu nađeni znakovi za razvojni poremećaj kuka. U toj dobi svakako treba isključiti razvojni poremećaj zgloba s pozitivnim znakom po Ortolaniju, ali i ligamentarne preskoke u području kuka.[17]

Slažemo se s većinom autora[1–4,9,10] da je liječenje habitualne stražnje luksacije kuka koja se spontano izaziva u poziciji nutarnje rotacije, fleksije i adukcije u većini slučajeva konzervativno.[7,12–14] Operativno liječenje je indicirano u onim slučajevima kada se javljaju bolovi i šepanje, jer nije postignuta stabilizacija kuka, a prisutne su morfološko-patološke promjene u području kuka.

Zaključak

Habitualna stražnja luksacija kuka iznimno se rijetko pojavljuje u dječjoj dobi. Uzrok je nepoznat, a do iščašenja dolazi zbog pokreta kuka prema fleksiji, nutarnjoj rotaciji i adukciji. Vodeći simptom je luksacijsko-repozicijski fenomen koji se vidi, čuje i osjeti kao škljocanje ili preskakanje. Iščašenje i spontana repozicija javljaju se bez posebnog uzroka, najčešće kada je dijete uznemireno i plače. Dijagnoza se postavlja detaljnim anamnestičkim podatcima, kliničkim pregledom te rutinskom radiološkom (RTG) i ultrazvučnom (UZV) obradom. Gotovo uvijek se primjenjuju i magnetska rezonancija (MR) i/ili kompjutorizirana tomografija (CT) da bi se isključile morofološko-anatomske promjene kuka koje bi mogle biti uzrok iščašenja. Liječenje habitualne luksacije kuka u pravilu je konzervativno. Cilj liječenja je stabilizacija zgloba koja može trajati i više mjeseci. Liječenje je uspješno i ne ostavlja nikakvih promjena na kuku.

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: OV, DT, JV, MČ

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: OV, DT, JV, MČ

Pisanje prve verzije rada: OV, DT, JV, MČ

Kritička revizija: OV, JV

LITERATURA

1. *Kwang SS, In HC, Young JS, Hyun DS, Ho SL.* Habitual dislocation of the hip in Children: Report of eight additional cases and literature review. J Pediatr Orthop. 2003;23:178–83.
2. *Ahmadi B, Harkess JW.* Habitual dislocation of the hip: a new, simple classification and report of a case. Clin Orthop 1983; 175:209–12.
3. *Stuart PR, Epstein HP.* Habitual hip dislocation. J Pediatr Orthop. 1991;11:541–2.
4. *Iwamoto Y, Katsuki I, Oishi T, Sugioka Y, Sasaki K.* Voluntary dislocation of both hips in a child. A case report. Int Orthop. 1989;13(4):263–5.
5. *Welby F, Filipe G, Mary P.* Voluntary bilateral dislocation of the hip in children: a case report and review of the literature. Rev Chir Reparatrice App Mot. 2003;89:62–6.
6. *Nucamendi F, Gonzales S, Campunzano S.* Voluntary dislocation of the hip. Report of two cases. Acta Ortop Mex. 2008; 22(5):329–34.
7. *Heikkinen ES, Sulamaa M.* Recurrent dislocation of the hip. Acta Orthop Scand. 1971;42:58–62.
8. *Garty B-Z, Mukamel M, Goldberg I, Grunebaum M.* Reccurent dislocation of the hip in a child presenting as nocturnal pains. J Pediatr Orthop. 1986;6:470–2.
9. *Keret D, Reis ND.* Voluntary habitual dislocation of the hip joint in a child. J Pediatr Orthop. 1986;2:222–3.
10. *Pettersson H, Theander G, Dajnielsson L.* Voluntary habitual dislocation of the hip in children. Acta Radiol Diagn. 1980; 21:303–7.
11. *Chan YL, Cheng JCY, Tang APY.* Voluntary habitual dislocation of the hip. Sonographic diagnosis. Pediatr Radiol. 1993; 23:147–8.
12. *Moon MS, Sun DH, Moon YW.* Habitual voluntary dislocation of the hip in child. Int Orthop. 1996;20:330–2.
13. *Beaty JH, Sloan M.* Recurrent voluntary anterior dislocation of the hip: Case report and review of the literature. J Pediatr Orthop. 1989;9:331–4.
14. *Haddad RJ, Drez D.* Voluntary recurrent anterior dislocation ofthe hip. J Bone. Joint Surg (Am). 1974;56:419–22.
15. *Ogden JA.* Hip. U: Ogden JA, ur. Skeletal injuri in the Child. NewYork: Springer-Verlag; 2000, str. 831–51.
16. *Mazhar FN, Ghazavi MT, Jafari D, Gharanizadeh K.* Habitual dislocation of the hip: a rare case report. Med J Islam Republ Iran. 2014;28:11.
17. *Pelsser V, Cardinal E, Hobden R, Aubin B, Lafurtune M.* Extraarticular snappping hip. Am J Roentgenol. 2001;176:67–73.

Vijest | News

II. HRVATSKI SIMPOZIJ

MEDICINA U OKOLNOSTIMA KATASTROFA

Hibridni simpozij

u Karlovcu u dvorani Kina Edison,
23.–24. 11. 2023.

Teme simpozija:

- Katastrofe – uzroci, posljedice, specifičnosti upravljanja i vođenja
- Vojna medicina
- Anesteziologija u okolnostima katastrofa

Predsjednik simpozija: Josip Žunić

Organizatori: Hrvatski liječnički zbor – podružnica Karlovac, Hrvatska liječnička komora (Karlovačka županija), Hrvatska udruga medicina u okolnostima katastrofa, Hrvatsko društvo za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Hrvatsko društvo za hitnu medicinu, Opća bolnica Karlovac

Pokrovitelji: Grad Karlovac i Karlovačka županija

Kontakt: Igor Salopek; igor.salopek@gmail.com; M. +385 98 198 6515

Liječ Vjesn 2023;145:325–331
https://doi.org/10.26800/LV-145-9-10-7

Zdravstvena zaštita | Health care

Bjesnoća i postekspozicijska antirabična profilaksa u Primorsko-goranskoj županiji od 1986. do 2021. godine

Rabies and rabies postexposure prophylaxis in the Primorje-Gorski Kotar County from 1986 to 2021

Morana Tomljenović[1,2]✉, Danijela Lakošeljac[2,3], Sandra Dominik[2]

[1] Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka
[2] Nastavni zavod za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije, Rijeka
[3] Fakultet zdravstvenih studija, Sveučilište u Rijeci, Rijeka

Deskriptori
BJESNOĆA – epidemiologija, prevencija, veterinarstvo;
CJEPIVO PROTIV BJESNOĆE;
CIJEPLJENJE – veterinarstvo;
HRVATSKA – epidemiologija

SAŽETAK. *Cilj:* Prikazati karakteristike antirabične zaštite koja se provodi u antirabičnoj ambulanti Epidemiološkog odjela Rijeka Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije u razdoblju od 1986. do 2021. godine. *Ispitanici i metode:* U istraživanju su korišteni podatci antirabičnih anketa koje su dio godišnjeg izvješća koje se dostavlja Referentnom centru Ministarstva zdravstva za bjesnoću. Osobe koje su obrađivane i koje su primile antirabičnu zaštitu (imunoprofilaksu – postekspozicijsko cijepljenje protiv bjesnoće s humanim antirabičnim imunoglobulinom ili bez njega) najvećim su udjelom stanovnici Primorsko-goranske županije, odnosno grada Rijeke. *Rezultati:* U antirabičnoj ambulanti od 1986. do 2021. godine utvrđen je trend smanjivanja broja pregledanih osoba (y= -6,9+304, R^2=0,78; p<0,05), s 263 na 50 osoba. Broj osoba koje su primile antirabičnu zaštitu u promatranome se periodu povećao (y=0,95+19, R^2=0,24; p<0,05). U navedenome vremenskom razdoblju pregledano je 7.678 osoba, od kojih je 1.318 (17,2%) primilo imunoprofilaksu. Imunizirano je 42,3% (558/1.318) osoba ženskoga spola i 57,7% osoba muškoga spola (760/1.318). Najveći broj osoba imuniziran je zbog ozljede, ogrebotine, kontakta od nepoznate, uginule, odlutale, ubijene ili divlje životinje (N=1005) (grupa C) te zbog ozljede, ogrebotine i kontakta sa životinjom pozitivnom na bjesnoću (N=155) (grupa A). Osobe su najčešće imunizirane zbog ozljede, ogrebotine i kontakta sa psom (752/1318; 61,4%). Godine 2011. zabilježena je posljednja osoba koja je imunizirana zbog kontakta s dokazano bijesnom životinjom. *Zaključak:* U 35 godina rada antirabične ambulante na području grada Rijeke nije zabilježena bjesnoća u ljudi, što se pripisuje učinkovitim mjerama antirabične zaštite. Multidisciplinarni pristup pokazao se najučinkovitijim u smanjenju pobola od bjesnoće u životinja te posljedično sprječavanju pojave bjesnoće u ljudi na području Primorsko-goranske županije i Republike Hrvatske. Međutim, neizostavno mjesto u prevenciji bjesnoće u ljudi i dalje ima antirabična imunoprofilaksa.

Descriptors
RABIES – epidemiology, prevention and control, veterinary;
RABIES VACCINES;
VACCINATION – veterinary;
CROATIA – epidemiology

SUMMARY. *Aim:* To present the characteristics of rabies preventive measures at the Antirabies Clinic at the Epidemiological Department of the Teaching Institute for Public Health Rijeka, Primorje-Gorski Kotar County, in the period from 1986 to 2021. *Respondents and methods:* In this study, data from anti-rabies surveys included in the annual reports submitted to the Ministry of Health Rabies Reference Center were used. Persons who received antirabies protection (immunoprophylaxis – vaccination against rabies with or without human rabies immunoglobulin) were mostly residents of the Primorje-Gorski Kotar County, dominantly from the city of Rijeka and its surroundings. *Results:* In the period from 1986 to 2021, a decreasing trend in the number of examined persons at the Antirabies Clinic was determined (y=−6.9+304, R^2=0.78; p<0.05), from 263 to 50 persons. During the study period the number of people who received protection against rabies increased (y=0.95+19, R^2=0.24; p<0.05).In this period 7678 persons were examined, out of which 1318 received immunoprophylaxis(17.2%). A total of 42.3% of females(558/1318) and 57.7% of males (760/1318) were immunized. Most people were vaccinated because of scratches, contacts from unknown, dead, stray, killed or wild animals (N=1005) (group C), or because of scratches and contacts with an animal tested positive for rabies (N=155) (group A). People were most often treated with antirabies treatment due to scratches or contact with a dog (752/1318; 57.1%). In 2011, the last person to receive antirabies treatment due to the contact with an animal tested positive for rabies was recorded. *Conclusion:* In 35 years of operation of the Antirabies Clinic in Rijeka, no rabies cases have been recorded in humans, which can be attributed to effective antirabies protection measures. The multidisciplinary approach

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Morana Tomljenović, https://orcid.org/0000-0003-2472-6087,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Ul. Braće Branchetta 20/1, 51000 Rijeka, e-pošta: tomljenovicmorana@gmail.com

Primljeno 30. siječnja 2023., prihvaćeno 30. kolovoza 2023.

has proven to be the most effective in reducing the incidence of rabies in animals and consequently preventing the occurrence of rabies in humans from the Primorje-Gorski Kotar County and the Republic of Croatia. However, human anti-rabies immunoprophylaxis still plays an indispensable role in the prevention of rabies.

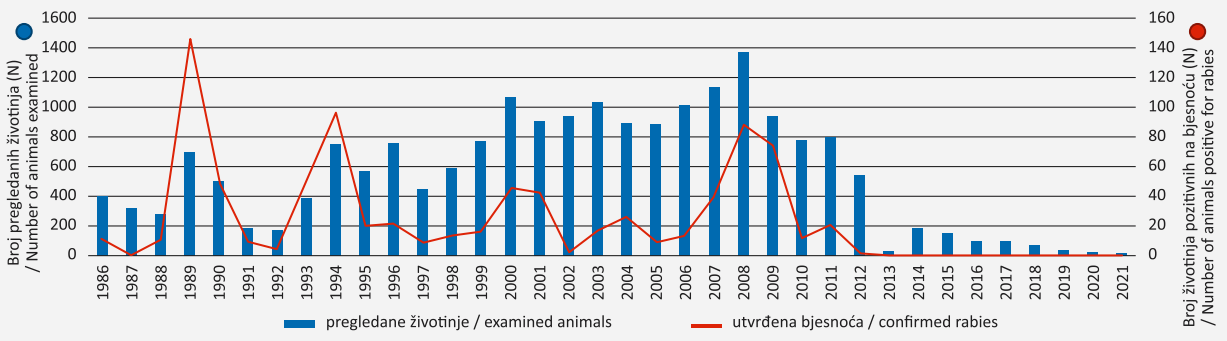
Bjesnoća je akutna zarazna bolest središnjega živčanog sustava uzrokovana virusom iz porodice *Rabdoviridae*, rod *Lyssavirus*.[1] Rod *Lyssavirus* dijeli se na tri filogenetske grupe; prvoj filogenetskoj grupi pripadaju: *Rabies lyssavirus*, *Duvenhage lyssavirus*, *European bat lyssaviruses* tip 1 i 2, *Bokeloh bat lyssavirus*, *Australian bat lyssavirus*, *Aravan lyssavirus*, *Khujand lyssavirus* i *Irkut lyssavirus*, *Taiwan bat lyssavirus* i *Gannoruwa bat lyssavirus*; druga filogenetska grupa uključuje *Lagos bat lyssavirus*, *Mokola lyssavirus* i *Shimoni bat lyssavirus*; u trećoj, neovisnoj filogenetskoj grupi nalaze se *West Caucasian bat lyssavirus*, *Ikoma lyssavirus* i *Lleida bat lyssavirus*.[1] Najrasprostranjeniji i najčešći uzročnik bjesnoće u ljudi jest *Rabies lyssavirus*.[2]

Bjesnoća spada u zoonoze.[3] Od bjesnoće pobolijevaju sisavci, a glavni su rezervoar (izvor) virusa bjesnoće šišmiši. Mezokarnivori kao što su karnivori, rakuni, tvorovi, mungosi i jazavci najčešće imaju ulogu domaćina, dok kod *Rabies lyssavirusa* karnivori mogu biti i rezervoari.[4] Čovjek se najčešće inficira preko ugriza zaraženoga psa.[3] Iako se smatra da je bjesnoća gotovo uvijek smrtonosna, u ljudi je zabilježena bjesnoća bez smrtnog ishoda i bez prethodno primijenjene imunoprofilakse (primjena cjepiva protiv bjesnoće i humanoga antirabičnog imunoglobulina).[5,6] U nekoliko istraživanja utvrđena su i protutijela na bjesnoću u ljudi koji nisu razvili simptome, što se interpretiralo kao moguća izloženost nepatogenom (za sada nepoznatom) virusu bjesnoće, izloženost virusu koji se ne može replicirati ili asimptomatska infekcija.[7,8]

Bjesnoća u ljudi uzrokuje desetine tisuća smrti svake godine, uglavnom u Aziji i Africi.[3] U Europi se godišnje najčešće prijavi nekoliko importiranih slučajeva bjesnoće; u većini zemalja autohtona bjesnoća nije zabilježena desetljećima,[9] dok je broj oboljelih životinja značajno veći. U 2021. godini potvrđeno je 915 životinja pozitivnih na bjesnoću: 467 (51%) slučajeva u domaćih, 420 (46%) slučajeva u divljih životinja te 28 (3%) slučajeva u šišmiša. Najveći je broj oboljelih životinja s područja Ukrajine (704; 77%) i Poljske (118; 13%).[9]

U Hrvatskoj je posljednji autohtoni slučaj bjesnoće u ljudi bio zabilježen 1964. godine, a nakon toga utvrđena su dva importirana oboljenja.[10] Od 1946. do 1964. godine na području Republike Hrvatske zabilježena su 44 slučaja bjesnoće u ljudi.[11] Širenje bjesnoće preko lisica iz Poljske i Rusije na teritorij Republike Hrvatske evidentirano je 1977. godine, nakon što deset godina nije zabilježena zaražena životinja.[12] Na prostoru Republike Hrvatske prisutna je silvatična bjesnoća koja se nije proširila na otoke.[13] Rezervoar bjesnoće u Republici Hrvatskoj i u Europi je crvena lisica. Bjesnoća u šišmiša u Republici Hrvatskoj nije utvrđena, ali su na nekoliko lokacija u šišmiša dokazana protutijela na bjesnoću (20/350; 5,7%).[14] Posljednja bijesna životinja u Republici Hrvatskoj potvrđena je 2014. godine na području Zagrebačke županije,[9,13] a na području Primorsko-goranske županije 2012. godine (slika 1).

Na području Republike Hrvatske provodi se niz mjera za suzbijanje bjesnoće u ljudi i životinja. U divljih životinja provodi se oralna imunizacija, u domaćih životinja zakonom je obavezna imunizacija pasa protiv bjesnoće, dok je imunizacija mačaka i pitomih vretica preporučena.[15,16] Sojevi virusa koji se koriste u proizvodnji cjepiva za životinje (*Challenge Virus Standard*



(Izvor podataka: Veterinarski zavod Rijeka / Data source: Veterinary Institute Rijeka)

Slika 1. Bjesnoća u životinja u Primorsko-goranskoj županiji od 1986. do 2021. godine
Figure 1. Rabies in animals in the Primorje-Gorski Kotar County from 1986 to 2021

(CVS), *Flury HEP*, *Kelev*, *Evelyn Rokitniki Abelseth* (ERA), *Vnukovo-32*, *Street Alabama Dufferin* (SAD), *Pasteur Virus* (PV) i *Pitmann Moore* (PM),[17] uključujući i *Flury LEP*, koji se nalazi u cjepivu koje se primjenjuje u Republici Hrvatskoj u ljudi,[18] štite protiv *Lyssavirusa* filogrupe I za najučestalije viruse, a zaštita koja se postiže tim cjepivima za viruse iz filogrupe II i III smatra se nedovoljnom.[17,19] U Republici Hrvatskoj izolirani sojevi virusa iz životinja pripadaju virusu *Rabies* iz filogrupe I.[12]

U ljudi se antirabična zaštita pruža u antirabičnim ambulantama Zavoda za javno zdravstvo, a na području Primorsko-goranske županije gotovo kontinuirano od 1932. godine, kada je s radom započela antirabična ambulanta u Domu narodnog zdravlja Sušak. Antirabična obrada podrazumijeva uzimanje anamneze, pregled rane i, prema procjeni, primjenu antirabične zaštite, tj. postekspozicijske imunoprofilakse (imunizacije – cijepljenja). Imunizacija se provodi prema Essenskoj shemi (5 doza; 0-3-7-4-28 dan) koja se kod nas primjenjivala do 90-ih godina ili Zagrebačkoj shemi (4 doze; 0-0-7-21 dan), koja se primjenjuje do danas primjenom humanoga antirabičnog imunoglobulina ili bez njega.[18,20] Zagrebačku shemu imunizacije, nakon što ju je 1986. godine odobrio Pasteurov institut u Francuskoj,[21] preporučila je i Svjetska zdravstvena organizacija.

Cilj ovog rada jest prikazati karakteristike antirabične zaštite koja se provodi u antirabičnoj ambulanti Epidemiološkog odjela Rijeka Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije od 1986. do 2021. godine.

Ispitanici i metode

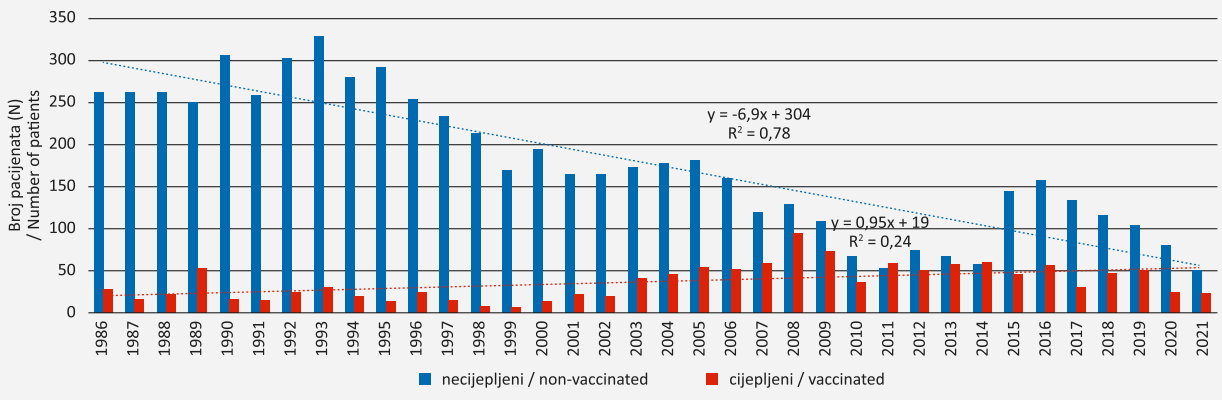
Antirabična ambulanta Epidemiološkog odjela Rijeka Nastavnoga zavoda za javno zdravstvo jedna je od osam antirabičnih ambulanti na području Primorsko-goranske županije u kojoj se odrađuje najveći dio pregleda zbog ugriza/kontakta sa životinjom sumnjivom na bjesnoću. Najveći broj osoba koje su pregledane i koje su primile antirabičnu zaštitu stanovnici su Primorsko-goranske županije, odnosno grada Rijeke.

U istraživanju su korišteni podatci antirabičnih anketa provedenih od 1986. do 2021. godine. Osobe koje su primile antirabičnu zaštitu (imunoprofilaksu) u anketama se evidentiraju kao tretirane. Podatci iz anketa obrađeni su prema spolu, dobi, mjestu ozljede, vrsti životinje koja je nanijela ozljedu te prema načinu postekspozicije. Podatci iz ankete dio su godišnjeg izvješća koji se dostavlja Referentnom centru Ministarstva zdravstva za bjesnoću. Podatci za postekspozicijsku profilaksu prezentirani u ovome radu raspodijeljeni su u četiri razdoblja: 1986. – 1993., 1994. – 2002., 2003. – 2009. i 2010. – 2021. Korišteni su prethodno agregirani podatci jer ne postoji mogućnost pristupa pojedinoj godini starijega datuma.

Podatci su prikazani u apsolutnim i relativnim brojevima. Za obradu analize trenda antirabično tretiranih pacijenata korištena je linearna regresija. Razina statističke značajnosti određena je s $P<0,05$. Podatci su obrađeni u programima *Microsoft Excel 2016* i *StatCorp LP Stata 13*.

Rezultati

U antirabičnoj ambulanti Epidemiološkoga odjela Rijeka od 1986. do 2021. godine pregledano je 7.678 osoba zbog sumnje na zarazu bjesnoćom, zbog koje je 1.318 (17,2%) osoba primilo imunoprofilaksu (postekspozicijska antirabična profilaksa), a 6.360 (82,8%) osoba nije primilo. U navedenome razdoblju utvrđen je trend smanjivanja broja pregledanih osoba, broj imuniziranih smanjio se od 263 na početku promatranoga razdoblja do 50 osoba na kraju promatranoga razdoblja ($y=-6,9+304$, $R^2=0,78$; $p<0,05$). Broj imuniziranih osoba povećao se u promatranome periodu ($y=0,95+19$, $R^2=0,24$; $p<0,05$) (slika 2).



Slika 2. Primjene postekspozicijske antirabične profilakse antirabične ambulante u Rijeci od 1986. do 2021. godine

Figure 2. Post-exposure rabies prophylaxis of the Antirabies Clinic in Rijeka from 1986 to 2021

Tablica 1. Postekspozicijska profilaksa u ljudi u antirabičnoj ambulanti u Rijeci od 1986. do 2021. godine
Table 1. Rabies post-exposure prophylaxis in humans at the Rijeka Antirabies Clinic from 1986 to 2021

Grupa / Group	Podjela prema načinu postekspozicije / postexposure prophylaxis	1986. –1993. N (%)	1994. –2002. N (%)	2003. – 2009. N (%)	2010. – 2021.* N (%)	Ukupno / Total N (%)
A: ozljeda (ugriz, ogrebotina, kontakt) od utvrđeno bijesne životinje / Injury (bite, scratch, contact with saliva) inflicted by proven rabid animal	imunizacija / vaccination	51 (32,9)	7 (4,5)	72 (46,5)	8 (5,2)	155 (100)
	imunizacija+ imunoglobulin / vaccination+ immunoglobulin	7 (4,5)	5 (3,2)	3 (1,9)	2 (1,3)	
B: ozljeda (ugriz, ogrebotina, kontakt) od životinje sumnjive na bjesnoću / Injury inflicted by an animal suspected of rabies	imunizacija / vaccination	7 (7,4)	12 (12,6)	13 (13,7)	50 (52,6)	95 (100)
	imunizacija+ imunoglobulin / vaccination+ immunoglobulin	0 (0)	2 (2,1)	2 (2,1)	9 (9,5)	
C: ozljeda (ugriz, ogrebotina, kontakt) od nepoznate, uginule, odlutale, ubijene ili divlje životinje / Injury inflicted by an unknown, dead, stray, killed or wild animal	imunizacija / vaccination	109 (10,8)	116 (11,5)	308 (30,6)	440 (43,8)	1.005 (100)
	imunizacija+ imunoglobulin / vaccination+ immunoglobulin	0 (0)	0 (0)	16 (1,6)	16 (1,6)	
D: ozljeda (ugriz, ogrebotina, kontakt) od životinje koja je nakon 10 dana nadzora ostala zdrava / Injury inflicted by an animal that remained healthy after 10 days of veterinarian surveillance	imunizacija / vaccination	36 (57,1)	4 (6,4)	7 (11,1)	16 (25,4)	63 (100)
	imunizacija+ imunoglobulin / vaccination+ immunoglobulin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

* Godine 2011. zabilježena je posljednja osoba tretirana zbog kontakta s dokazano bijesnom životinjom.
/ The last person immunized for contact with a proven rabid animal was recorded in 2011.

Tablica 2. Prikaz cijepljenih osoba prema dobnim skupinama u antirabičnoj ambulanti u Rijeci od 1986. do 2021. godine
Table 2. Distribution of vaccinated people according to age groups at the Rijeka Antirabies Clinic from 1986 to 2021

Dobne skupine /Age groups	Cijepljene osobe / Vaccinated persons N (%)
0 – 20	299 (22,7)
21 – 40	405 (30,7)
41 – 60	389 (29,5)
61 i više /and over	225 (17,1)
Ukupno /Total	1.318 (100)

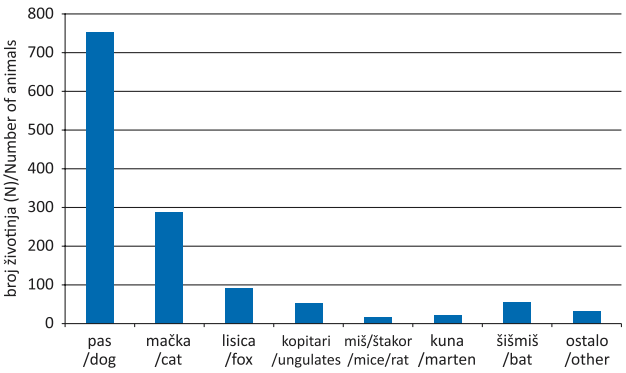
Najveći broj osoba cijepljen je zbog ozljede, ogrebotine, kontakta od nepoznate, uginule, odlutale, ubijene ili divlje životinje (N=1005) (grupa C) te zbog ozljede, ogrebotine, kontakta sa životinjom pozitivnom na bjesnoću (N=155) (grupa A). Ukupno su 62 osobe (4,7%) primile kompletnu antirabičnu zaštitu: cjepivo i humani antirabični imunoglobulin (tablica 1).

Tablica 3. Vrsta i mjesto ozljede cijepljenih osoba u antirabičnoj ambulanti u Rijeci od 1986. do 2021. godine
Table 3. Type and place of injury of vaccinated persons at the Rijeka Antirabies Clinic from 1986 to 2021

Vrsta i mjesto ozljede / Type and place of injury		Cijepljene osobe / Vaccinated persons N (%)
Ugriz / Bite	donji ekstremiteti / lower limbs	397 (30,1)
	gornji ekstremiteti / upper limbs	708 (53,7)
	trup / trunk	36 (2,7)
	glava,vrat / head, neck	52 (3,9)
	više mjesta / multiple injuries	34 (2,7)
Kontakt / Contact		91 (6,9)
Ukupno / Total		1.318 (100)

U antirabičnoj ambulanti cijepljeno je 42,3% (558/1.318) osoba ženskoga spola i 57,7% osoba muškoga spola (760/1.318).

Najveći udio cijepljenih osoba nalazi se u dobnoj skupini od 21 do 40 godina (405/1318; 30,7%) (tablica 2).



Slika 3. Vrste životinja zbog kojih je primijenjena antirabična zaštita u ljudi

Figure 3. Animal species for which rabies protection was used in humans

Osobe su najčešće antirabično cijepljene zbog ozljede gornjega ekstremiteta (708/1.318; 53,7%) (tablica 3).

Osobe su najčešće antirabično cijepljene zbog ozljede, ogrebotine, kontakta sa psom (752/1.318; 57,1%) i mačkom (290/1.318; 22%) (slika 3).

Rasprava

Antirabična zaštita u Republici Hrvatskoj provodi se dugi niz godina i pruža se jedino u antirabičnim ambulantama epidemioloških odjela Zavoda za javno zdravstvo čije aktivnosti nadzire Referentni centar Ministarstva zdravstva za bjesnoću pri Nastavnome zavodu za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar" u Zagrebu. Osim primjene postekspozicijske imunoprofilakse, u prevenciji bjesnoće koristi se i preekspozicijska imunoprofilaksa prema shemi 0-7-21(28) dan koja se preporučuje kod osoba/zanimanja kod kojih postoji povećani rizik od zaraze bjesnoćom.[20] U Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije manje od deset osoba godišnje primi preekspozicijsku imunoprofilaksu (*internal data*). Broj osoba koje su pregledane zbog antirabične zaštite u Primorsko-goranskoj županiji tijekom godina se postupno smanjivao. Pad broja pregledanih osoba uslijedio je nakon Domovinskog rata. U sljedećim godinama poboljšala se skrb za napuštene životinje, incidencija bjesnoće u životinja je bila sve manja, pa se može pretpostaviti da je to utjecalo na percepcija rizika i na manji broj posjeta pacijenata Antirabičnoj ambulanti. U promatranom vremenskom periodu broj tretiranih osoba se povećao, povremeni veći broj pregleda pojedinih godina prati godine u kojima je zabilježen povećan broj pozitivnih životinja na bjesnoću (1989. – 1993., 2007. – 2008.) (slika 1, slika 2). Od 2003. do 2021. raste udio tretiranih zbog ugriza/kontakta od nepoznate životinje (kategorija C). Prema podatcima Referentnog centara Ministarstva zdravstva za bjesnoću u periodu od 2008. do 2013. godine, Primorsko-goranska županija zauzima s 26,1% tretiranih osoba središnje mjesto u odnosu na udio tretiranih u drugim županijama (14,2% Istarska županija – 59,1% Dubrovačko-neretvanska županija).[10] U drugom istraživanju, prema izvještaju Antirabične ambulante Grada Zagreba, zabilježen je porast broja tretiranih osoba, od 1995. do 2014. godine, na 24%.[22] Kako nije evidentirano znatnije odstupanje u broju tretiranih u odnosu na druge županije, može se zaključiti da su naši rezultati posljedica epidemioloških indikacija i trenutačne stručne prakse. Broj pregledanih osoba 2020. i 2021. bio je najmanji u promatranome vremenskom periodu, kao posljedica mjera i ograničavanja kretanja uzrokovanih pandemijom koronavirusa.

U Republici Hrvatskoj od 1977. do 2017. godine najveći udio životinja pozitivnih na bjesnoću zabilježen je 1994. godine (540/2.239; 31,8%), a najveći broj pozitivnih životinja zabilježen je 2000. godine (1042/7.909; 13,2%). Iako se godišnje uzorkovao različit broj životinja, 2016. i 2017. godine zabilježen je broj manji od 1.000, dok je npr. 2000. godine broj uzorkovanih životinja iznosio osam puta više. U tome razdoblju najčešće testirane životinje (N=108, 190) na bjesnoću bile su lisice (61%), a petina je bila pozitivna na bjesnoću.[15] Broj pregledanih životinja zbog sumnje na bjesnoću također se tijekom godina smanjio i u Primorsko-goranskoj županiji. Godine 2008. zabilježen je najveći broj pregledanih životinja (1.366 životinja), a 2021. godine najmanji broj (19 životinja) (slika 1). Svake godine Uprava za veterinarstvo i sigurnost hrane određuje broj životinja (lisica i čagljeva) koje je potrebno testirati na bjesnoću. Broj preporučenih uzoraka određuje se ovisno o epizootološkoj i epidemiološkoj situaciji te prema području lovišta i kvadratnom kilometru.[23] Iako postoje stimulacije da se osigura broj preporučenih uzoraka, pojedinih godina bilo je odstupanja od predviđenog broja s najvećim razlikama u vrijeme pandemije COVID-19.

Godine 2011. počela se provoditi sustavna i organizirana oralna imunizacija divljih životinja na području Republike Hrvatske te se dvaput godišnje putem zrakoplova polažu mamci koji sadrže cjepivo.[13] Oralna imunizacija provodila se i prije 2011. godine, ali sporadično i na području pojedinih županija Republike Hrvatske. Porast i pad broja potvrđeno bijesnih životinja u Primorsko-goranskoj županiji u periodu do 2011. godine može se obrazložiti upravo tim povremenim oralnim imunizacijama divljih životinja (slika 1). Nedugo nakon sustavnoga provođenja oralne imunizacije divljih životinja, 2011. godine cijepila se zadnja osoba protiv bjesnoće zbog kontakta s utvrđeno bijesnom životinjom, a 2012. godine potvrđen je posljednji slučaj bjesnoće u životinja na području Primorsko-goranske županije.

Istočna Europa redovito bilježi veći broj slučajeva bjesnoće u životinja i predstavlja opasnost za države Zapadne Europe koje su eliminirale bjesnoću.[9] S obzi-

rom na to da Ukrajina godinama ima najveći broj bijesnih životinja,[9] rat koji je započeo 2022. godine sigurno će imati negativan utjecaj na suzbijanje bjesnoće u Europi. Susjedne zemlje Slovenija, Mađarska, Srbija te Bosna i Hercegovina (BiH) uključene su u isti projekt suzbijanja bjesnoće kao i Republika Hrvatska.[24]

Godine 2020. utvrđena je bjesnoća u psa u BiH (Srebrenica), šest godina od posljednje pozitivne životinje.[25] Srbija je 2018. godine imala posljednju pozitivnu životinju (lisica), blizu granice s BiH, a u Mađarskoj su 2017. godine utvrđene posljednje tri bijesne životinje (dvije domaće životinje, jedna divlja životinja). Slovenija ima status zemlje slobodne od bjesnoće sa zabilježenom zadnjom bjesnoćom 2013. godine. Crna Gora je već 2012. godine imala posljednju potvrđenu bjesnoću, ali nije ostvarila uvjete za status zemlje slobodne od bjesnoće.[9,26] U zemljama istočne Europe često izostaje kontinuirani nadzor nad mjerama za eliminaciju bjesnoće, gdje se uzorkovanje i oralna imunizacija ne provode sustavno. Oralna imunizacija divljih životinja planira se, na cjelokupnome teritoriju Republike Hrvatske, provoditi sve do 2022. godine zbog pojave bjesnoće u BiH, a zatim prema epidemiološkoj indikaciji. Područja s povećanim rizikom za pojavu bjesnoće bit će i dalje tretirana.[23]

U Republici Hrvatskoj provodi se niz mjera protiv bjesnoće kao što su: imunizacija pasa, oralna imunizacija divljih životinja, preekspozicijska zaštita u rizične populacije i postekspozicijska zaštita u izloženih, edukacija opće populacije i struke, nadzor nad mjerama protiv bjesnoće itd. Mjere imunizacije u ljudi pokazale su se učinkovitima te u ljudi nije zabilježena bjesnoća dugi niz godina. Unatoč tomu što posljednjih godina nemamo potvrđenu bjesnoću u Republici Hrvatskoj, smjernice za primjenu postekspozicijske antirabične imunoprofilakse u ljudi za sada se nisu mijenjale. Zahvaljujući povoljnoj epidemiološkoj situaciji može se očekivati da će se broj pregleda i tretiranih u budućnosti smanjiti. Djelomična imunizacija pasa, unatoč zakonskoj obavezi, polučila je i djelomične rezultate te je eliminirana urbana bjesnoća. Tek je sustavno i sistematizirano primijenjena mjera, kao što je oralna imunizacija divljih životinja (lisica), napravila značajan pomak u eliminaciji bjesnoće. Intenzivne preventivne mjere koje su primjenjivane protiv širenja bjesnoće omogućile su Hrvatskoj da 2021. godine dobije status zemlje slobodne od bjesnoće.[26] Održavanje statusa zemlje slobodne od bjesnoće svakako ovisi i o incidenciji bjesnoće u susjednim zemljama jer pojedine životinje, posebno lisice, imaju radijus kretanja od oko deset kilometara na dan,[27] stoga je od velike važnosti suzbiti bjesnoću i u susjednim državama.

Iako je Hrvatska, kao i neke druge države u Europi, slobodna od „zemaljske“ (klasične) bjesnoće, uvijek postoji rizik od „prelijevanja“ bjesnoće sa šišmiša na druge vrste životinja. Pojedina istraživanja pokazala su djelotvornost cjepiva protiv bjesnoće i u šišmiša,[28] ali je malo vjerojatno da će se pristupiti njihovom cijepljenju. Nadalje, postoji mogućnost ponovnog unosa bjesnoće trgovinom i prometom životinja i ljudi. Da bi se održao status zemlje slobodne od bjesnoće potrebno je nastaviti sa svim navedenim mjerama uz multidisciplinarnu suradnju različitih profila stručnjaka i populacije kako bismo u konačnici imali Europu slobodnu od bjesnoće.

Kao najznačajnija ograničenja u ovom istraživanju istaknuli bismo sljedeće. Prikazani su podatci o antirabičnoj zaštiti Antirabične ambulatne u Rijeci koja je jedna od osam ambulanti na području Primorsko-goranske županije koje pružaju uslugu cijepljenja protiv bjesnoće. Iako se u antirabičnoj ambulanti u Rijeci pregleda najveći broj pacijenata u odnosu na druge ambulante, rezultati dobiveni u ovom istraživanju nisu nužno reprezentativni za cijelu županiju. Neki podatci su prikazani u prethodno agregiranom obliku jer pojedinačni podatci nisu bili sačuvani. Interpretacija i kvaliteta podataka vjerojatno bi bila bolja s pojedinačnim podatcima.

Zaključak

U 35 godina rada antirabične ambulante na području grada Rijeke nije zabilježena nijedna osoba s humanom bjesnoćom, što se može pripisati učinkovitim mjerama antirabične zaštite u ljudi. Međutim, tek se multidisciplinarni pristup pokazao djelotvornim u smanjenju pobola od bjesnoće u životinja, a time i sprječavanju pojave bjesnoće u ljudi na području grada Rijeke, Primorsko-goranske županije, odnosno Republike Hrvatske. Iako se najučinkovitijom mjerom za eliminaciju bjesnoće pokazala oralna imunizacija divljih životinja, neizostavno mjesto u prevenciji bjesnoće u ljudi i dalje čini antirabična imunoprofilaksa.

Zahvala

Zahvaljujemo Veterinarskom zavodu Rijeka na dostavljenim podatcima o bjesnoći u životinja na području Primorsko-goranske županije.

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: MT

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: MZ, DL, SD

Pisanje prve verzije rada: MT

Kritička revizija: MT, DL, SD

LITERATURA

1. *Walker PJ, Freitas-Astúa J, Bejerman N, Blasdell KR, Breyta R, Dietzgen RG i sur.* ICTV Virus Taxonomy Profile: Rhabdoviridae. J Gen Virol. 2022;103. https://doi.org/10.1099/jgv.0.001020
2. *World Health Organization.* Rabies Bulletin – Europe, classification [Internet]. Dostupno na: https://www.who-rabies-bulletin.org/node/54. [Pristupljeno 21. 10. 2022.]
3. *World Health Organization.* Rabies, key facts [Internet]. Dostupno na: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies. [Pristupljeno 21. 10. 2022.]
4. *Rupprecht C, Kuzmin I, Meslin F.* Lyssaviruses and rabies: current conundrums, concerns, contradictions and controversies. F1000Res 2017;6:184. doi: 10.12688/f1000research.
5. *Willoughby RE Jr, Tieves KS, Hoffman GM, Ghanayem NS, Amlie-Lefond CM, Schwabe MJ i sur.* Survival after treatment of rabies with induction of coma. N Engl J Med. 2005;16; 352:2508-14. doi: 10.1056/NEJMoa050382.
6. *Centers for Disease Control and Prevention*. Recovery of a patient from clinical rabies – California, 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012;3;61:61-5.
7. *Ducrocq J, Proulx JF, Lévesque B, De Serres G, Wood H, Lemire M.* Assessment of naturally acquired neutralizing antibodies against rabies Lyssavirus in a subset of Nunavik's Inuit population considered most at risk of being exposed to rabid animals. Zoonoses Public Health. 2019;66:533-9. doi: 10.1111/zph.12561.
8. *Gilbert AT, Petersen BW, Recuenco S, Niezgoda M, Gómez J, Laguna-Torres VA i sur.* Evidence of rabies virus exposure among humans in the Peruvian Amazon. Am J Trop Med Hyg. 2012;87:206-15. doi: 10.4269/ajtmh.2012.11-0689.
9. *World Health Organization.* Rabies – Bulletin – Europe, queries [Internet]. Dostupno na: https://www.who-rabies-bulletin.org/site-page/queries. [Pristupljeno 21. 10. 2022.]
10. *Vodopija R, Tešić V, Kosanović ML, Bedeković T, Sušec I.* Rad Referentnog centra za bjesnoću te antirabične ambulante Nastavnog zavoda za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar" u razdoblju od 2008. do 2013. godine. Infektol Glasn. 2014; 34:117–32.
11. *Madić J, Barbić Lj, Lojkić I.* Terrestrial rabies eliminated in Croatia – a historical overview. Rad Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti. Medicinske znanosti. 2020;544:64-76. https://dx.doi.org/10.21857/yrvgqtejr9.
12. *Lojkić I, Cac Z, Bedeković T, Lemo N, Brstilo M, Müller T i sur.* Diversity of currently circulating rabies virus strains in Croatia. Berl Munch Tierarztl Wochenschr. 2012; 125: 249-54. PMID: 22712423.
13. *Vodopija R, Sokol K, Lohman Janković I, Sušec I.* Oralna vakcinacija lisica protiv bjesnoće u Republici Hrvatskoj – koliko smo uspješni do sada? Infektol Glasn. 2016;36:17–26.
14. *Šimić I.* Prisutnost virusa u populacijama šišmiša u Hrvatskoj [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet, 2019.
15. *Bedeković T, Lohman Janković I, Šimić I, Krešić N, Lojkić I, Sučec I i sur.* Control and elimination of rabies in Croatia. PLoS One. 2018;20;13:e0204115. doi: 10.1371/journal.pone.
16. *Ministarstvo poljoprivrede.* Naredba o mjerama zaštite zdravlja životinja od zaraznih i nametničkih bolesti i njihovom financiranju u 2021. godini. Nar Nov 2/2021.
17. *Briggs JD, Nagarajan T, Rupprecht CE. Rabies*. Rabies Vaccines. U: Jackson CA. Rabies. Scientific basis of the disease and its management. Cambridge: Academic Press; 2013, str. 445–79.
18. *Agencija za lijekove i medicinske proizvode.* Rabipur prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki, cjepivo protiv bjesnoće, inaktivirano. Zagreb; 2020. Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Rabipur-prasak-i-otapalo-za-otopinu-za-injekciju-u-napunjenoj-strcaljki-cjepivo-protiv-bjesnoce-inaktivirano/12694/https:/. [Pristupljeno 21. 10. 2022.]
19. *Hanlon CA, Kuzmin IV, Blanton JD, Weldon WC, Manangan JS, Rupprecht CE.* Efficacy of rabies biologics against new lyssaviruses from Eurasia. Virus Res. 2005;111:44-54. doi: 10.1016/j.virusres.2005.03.009.
20. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Program imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse za posebne skupine stanovništva 2020 Zagreb [Internet]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/01/Provedbeni-program_-imunizacija-2020.-Program-2.pdf. [Pristupljeno 21. 10. 2022.]
21. *Nastavni zavod za javno zdravstvo Dr. Andrija Štampar*. Obilježavanje Svjetskog dana borbe protiv bjesnoće, 28. rujna 2017 [Internet]. Dostupno na: http://www.stampar.hr/hr/obiljezavanje-svjetskog-dana-borbe-protiv-bjesnoce-28-rujna-2017. [Pristupljeno 21. 10. 2022.].
22. *Vodopija R, Racz A, Pahor Đ.* The incidence of jackal bites and injuries in the Zagreb Anti rabies clinic during the 1995-2014 period. Acta Clin Croat. 2016; 55:151-5. doi: 10.20471/acc.2016.55.01.20.
23. *Ministarstvo poljoprivrede Republike Hrvatske.* Program nadziranja infekcije virusom bjesnoće u Republici Hrvatskoj. [Internet]. Dostupno na: http://www.veterinarstvo.hr/UserDocsImages//Zdravlje_zivotinja/Program%20nadziranja%20infekcije%20virusa%20bjesno%C4%87e%20u%20Republici%20Hrvatskoj.pdf. [Pristupljeno 3. 4. 2023.]
24. *Ministarstvo poljoprivrede Uprava veterinarstva.* Oralna vakcinacija lisica u Hrvatskoj. [Internet]. Dostupno na: http://www.veterinarstvo.hr/UserDocsImages/Zdravlje_zivotinja/ORV/Brosura2012.pdf. [Pristupljeno 21. 10. 2022.].
25. *World Health Organization.* Rabies – Bulletin – Europe [Internet]. Dostupno na: https://www.who-rabies-bulletin.org/news/re-emergence-rabies-bosnia-herzegovina. [Pristupljeno 21. 10. 2022.]
26. *Provedbena uredba komisije (eu) 2021/620 od 15.* travnja 2021. Prilog iii; Infekcija virusom bjesnoće (rabv). Države članice ili njihove zone koje imaju status države ili zone slobodne od RABV-a. Dostupno na: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/?uri=CELEX:32021R0620. [Pristupljeno 21. 10. 2022.]
27. *Goszczyński, J.* Home ranges in red fox: territoriality diminishes with increasing area. Acta Theriol. 2002;47(Supl 1):103–14. doi: 10.1007/BF03192482.
28. *Aguilar-Setién A, Leon YC, Tesoro EC, Kretschmer R, Brochier B, Pastoret PP.* Vaccination of vampire bats using recombinant vaccinia-rabies virus. J Wildl Dis. 2002;38:539-44. doi: 10.7589/0090-3558-38.3.539.

Liječ Vjesn 2023;145:332–333
https://doi.org/10.26800/LV-145-9-10-8

Pismo uredniku | Letter to the Editor

Rekonstrukcija potpunog defekta donje usne udruženog s defektom brade

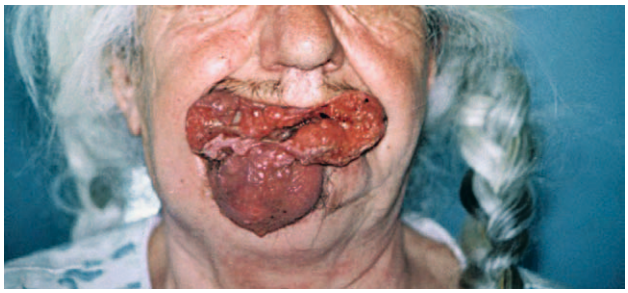
Reconstruction of a complete lower lip defect combined with a chin defect

Ivan Kovačić[1], Marijan Kovačić[2]✉

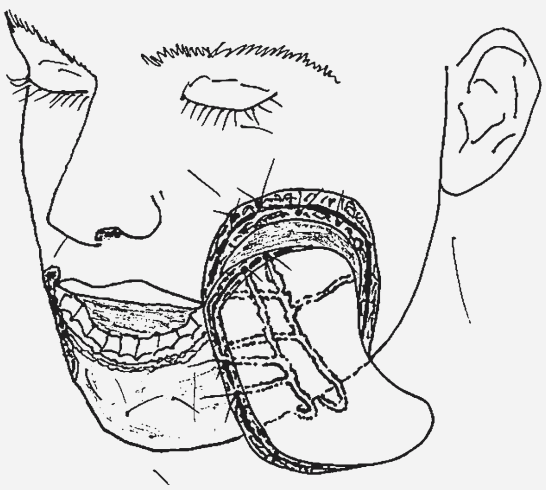
[1] Služba za kirurgiju, Opća bolnica Zadar
[2] Odjel za bolesti uha, grla i nosa, Opća bolnica Zadar

Poštovani gospodine uredniče,

u prethodna dva teksta, objavljena u *Liječničkom vjesniku*, bavili smo se inovativnim postupcima u rekonstrukciji srednje velikog potpunog defekta donje usne.[1,2] Ovim putem pokušat ćemo pobuditi zanimanje čitateljstva o uznapredovalim tumorima donje usne, čije liječenje dovodi do njenog totalnog defekta, nerijetko udruženog s defektom brade. Kirurški procesi rekonstrukcije takvog defekta iznimno su složeni. Baziraju se na upotrebi tkiva u neposrednoj blizini defekta, formiranjem regionalnih ili udaljenih režnjeva.[3–5] Iskustva s primjenom pojedinih metoda prilično su oskudna i odnose se najčešće na pojedinačne slučajeve zbog rijetke učestalosti ovog tipa karcinoma. Naime, dijagnoza malignih bolesti donje usne u pravilu se postavlja pravovremeno zbog vidljivosti nastalih promjena. Bolesnici rano traže medicinsku skrb, a tim se izbjegava potreba opsežne resekcije tkiva. Našoj bolesnici izvršili smo rekonstrukciju velikog defekta donje trećine lica primjenom jednostranog kompozit otočnog režnja obraza elongiranog u područje vrata. U cijelosti smo nadomjestili tkivo donje usne i brade, a manji preostali kontralateralni defekt obraza zatvorili smo semicirkularnim režnjem okolnog tkiva. Izvornu varijantu ovog režnja opisuju Sasaki i suradnici[6], kojim su izvršili korekciju cervikalne ezofagealne stenoze i sanaciju posljedica osteoradionekroze usne šupljine. Njegova šira primjena nije se ostvarila u rekonstrukciji glave i vrata. Osnovni je razlog ograničena i mala površina režnja. Izmjenom lokacije formiranja i elongacijom režnja u područje vrata mi smo značajno povećali njegovu površinu i učinili ga podatnim za rekonstrukciju nastaloga velikog defekta. Osnovu režnja postavili smo nešto niže od osnovne tehnike, i to u područje bukomandibularnog dijela obraza. Površinu režnja povećali smo spuštanjem vanjske incizije u područje vrata oko 3 – 4 cm od ruba donje čeljusti (slika 1; slika 2). Uključivanjem i odizanjem površnog sloja duboke fascije vrata s režnjem umnogome smo podigli razinu kirurške sigurnosti pronalaženja i oslobađanja njegove vaskularne peteljke (facijalne arterije i vene). Omogućili smo njezino istezanje i konačnu transpoziciju režnja bez veće tenzije. Ovim postupkom zaštitili smo i mandibularnu granu ličnog živca i sačuvali i motornu inervaciju mišićnog sloja režnja. Po

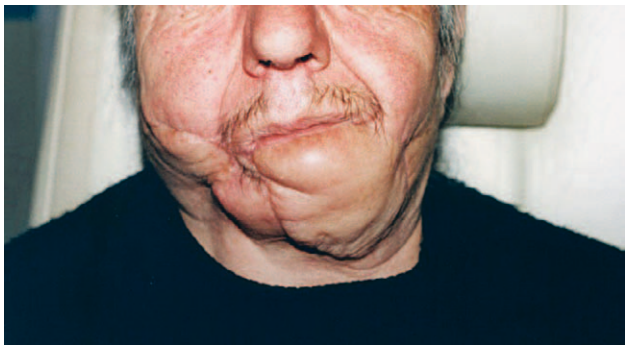


Slika 1. Žena u dobi od 70 godina s uznapredovalim planocelularnim karcinomom donje usne
Figure 1. A 70-year-old woman with advanced squamous cell carcinoma of the lower lip



Slika 2. Formiranje režnja od bukomandibularnog dijela obraza i njegova elongacija u području vrata
Figure 2. Flap formation in the bucomandibular part of the cheek and elongation in the neck area

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. Marijan Kovačić, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-0860-6923
Obala Kneza Branimira 2E, 23000 Zadar, e-pošta: mar.kova@yahoo.com



Slika 3. Postoperativni izgled bolesnice (frontalna projekcija) nakon šest mjeseci od operacije
Figure 3. Postoperative appearance of the patient (frontal projection) 6 months after the surgery

formi, režanj je i dalje ostao izvorno aksijalni s kvalitetnom opskrbom krvlju svih njegovih slojeva (bukalne sluznice, mišića: bucinatora, *depressora labii oris* i *anguli oris*, platizme i kože).[7] Oblik i površinu lako smo prilagodili nastalom defektu izvedbom dobro vizualiziranih intraoralnih i ekstraoralnih incizija (slika 2). Manju pažnju zahtijevala je detekcija i prezervacija ušća Stensenova kanala i bukofaringealne fascije, koja prevenira nepoželjan prolaps masnog tkiva obraza. Bez obzira na veličinu donatorskog mjesta, njegovu sanaciju postigli smo izravnim zatvaranjem. Izbjegli smo torziju nosa, gornje usne i novoformiranoga usnog kuta. Sidrenjem mišićne strukture koštanim šavom na kost mentalne regije i spajanjem s gornjom usnom postigli smo stabilnu visinu usne i dubinu gingivovestibulanog sulkusa. Vrlo brzo uspostavljena je potpuna oralna kompetencija i razumljiv govor bolesnice. U istom aktu prebacivanjem bukalne sluznice i njezinim vezivanjem za kožu režnja formirali smo i vermilion donje usne koji je pridonio boljem estetskom izgledu. Postignuti rezultat u funkcionalnom i estetskom smislu nije se mijenjao za vrijeme praćenja u trajanju od pet godina, bez obzira na provedenu adjuvantnu radioterapiju (slika 3). Iako se u mnoštvu opisanih tehnika teško može odrediti najbolja, mi vjerujemo da ova tehnika zbog svoje kirurške jednostavnosti i postojanosti postignutog rezultata može biti zanimljiva alternativa u rekonstrukciji totalnog defekta donje usne s defektom brade ili bez njega. Navedena tehnika može se iskoristiti i za druge defekte u području glave i vrata. Stoga smatramo da i ovo pismo može pripomoći njezinoj popularizaciji.

S poštovanjem!

LITERATURA

1. *Kovačić M, Kovačić I.* Rekonstrukcija postraničnog defekta donje usne kombinacijom dvaju klizajućih režnjeva. Liječ Vjesn. 2021;143:98–102.
2. *Kovačić M, Kovačić I, Tačigin T, Kera M.* Rekonstrukcija punog defekta donje usne nakon ablacije tumora. Liječ Vjesn. 2023;145:139–45.
3. *Ang KK, Jones CD.* 507 Total Lower Lip Reconstruction: A Systematic Review and Treatment Algorithm, Brit J Surg. 2021;108(Suppl 2). https://doi.org/10.1093/bjs/znab134.293
4. *Bai S, Li RW, Xu ZF, Duan WY, Liu FY, Sun CF.* Total and near-total lower lip reconstruction: 20 years experience. J Craniomaxillofac Surg. 2015; 43:367–72. doi: 10.1016/j.jcms.2015.01.003.
5. *Seo HJ, Bae SH, Nam SB, Choi SJ, Kim JH, Lee JW i sur.* Lower lip reconstruction after wide excision of a malignancy with barrel-shaped excision or the Webster modification of the Bernard operation. Arch Plast Surg. 2013;40:36–43.
6. *Sasaki TM, Taylor L, Martin L, Baker HW, McConnel DB, Vetto RM.* Cheek island flap for replacement of critical limited defects of upper aerodigestive tract. Head Neck Surg. 1983; 6:596–9.
7. *Lee JG, Yang HM, Choi YJ, Favero V, Kim YS, Hu KS i sur.* Facial arterial depth and relationship with the facial musculature layer. Plast Reconstr Surg. 2015;135:437–44.

Vijest | News

Škola primarnih imunodeficijencija *ESID PIDCD School* održana u Splitu od 14. do 16. rujna 2023.

U organizaciji europske udruge urođenih poremećaja imunosti ESID (engl. *European Society for Immunodeficiencies*) održana je škola primarnih imunodeficijencija *ESID PID Care in Development School* u Splitu, od 14 do 16. rujna 2023.

ESID je organizacija koja okuplja liječnike i znanstvenike primarno iz Europe, no također iz cijelog svijeta. Osnovana je 1983. s ciljem podizanja svijesti, poboljšanja dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti te razumijevanja urođenih poremećaja imunosti (odnosno primarnih imunodeficijencija, PID). Navedeno ostvaruje edukacijskim programima i promicanjem najboljih modaliteta liječenja oboljelih od ovih rijetkih bolesti putem stipendiranja liječnika i znanstvenika te organiziranjem skupova i škola. Uz već tradicionalne ESID-ove ljetne škole te dijagnostičke škole, prošle godine je utemeljena tzv. škola za imunologe iz zemalja u razvoju pod nazivom *ESID PID Care in Development School*. Grad Zagreb imao je čast biti domaćin prve škole, a ovogodišnja druga škola odvijala se u Splitu.

Polaznici ovogodišnje škole bili su mladi liječnici iz cijelog svijeta koji se bave problematikom urođenih poremećaja imunosti, bilo da je riječ o kliničkim imunolozima koji se bave adultnom populacijom, pedijatrijskim kliničkim imunolozima ili laboratorijskim imunolozima. Na skupu se okupilo 25 polaznika iz 14 zemalja, pri čemu je četvero polaznika bilo iz Hrvatske, a preostali iz Grčke, Turske, Italije, Španjolske, Indije, Kosova, Kenije, Malezije, Belgije, Venezuele, Egipta, Nepala i Malte.

Cilj škole je približiti stručnjake iz zemalja u razvoju ograničenih dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti stručnjacima iz razvijenih zemalja te stvoriti mrežu imunologa koji se bave ovim rijetkim bolestima.

Skup je otvorio glavni organizator Boris Karanović, dr. med., specijalist kliničke imunologije iz Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb, aktualni voditelj ESID-ove radne skupine za zemlje u razvoju (engl. *ESID PID Care in Development Working Party*).



Sedmero predavača bili su eminetni europski i domaći stručnjaci, prof. dr. sc. Despina Moshous, dr. med., iz Pariza, prof. dr. sc. Peter Olbrich, dr. med., iz Seville, doc. dr. sc. João Farela Neves, dr. med., iz Lisabona, dr. sc. Clara Franco Jarava iz Barcelone, dr. sc. Antonio Marzollo, dr. med., iz Padove, prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med., pročelnik Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC-a Zagreb i voditelj Referentnog centra MZ za primarne imunodeficijencije odraslih te prim. Marko Barešić, dr. med., iz Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC-a Zagreb.

Skup je trajao tri dana, a bio je koncipiran tako da su predavači održali uvodno teorijsko predavanje iz različitih grupa urođenih poremećaja imunosti, a zatim je svaki polaznik prikazao slučaj pacijenta uz diskusiju.

Raspravljalo se o primarnim poremećajima protutijela, disregulacijskim poremećajima imunosti, poremećajima fagocita, kombiniranim imunodeficijencijama, autoinflamatornim sindromima te dijagnostici primarnih imunodeficijencija, tumačenju genetskih nalaza te liječenju navedenih poremećaja ukorak sa svjetskim trendovima, kao što je transplantacija hematopoetskih matičnih stanica i genska terapija.

Sljedeća, treća škola *ESID PIDCD School* planira se u rujnu sljedeće godine, a mjesto održavanja skupa bit će naknadno objavljeno.

Boris Karanović

Vijest | News

Osvrt na 9. NIP

U Vodicama je od 3. do 5. ožujka 2023. održan Poslijediplomski tečaj 1. kategorije trajne izobrazbe liječnika i ljekarnika s međunarodnim sudjelovanjem: 9. NIP 2023. *Novi izazovi u pedijatriji – Dijete i sport*, organizator Hrvatsko pedijatrijsko društvo HLZ-a, pod vodstvom doc. prim. dr. sc. Irene Bralić.

Osobita atmosfera ovog skupa devetu je godinu zaredom privukla u velikom broju pedijatre i brojne druge stručnjake koji se u svakodnevnom radu susreću s djecom i adolescentima.

Voditeljica Tečaja, doc. prim. dr. sc. Irena Bralić, svojom karizmom i pozitivnom energijom daje osobit pečat okupljanju koje iz godine u godinu širi krug vjernih sudionika. Izvrsna je to prilika za učenje i druženje.

Radi se o skupu koji živi kroz multidisciplinarni duh s posebnim senzibilitetom za mlade kolege koji svake godine dolaze u rastućem broju i imaju sve više aktivnih uloga u organizaciji i izvedbi samog skupa. Rijetka je to prilika za kolege na samom početku karijere nastupati pred auditorijem u kojem sjede njihovi učitelji i doajeni. Pred samu pandemiju Tečaj je pored uobičajene strukture obogaćen i novim dijelom koji je posvećen specijalizantima, a od ove godine i mladim specijalistima pedijatrije, na kojem se nagrađuju najbolji prikazani radovi.

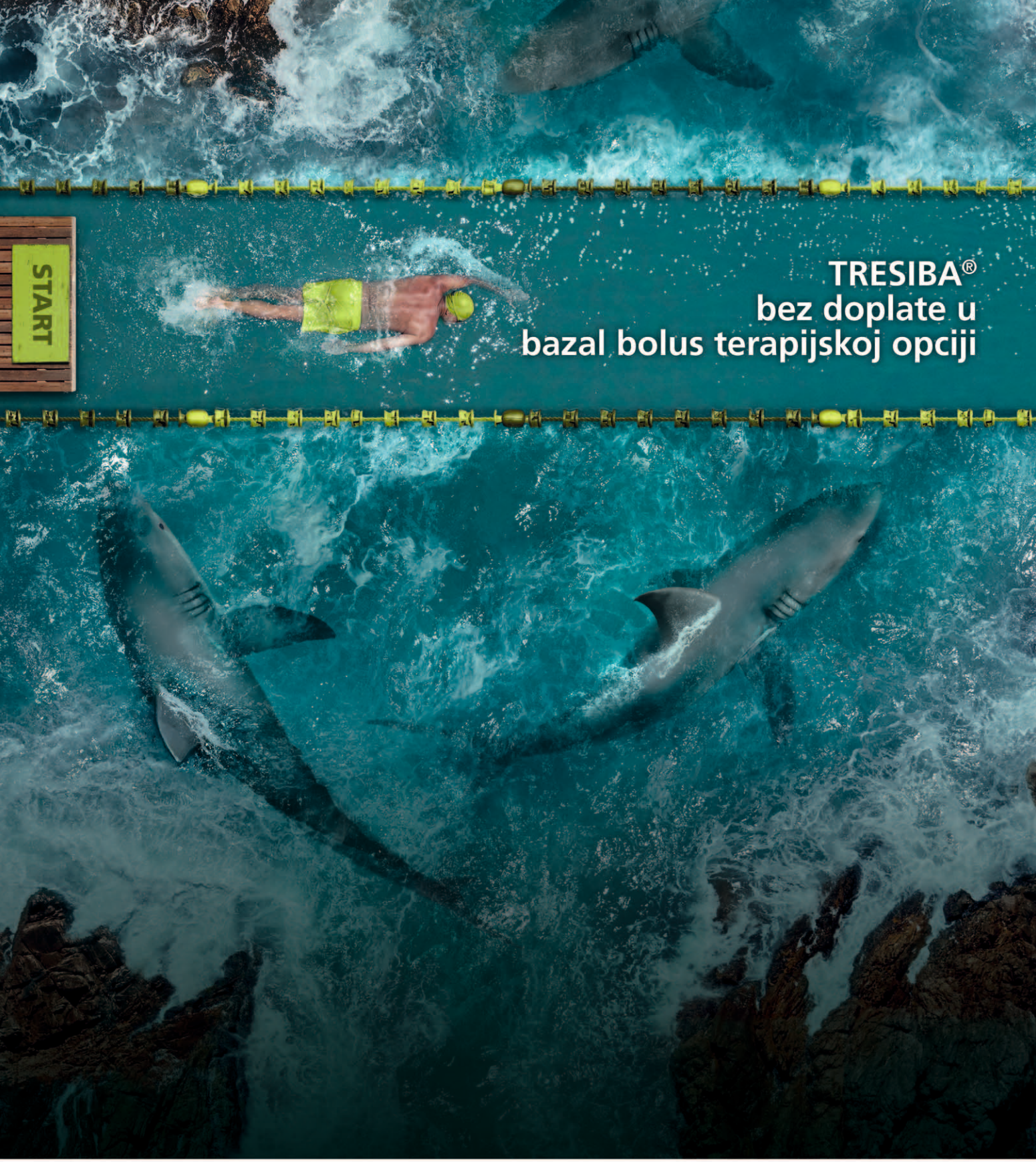
Ovogodišnji skup bio je posvećen temi djece u sportu i tjelesnoj aktivnosti. Već tradicionalno, avangardan odabir teme pružio je priliku čitavoj paleti stručnjaka iznijeti svoje stavove i najnovije znanstvene spoznaje o vrlo važnim pitanjima dječjeg zdravlja iz različitih perspektiva. Upravo o ovoj temi, uključenosti djece u tjelesnu aktivnost, progovara sve više dionika suvremenog društva naglašavajući važnu ulogu u globalno najvećem problemu današnjice, galopirajućem porastu incidencije pretilosti u djece. Ovo je još jedan korak u podizanju senzibilteta akademske i stručne zajednice u svrhu osnaživanja preventivnih modela.

Vrijednost skupa ogleda se i u činjenici kako je od samog početka posvećena posebna pozornost pisanoj riječi. Kroz recenzirane priručnike svake se godine obogaćuje Biblioteka Priručnika trajnog medicinskog usavršavanja Medicinske naklade i time šire izvori nastavnih materijala koje korisite specijalizanti u fazi učenja pedijatrijske medicine. No, ovi priručnici su od interesa kolegama na svim stupnjevima edukacije, od liječnika na specijalizaciji do sveučilisnih profesora. Autori u svojim tekstovima progovaraju o aktualnim i važnim temama na razumljiv način, zadržavajući visok akademski nivo. Uvodeći kroz repeticiju osnovnih pojmova na koje se tekst odnosi, nude uvid u najnovije spoznaje i nude praktične upute za svakodnevnu praksu svim stručnjacima koji skrbe o zdravlju djece i adolescenata. Ove godine skup je popraćen dvjema recenziranim publikacijama. Pored tradicionalnog Priručnika koji sadrži cjelovite tekstove održanih predavanja, ove godine je publiciran i recenzirani priručnik radova specijalizanata pedijatrije i mladih specijalista, simboličkog naziva *Quo vadis hrvatska pedijatrija*.

Konačno, vjerojatno će edukacija ovog tipa doprinijeti atraktivnosti pedijatrije u vrijeme kada jedna od temeljnih grana medicine postaje deficitarna do razine ugroze opstanka pojedinih segmenata zdravstvene skrbi najosjetljivijeg dijela naše populacije.

Veselimo se jubilarnom 10. NIP-u i s nestrpljenjem iščekujemo objavu teme idućeg skupa.

Izv. prof. prim. dr. sc. Orjena Žaja, dr. med.





TRESIBA®
degludek inzulin

novo nordisk®

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE
Novo Nordisk Hrvatska d.o.o. - Ulica D. T. Gavrana 17- 10020 Zagreb
HR22TSM00002 Datum sastavljanja: 02/2022.

Skraćeni sažetak opisa svojstava lijeka

Naziv lijeka: Tresiba® 100 jedinica/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici. **Međunarodni naziv djelatne tvari:** degludek inzulin. **Odobrene indikacije:** Liječenje šećerne bolesti u odraslih, adolescenata i djece u dobi od navršene 1 godine. **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** Doze inzulina u djece potrebno je oprezno uskladiti (osobito u sklopu bazal-bolus inzulinske terapije) s unosom hrane i tjelesnom aktivnošću kako bi se umanjio rizik od hipoglikemije. U bolesnika u kojih je znatno poboljšana regulacija glikemije može doći do promjene uobičajenih upozoravajućih simptoma hipoglikemije te ih o tome treba primjereno savjetovati. U osoba koje dugo boluju od šećerne bolesti uobičajeni upozoravajući simptomi mogu nestati. Infekcije i stanja praćena vrućicom, obično povećavaju bolesnikovu potrebu za inzulinom. Bolesti bubrega, jetre, nadbubrežne žlijezde, hipofize ili štitnjače mogu zahtijevati promjenu doze inzulina. Produljeno djelovanje lijeka Tresiba® može odgoditi oporavak od hipoglikemije. U teškoj hiperglikemiji preporučuje se primjena brzodjelujućeg inzulina. U šećernoj bolesti tipa 1 neliječena hiperglikemija u konačnici vodi u dijabetičku ketoacidozu, koja može biti smrtonosna. Prebacivanje bolesnika na drugu vrstu, naziv ili inzulin drugog proizvođača mora se provesti pod medicinskim nadzorom i može dovesti do potrebe za promjenom doze. Bolesnike se mora savjetovati da neprekidno mijenjaju mjesto injiciranja kako bi se smanjio rizik od nastanka lipodistrofije i kožne amiloidoze. Postoji potencijalni rizik od odgode apsorpcije inzulina i pogoršanja regulacije glikemije kod primjene injekcija inzulina na područjima na kojima su se javile te reakcije. Zabilježeno je da iznenadna promjena mjesta injekcije sa zahvaćenog na nezahvaćeno područje dovodi do hipoglikemije. Nakon promjene mjesta injiciranja sa zahvaćenog na nezahvaćeno područje preporučuje se praćenje razine glukoze u krvi, a može se razmotriti prilagodba doze antidijabetika. Zabilježeni su slučajevi zatajivanja srca kod primjene pioglitazona u kombinaciji s inzulinom, osobito u bolesnika koji su imali rizične faktore za razvoj zatajivanja srca. U slučaju primjene ove kombinacije, u bolesnika treba pratiti znakove i simptome zatajivanja srca, porasta tjelesne težine i edema. Liječenje pioglitazonom treba prekinuti ako dođe do bilo kakvog pogoršanja srčanih simptoma. Bolesnicima se mora objasniti da prije svakog injiciranja uvijek provjere naljepnicu na inzulinu. Bolesnici moraju vizualno provjeriti odabrane jedinice na brojčaniku doze na brizgalici. Stoga je uvjet za samostalno injiciranje da bolesnik može pročitati prikazano na brojčaniku doze na brizgalici. Kako bi izbjegli pogreške pri doziranju i moguće predoziranje, bolesnici i zdravstveni radnici nikada ne smiju štrcaljkom izvlačiti lijek iz uloška koji se nalazi u napunjenoj brizgalici. U slučaju začepljenja igle, bolesnici moraju slijediti naputke navedene u uputama za uporabu koje dolaze s uputom o lijeku. Primjena inzulina može uzrokovati pojavu inzulinskih protutijela. Prisutnost takvih inzulinskih protutijela može zahtijevati promjenu doze inzulina kako bi se izbjegla sklonost hiperglikemiji ili hipoglikemiji. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati. **Nuspojave:** *Vrlo često:* hipoglikemija; *često:* reakcije na mjestu injiciranja; *manje često:* lipodistrofija, periferni edem; *rijetko:* preosjetljivost, urtikarija; *nepoznato:* kožna amiloidoza. **Doziranje:** Ovaj lijek je bazalni inzulin za supkutanu primjenu jednom dnevno, u bilo koje doba dana, po mogućnosti u isto vrijeme svakoga dana. Jedna (1) jedinica degludek inzulina odgovara 1 internacionalnoj jedinici humanog inzulina, 1 jedinici glargin inzulina (100 jedinica/ml) ili 1 jedinici detemir inzulina. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, ovaj lijek se može primjenjivati u monoterapiji ili u bilo kojoj kombinaciji s oralnim antidijabeticima, agonistima GLP1 receptora i s bolus inzulinom. Kod šećerne bolesti tipa 1, Tresiba® se mora kombinirati s kratkodjelujućim/brzodjelujućim inzulinom radi pokrivanja potreba za inzulinom u vrijeme obroka. Tresiba® se treba dozirati sukladno individualnim potrebama bolesnika. Kod primjene lijeka Tresiba® 100 jedinica/ml, može se primijeniti doza od 1-80 jedinica po injekciji, u stupnjevima od 1 jedinice. U slučajevima kada primjena u isto doba dana nije moguća, Tresiba® omogućuje fleksibilnost vremena primjene inzulina. Između dviju injekcija uvijek treba proteći najmanje 8 sati. Nema kliničkog iskustva o fleksibilnom vremenu doziranja lijeka Tresiba® u djece i adolescenata. Bolesnicima koji zaborave jednu dozu preporučuje se da je primijene čim to primijete te da se nakon toga vrate uobičajenom rasporedu doziranja jednom dnevno. *Bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2:* Preporučena početna dnevna doza je 10 jedinica uz naknadnu individualnu prilagodbu doze. *Bolesnici sa šećernom bolešću tipa 1:* Tresiba® se primjenjuje jednom dnevno s inzulinom uz obrok uz naknadnu individualnu prilagodbu doze. Možda će biti potrebno prilagoditi doze i vrijeme primjene brzodjelujućih ili kratkodjelujućih inzulinskih pripravaka ili drugih antidijabetika koji se koriste istovremeno. Za bolesnike sa šećernom bolešću tipa 2 koji se liječe jednom dnevno bazalnim inzulinom, kombinacijom bazalnog i bolus inzulina, predmiješanim inzulinom ili inzulinom kojeg bolesnik sam miješa, zamjena bazalnog inzulina lijekom Tresiba® može se obaviti po načelu jedinica za jedinicu, uz naknadnu individualnu prilagodbu doze. Za većinu bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1, zamjena bazalnog inzulina lijekom Tresiba® može se obaviti po načelu jedinica za jedinicu, uz naknadnu individualnu prilagodbu doze. Za bolesnike sa šećernom bolešću tipa 1 koji prelaze s bazalnog inzulina koji se primjenjuje dva puta dnevno ili u onih koji imaju HbA_{1c}<8,0% u vrijeme prijelaza, dozu lijeka Tresiba® potrebno je utvrditi individualno. Potrebno je razmotriti smanjenje doze uz naknadnu individualnu prilagodbu doze na osnovi glikemijskog odgovora. Kad se Tresiba® dodaje agonistima GLP1 receptora, preporučena dnevna početna doza je 10 jedinica uz naknadnu individualnu prilagodbu doze. Kad se agonisti GLP1 receptora dodaju lijeku Tresiba®, preporučuje se smanjiti dozu lijeka Tresiba® za 20% kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije, uz naknadnu individualnu prilagodbu doze. Smanjenje doze za 20% na osnovi doze prethodnog bazalnog inzulina, nakon čega slijedi individualna prilagodba doze, treba razmotriti kada se:

- prelazi na lijek Tresiba® s bazalnog inzulina koji se primjenjuje dva puta dnevno
- prelazi na lijek Tresiba® s glargin inzulina (300 jedinica/ml).

Za bolesnike sa šećernom bolešću tipa 1 treba razmotriti smanjenje doze za 20%, na osnovi doze prethodnog bazalnog inzulina ili bazalne komponente kontinuiranog supkutanog inzulinskog infuzijskog režima, nakon čega slijedi individualna prilagodba doze na osnovi glikemijskog odgovora. Tresiba® se može primjenjivati u starijih bolesnika te bolesnika s oštećenjem bubrega i jetre. Treba pojačano pratiti razinu glukoze te individualno prilagoditi dozu inzulina. Ovaj lijek se može koristiti u adolescenata i djece u dobi od navršene 1 godine. Kad se prelazi s bazalnog inzulina na lijek Tresiba®, potrebno je razmotriti individualno smanjenje doze bazalnog i bolus inzulina, kako bi se umanjio rizik od hipoglikemije. **Način primjene:** Tresiba® se primjenjuje supkutanom injekcijom u bedro, nadlakticu ili trbušnu stijenku. Tresiba® se ne smije primjenjivati intravenski, intramuskularno niti u inzulinskim infuzijskim pumpama. Tresiba® se ne smije izvlačiti iz uloška napunjene brizgalice u štrcaljku. Bolesnike treba uputiti da uvijek upotrijebe novu iglu. Tresiba® dolazi u obliku napunjene brizgalice (FlexTouch®) namijenjene uporabi s iglama za injekciju NovoFine® ili NovoTwist®. Napunjena brizgalica od 100 jedinica/ml isporučuje 1-80 jedinica u stupnjevima od 1 jedinice. **Nositelj odobrenja**: Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK2880 Bagsværd, Danska. **Broj odobrenja**: EU/1/12/807/004. **Način izdavanja**: na recept. **Datum revizije sažetka**: 01/2022.

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

FlexTouch®, NovoFine®, NovoTwist® i Tresiba® su zaštićeni žigovi u vlasništvu društva Novo Nordisk A/S, Danska.

Reference:
Sažetak opisa svojstava lijeka TRESIBA®, Bagsværd, Danska: Novo Nordisk A/S; 1/2022.
Odluka o utvrđivanju Osnovne i Dopunske liste lijekova HZZO-a, NN 135/2021.



TRESIBA®
degludek inzulin

novo nordisk®
SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE
Novo Nordisk Hrvatska d.o.o. - Ulica D. T. Gavrana 17- 10020 Zagreb
HR22TSM00002 Datum sastavljanja: 02/2022.

Vijest | News

Hrvatsko društvo umirovljenih liječnika
Hrvatskoga liječničkog zbora
HDUL HLZ

Pozivamo umirovljene liječnike da nam se pridruže!

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

Pridruži se! Budi naš član!

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

dr. sc. Ivka Zoričić-Letoja
Predsjednica HDUL HLZ

Pratite nas i na portalu *Liječnički vjesnik*

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

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

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

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

