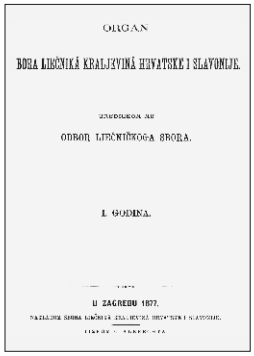
LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.

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


ORGAN
BORA LIEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.
ODBOR LIEČNIČKOGA ZBORA.
I. GODINA.
U ZAGREDU 1877.

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

UREDNIČKI ODBOR

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

MEĐUNARODNI UREDNIČKI ODBOR

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

Zagreb, 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 recenzija.

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

Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, na IBAN HR7423600001101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 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

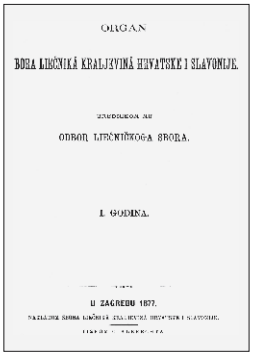
Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor.
Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 međunarodna licenca. Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju djela i dijele ih s drugima dokle god ističu vaše autorstvo, ali ih ni na koji način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



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

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

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

Zagreb 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*

Ana Šmaguc, Danijela Petković Ramadža, Vladimir Sarnavka, Vjekoslav Krželj, Bernarda Lozić, Silvija Pušeljić, Valentina Rahelić, Nikola Mesarić, Marina Grubić, Ana Bogdanić, Anita Špehar Uroić, Tamara Žigman, Ruža Grizelj, Jurica Vuković, Duško Mardešić, Ildiko Szatmari, Isabel Rivera, Ksenija Fumić, Ivo Barić

Iskustva s galaktozemijom u Hrvatskoj
Experiences with galactosemia in Croatia 1

Tamara Živković-Ivanović, Ema Babić, Ivana Šimić

Akustičke osobine traheoezofagealnog i ezofagealnog glasa
Acoustic characteristics of tracheoesophageal and oesophageal voice 12

Dino Papeš, Stanko Ćavar, Ivana Sabolić, Miram Pasini, Ivana Jurca, Anko Antabak, Tomislav Vlahek, Aida Dalipi, Ivan Jelčić, Dora Škrljak Šoša, Tomislav Luetić

Inicijalni rezultati mikrokirurškog liječenja varikokele u djece i adolescenata
Initial results of microsurgical varicocele treatment in boys and adolescents 18

KLINIČKO ZAPAŽANJE | *CLINICAL OBSERVATION*

Ana Zelić Kerep, Ana Kotris, Marino Narančić, Inga Mandac Smoljanović

Mijelodisplastični sindromi i autoimunosni fenomeni – prikaz bolesnika i pregled literature
Myelodysplastic syndromes and autoimmune phenomena – case report and literature overview 27

PREGLEDI | *REVIEWS*

Mirela Raos, Dražen Pulanić, Sanja Maljković, Branka Golubić Ćepulić

Novosti u dijagnostici i liječenju autoimunosne hemolitičke anemije
New insights in diagnostics and treatment of autoimmune haemolytic anaemia 32

Simeon Grazio, Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić, Darko Perović, Tatjana Nikolić, Neven Kauzlarić, Petra Margetić, Frane Grubišić, Vide Bilić, Karlo Houra, Dijana Zadravec, Neven Ištvanović, Dubravka Sajković, Viviana Avancini-Dobrović, Boris Božić

Suvremene spoznaje o deformacijama kralježnice u odraslih
Current knowledge on spinal deformities in adults 43

PISMA UREDNIKU | *LETTERS TO THE EDITOR*

Ana Tadić, Anita Barišić, Jadranka Vraneković

Osvrt na primjenu neinvazivnog prenatalnog testiranja slobodno cirkulirajuće DNK fetusa iz krvi majke
Current view of the application of non-invasive prenatal testing of cell-free circulating fetal DNA from maternal blood 53

Eva Čubrić, Matilda Kinkela, Anamarija Stipaničev, Ivana Skorić, Iris Kušpilić Papak, Ivan Krečak

Refraktorna krvarenja iz multiplih angiodisplazija crijeva uspješno liječena talidomidom
Refractory bleedings from multiple intestinal angiodysplasias successfully treated with thalidomide 55

Josip Žunić, Bruno Baršić, Ino Husedžinović, Željko Sutlić, Nenad Karanović, Višnja Nesek-Adam, Lucija Svetina, Veljko Vukić, Željko Grahek, Stanislav Frančišković-Bilinski, Hrvoje Cvitanović, Ivana Kovačić, Igor Salopek, Dražen Tufeković, Mario Vrabac, Samija Ropar, Dejan Mačinković, Marina Pavletić, Ana Tancabel Mačinković, Ivana Žitinić

Zaključci simpozija *Medicina u okolnostima katastrofa – jesmo li spremni?*
Conclusions of the Symposium Disaster Medicine – Are We Ready? 58

IN MEMORIAM | *OBITUARIES*

Tonica Turato, Theodor Dürrigl 60

ISPRAVAK | *ERRATUM* 63

VIJEST | *NEWS* 66

UPUTE AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

O ČASOPISU

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

PREDAJA RADA / OBJAVA RUKOPISA

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

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

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

AUTORSTVO

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

PLAGIRANJE I POVLAČENJE RADA

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

KATEGORIZACIJA, FORMAT I OPSEG RADOVA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ABOUT THE JOURNAL

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

PAPER SUBMISSION / MANUSCRIPT PUBLICATION

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

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

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

AUTHORSHIP

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

PLAGIARISM AND RETRACTION OF PAPERS

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

CATEGORIZATION, FORMATTING AND WORD LIMIT FOR PAPERS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PRIPREMA RADA / RUKOPISA

Rukopis mora imati ovaj sadržaj:

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

2. ***Sažetak i ključne riječi***

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

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

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

3. ***Uvod***

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

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

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

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

5. ***Rezultati***

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

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

6. ***Rasprava***

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

7. ***Zaključci***

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

8. ***Statistička obrada***

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

9. ***Etika i etički standardi***

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

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

10. ***Kratice***

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

11. ***Simboli***

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

12. ***Tablice***

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

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

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

13. ***Slike***

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

Sve slike trebaju biti profesionalno nacrtane ili snimljene. Slova, brojevi i simboli moraju biti čitki i u smanjenom obliku u kojem će se objaviti. Svaka slika mora imati broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu, ime autora i označenu gornju stranu. Svaki crtež mora imati broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu i označenu gornju stranu. Crteži trebaju biti dovoljno kvalitetno izrađeni za objavu u tisku. Fotokopije slika ili fotografija nisu pogodne za reprodukciju. Fotografije osoba mogu se objavljivati samo uz

ARTICLE / MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscript should include:

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

2. ***Abstract and Keywords***

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

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

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

3. ***Introduction***

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

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

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

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

5. ***Results***

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

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

6. ***Discussion***

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

7. ***Conclusions***

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

8. ***Statistics***

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

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

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

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

10. ***Abbreviations***

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

11. ***Symbols***

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

12. ***Tables***

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

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

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

13. ***Figures***

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

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

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

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

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

14. ***Popis literature***

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

Primjeri citiranja literature:

Članak u časopisu

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

Suplement časopisa:

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

Knjige i monografije

Autor(i) pojedinci

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

Urednik

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

Poglavlje u knjizi

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

Članak na internetu

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

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

16. ***Zahvala***

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

MOGUĆI SUKOB INTERESA

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

PROCES OCJENE RADA

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

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

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

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

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

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

14. ***References***

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

Citing references – examples:

Journal article

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

Journal supplement

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

Books and monographs

Individual author(s)

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

Editor

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

Chapter in a book

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

Article on the Internet

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

15. ***Letter of submission***

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

16. ***Acknowledgements***

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

POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST

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

REVIEW PROCESS

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

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

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

Liječ Vjesn 2023;145:1–11
https://doi.org/10.26800/LV-145-1-2-1

Izvorni rad | Original article

Iskustva s galaktozemijom u Hrvatskoj

Experiences with galactosemia in Croatia

Ana Šmaguc[1], Danijela Petković Ramadža[1,2], Vladimir Sarnavka[2†], Vjekoslav Krželj[3,4,5], Bernarda Lozić[3,4], Silvija Pušeljić[6,7], Valentina Rahelić[8], Nikola Mesarić[8], Marina Grubić[2], Ana Bogdanić[2], Anita Špehar Uroić[2], Tamara Žigman[1,2], Ruža Grizelj[1,2], Jurica Vuković[1,2], Duško Mardešić[1,2], Ildiko Szatmari[9], Isabel Rivera[10,11], Ksenija Fumić[12], Ivo Barić[1,2]✉

[1] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[2] Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb
[3] Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Split
[4] Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu
[5] Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, Sveučilište u Splitu
[6] Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Osijek
[7] Medicinski fakultet, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
[8] Služba za prehranu i dijetetiku, Klinički bolnički centar Zagreb
[9] SE I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Anyagcsere Szűrő és Diagnosztikai Központ, Budapest, Hungary
[10] Metabolism & Genetics Group, Research Institute for Medicines (iMed.ULisboa), Faculty of Pharmacy, Universidade de Lisboa, Portugal
[11] Department of Biochemistry and Human Biology, Faculty of Pharmacy, Universidade de Lisboa, Portugal
[12] Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb

Deskriptori
GALAKTOZEMIJA – dijagnoza, genetika, komplikacije; GALAKTOZA – u krvi; GALAKTOZA-1-FOSFAT URIDIL TRANSFERAZA – genetika, nedostatak; URIDIN DIFOSFAT GALAKTOZA 4-EPIMERAZA – genetika, nedostatak; GALAKTOKINAZA – genetika, nedostatak; MUTACIJA; FENOTIP; NOVOROĐENAČKI PROBIR; HRVATSKA

SAŽETAK. Cilj našeg rada bio je opis osobitosti bolesnika s klasičnom galaktozemijom iz Hrvatske uz prikaz bolesnika s manjkom galaktokinaze i bolesnika koji je dvostruki heterozigot za mutacije gena galaktoza-1-fosfat-uridiltransferaze (*GALT*) i galaktoza-4'-epimeraze (*GALE*). Istraživanje je obuhvatilo 24 bolesnika s dijagnozom klasične galaktozemije postavljenom u razdoblju od 1977. do 2020. godine. Dijagnoza je postavljana na temelju kliničke slike, koncentracije galaktoze u krvi i urinu, a potvrđivana mjerenjem aktivnost galaktoza-1-fosfat-uridil-transferaze i/ili analizom gena *GALT*. Simptome u novorođenačkom razdoblju razvilo je 87% bolesnika, a jedan bolesnik je umro. Medijan dobi pri pojavi prvih simptoma bio je četiri dana, a pri početku dijete jedanaest i pol dana. Barem jednu dugoročnu komplikaciju razvilo je 78,3% bolesnika. Među njima su bili poremećaji psihomotoričkog razvoja (68,2%), ponašanja (31,8%) i govora (55,6%), smanjene intelektualne sposobnosti (46,2%), druge neurološke komplikacije (40,9%), katarakta (18,2%) i smanjena mineralna gustoća kostiju (27,8%). Zatajenje jajnika razvilo je 66,7% bolesnica starijih od 10 godina. Uspoređujući bolesnike iz iste obitelji, iako je početak liječenja u drugorođenih bio raniji, čini se da dugoročne komplikacije nisu bile povezane s redoslijedom rođenja. Ova studija pokazuje da većina bolesnika s klasičnom galaktozemijom razvije simptome u novorođenačkom razdoblju i, unatoč strogom pridržavanju dijete, dugoročne komplikacije. Mnogi su još nepoznati čimbenici koji utječu na patogenezu i klinički tijek bolesti, zbog čega su potrebna daljnja istraživanja klasične galaktozemije.

Descriptors
GALACTOSEMIAS – complications, diagnosis, genetics; GALACTOSE – blood; UTP-HEXOSE-1-PHOSPHATE URIDYLYLTRANSFERASE – deficiency, genetics; UDP GLUCOSE 4-EPIMERASE – deficiency, genetics; GALACTOKINASE – deficiency, genetics; MUTATION; PHENOTYPE; NEONATAL SCREENING; CROATIA

SUMMARY. The aim of our study was to describe the characteristics of patients with classical galactosemia in Croatia, with the description of patients with galactokinase deficiency and a patient who was a double heterozygote for mutations of the galactose-1-phosphate uridyl transferase (*GALT*), and galactose-4'-epimerase (*GALE*) genes. The study included 24 patients who were diagnosed with classic galactosemia from 1977 to 2020. Diagnosis was based on clinical presentation and galactose concentrations in blood and urine, and confirmed by measuring galactose-1-phosphate-uridyl-transferase activity and/or *GALT* gene analysis. Acute manifestations of the disease developed in 87% of patients in the newborn period, and one patient died. The median age at the onset of first symptoms was four days and for onset of therapy 11.5 days. At least one long-term complication occured in 78.3% of patients, including developmental disorders (68.2%), behavioral disorders (31.8%), speech disorders (55.6%), impaired intellectual abilities (46.2%), other neurological complications (40.9%), cataract (18.2%), and decreased bone mineral density (27.8%). Ovarian insufficiency occured in 66.7% of female patients older than 10 years. When comparing siblings, although a galactose-free diet was started earlier in the second-born children with classical galactosemia, the incidence of long-term outcomes did not appear to be related to birth order. In conclusion, this study shows that the vast majority of patients develop symptoms in the neonatal period, as well as long-term complications, despite strict adherence to a galactose-free diet. Many factors that affect the pathogenesis and clinical course of the disease are still unknown, which is why further research into classical galactosemia is needed.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Ivo Barić, dr. med.,
https://orcid.org/0000-0002-5119-9174
Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb,
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb;
e-pošta: ibaric@kbc-zagreb.hr

Primljeno 21. ožujka 2022.,
prihvaćeno 1. srpnja 2022.

Galaktozemija je skupina autosomno recesivno nasljednih poremećaja enzima koji sudjeluju u metabolizmu galaktoze, a zajedničko im je obilježje povišena koncentracija galaktoze u krvi. Galaktozemija može biti uzrokovana mutacijama gena *GALM*, *GALK1*, *GALT* i *GALE* koji kodiraju enzime galaktoza-mutarotazu (GALM), galaktokinazu (GALK), galaktoza-1-fosfat-uridil-transferazu (GALT) odnosno galaktoza-4'-epimerazu (GALE).[1,2]

Galaktozemija tipa I (klasična galaktozemija) najčešća je vrsta galaktozemije s incidencijom od 1 : 30.000 do 1 : 1.000.000 živorođenih.[3,4] Zbog nedostatne aktivnosti enzima GALT dolazi do nakupljanja galaktoza-1-fosfata koji je u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi toksičan ponajprije za jetru, ali i za bubrege i mozak. Nakuplja se i galaktitol, što uzrokuje stvaranje katarakte. Ako novorođenče u hrani prima laktozu, koja se u crijevu razgrađuje u glukozu i galaktozu, bolest se klinički očituje najčešće već u novorođenačkom razdoblju. Novorođenčad odbija hranu, ne napreduje ili gubi na tjelesnoj masi, povraća, ima u različitim kombinacijama, ovisno i o uznapredovalosti bolesti, proljev, žuticu, ascites, edeme, hepatomegaliju, kataraktu, letargična je i hipotonična. Česta je sklonost infekcijama, osobito sepsi uzrokovanoj *E. coli*. Rjeđe se javlja pseudotumor mozga. Ako se pravodobno ne liječi, može doći do smrti.[5,6] Dijeta bez laktoze sprječava razvoj simptoma, odnosno ako je započeta nakon što su se oni pojavili i ako bolest nije ušla u stadij ireverzibilnosti dovodi do njihovog povlačenja uz potpuni oporavak funkcije jetre. Zbog značajne endogene sinteze galaktoze, bezmliječna dijeta ne rezultira normalizacijom galaktoza-1-fosfata i to je jedan od mogućih uzroka dugoročnih komplikacija ove bolesti.[7] Najčešće dugoročne komplikacije jesu poremećaji rasta, psihomotoričkog razvoja, govora, kognitivnih i drugih neuroloških funkcija, smanjena mineralna gustoća kostiju i katarakta, a u žena zatajenje jajnika.[8] Stoga se, uz ublažavanje dijete u odrasloj dobi,[9,10] istražuju novi terapijski pristupi poput inhibitora galaktokinaze,[11] antioksidansa,[12] molekula pratitelja,[13] glasničke RNK[14] i terapija protusmjernim (od engl. *antisense*) oligonukleotidima[15]. U nekim populacijama je razmjerno česta, do oko 1 : 4.000 živorođenih, biokemijska ili varijanta Duarte koja je povezana s mutacijom c.940A>G (p.N314D).[16,17] Osobe s varijantom Duarte zbog ostatne aktivnosti enzima nemaju simptome u novorođenačkom razdoblju niti dugoročne komplikacije.[18–20]

Manjak GALK-a (galaktozemija tipa II), rjeđi je od klasične galaktozemije, s incidencijom od 1 : 150.000 do 1 : 1.000.000 živorođenih.[21] Češći je u romskoj populaciji. Glavno je kliničko obilježje pojava obostrane katarakte. Rjeđe se opisuje pseudotumor mozga. Čini se da su u novorođenačkoj dobi češći nego u zdravoj populaciji encefalopatija, hemoragijska dijateza i povišenje aminotransferaza, a upitno je je li to slučaj s kognitivnim i motoričkim razvojem.[22–24] Pravodobno započeta bezmliječna dijeta omogućuje sprječavanje, a često i regresiju katarakte.[23]

Nedostatna aktivnost enzima GALE (galaktozemija tipa III) kontinuum je triju oblika bolesti: perifernog, intermedijarnog i generaliziranog.[25] Incidencija perifernog i intermedijarnog oblika jest 1 : 70.000, dok je generalizirani iznimno rijedak. U perifernom obliku aktivnost enzima nedostatna je u eritrocitima i cirkulirajućim leukocitima. Bolesnici su uz prehranu mlijekom bez simptoma. Intermedijarni oblik ima smanjenu aktivnost i u ostalim tkivima, ali veću od 50% normalne. Novorođenčad je uz prehranu mlijekom bez simptoma. Čini se da bezmliječna dijeta u novorođenačkom razdoblju sprječava nastanak kasnijih komplikacija poput poremećaja u psihomotoričkom razvoju. Aktivnost enzima je u generaliziranom obliku znatno smanjena u svim tkivima. Simptomi i znakovi u novorođenačkom razdoblju nalikuju onima u klasičnoj galaktozemiji, a također se sprječavaju i liječe dijetom bez galaktoze. Opisane su dugoročne komplikacije poput poremećaja psihomotoričkog razvoja i učenja, zamjedbenog gubitka sluha i kardiomiopatije.[26,27]

Galaktozemija tipa IV uzrokovana je nedostatnom aktivnosti enzima GALM.[2] Procijenjena incidencija široko varira od 1 : 10.000 do 1 : 1.700.000.[28] Glavno je obilježje obostrana katarakta koja se sprječava, a često i povlači dijetom bez galaktoze. Procjena prirodnog tijeka bolesti i razvoja dugoročnih komplikacija jest nepotpuna.[2]

Povišenu koncentraciju galaktoze u krvi mogu uzrokovati i portosistemski šantovi, portalna hipoplazija, otvoreni venozni duktus, tumori jetre, jetrena hemangiomatoza, hepatitis, manjak citrina i Fanconi-Bickelov sindrom. Prolazna novorođenačka hipergalaktozemija često je nepoznate etiologije, a može biti uzrokovana odgođenim zatvaranjem venoznog duktusa te se može razviti u heterozigotnih nosilaca mutacija gena *GALT*, *GALK1*, *GALE* i *GALM*.[27,29,30]

Dijagnostički postupak kod svih poremećaja metabolizma galaktoze temelji se na kliničkom prepoznavanju simptoma i tijeka bolesti, što uključuje prepoznavanje perioda latencije prije pojave prvih simptoma i znakova bolesti. Biokemijski, dijagnozu podupiru pozitivne reduktivne tvari u urinu, što nije specifičan nalaz, i povišena koncentracija galaktoze u krvi i urinu. U Hrvatskoj se trenutno ne mjere galaktitol, koji je povišen kod svih poremećaja metabolizma galaktoze, i galaktoza-1-fosfat, koji je povišen u krvi bolesnika s nedostatnom aktivnosti enzima GALT i GALE. Za potvrdu dijagnoze mjeri se aktivnost enzima u eritrocitima i provodi genska analiza.[31] Za razlikovanje tipa poremećaja enzima GALE moguće je dodatno mjerenje aktivnosti enzima u fibroblastima ili limfoblastima.[27] Ako je galaktozemija uključena u program novorođe-

Tablica 1. Genska osnova i aktivnost enzima GALT u bolesnika s klasičnom galaktozemijom[a]
Table 1. Genetic basis and activity of GALT enzyme in patients with classical galactosemia[a]

Mutacije gena GALT / Mutations of GALT gene (20/24)[b]	Postotak i udio pojedinih mutacija u ukupnom broju analiziranih alela / Percentage and proportion of single mutations in the total number of analyzed alleles	
c.855G>T (p.K285N)	40% (16/40)	
c.563A>G (p.Q188R)	40% (16/40)	
c.367C>T (p.R123X)	17,5% (7/40)	
c.812G>C (p.E271D)	2,5% (1/40)	
Genotipovi / Genotypes (20/24)[b]	**Postotak i udio pojedinih genotipova u ukupnom broju genotipova / Percentage and proportion of single genotypes in the total number of genotypes**	**Aktivnost enzima GALT / Activity of GALT enzyme (15/24)[b]**
c.563A>G / c.855G>T	25% (5/20)	N (1/15), 0,25 μkat/gHb[c] (1/15), 2% (1/15)
c.563A>G / c.563A>G	20% (4/20)	N (1/15), 2,15[d] (1/15)
c.855G>T / c.855G>T	20% (4/20)	N (3/15)
c.367C>T / c.563A>G	15% (3/20)	0,13 – 0,14 U/gHb[e] (2/15)
c.367C>T / c.855G>T	10% (2/20)	0,0 – 0,83 U/gHb[e] (2/15)
c.367C>T / c.367C>T	5% (1/20)	Nepoznatno / Unknown
c.855G>T / c.812G>C	5% (1/20)	N (1/15)

[a] Dio rezultata analize gena *GALT* u naših bolesnika već su opisali Petković Ramadža i suradnici. / Results of *GALT* gene analysis have partly been already published by Petković Ramadža et al.[35]; [b] Broj ispitanika za koje su podatci bili poznati / number of patients for whom the data were known; U zdravoj populaciji / in healthy population: [c] > 0,3 μkat/gHb, [d] > 4, [e] 2,3 – 25 U/gHb, N – nemjerljivo / immeasurable

načkog probira, na pozitivan rezultat probira upućuje povišena koncentracija galaktoze i/ili galaktoza-1-fosfata ili snižena aktivnost GALT-a u uzorku suhe kapi krvi na filtarskom papiru. Novorođenčad s klasičnom galaktozemijom ima povišene koncentracije galaktoze i navedenih metabolita te potpuni ili skoro potpuni nedostatak aktivnosti enzima GALT, dok novorođenčad s varijantom Duarte ima značajnu ostatnu aktivnost enzima.[32]

Cilj rada bio je opis osobitosti bolesnika iz Hrvatske s klasičnom galaktozemijom uz prikaz bolesnika s manjkom galaktokinaze i bolesnika koji kao dvostruki heterozigot za mutacije gena *GALT* i *GALE* ilustrira dio mogućih dvojbi u dijagnostici dojenčadi s bolesti jetre i hipergalaktozemijom.

Bolesnici i metode

Studija je uključila 24 bolesnika s dijagnozom klasične galaktozemije postavljenom u razdoblju od 1977. do 2020. godine koji su obrađivani, praćeni ili liječeni u Zavodu za genetiku i bolesti metabolizma i/ili u Metaboličkoj ambulanti Klinike za pedijatriju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. Kao izvori podataka pregledani su bolnička arhiva, bolnički informacijski sustav i ambulantne povijesti bolesti. Podatci su prikupljani s osvrtom na dob pri razvoju simptoma, postavljanju dijagnoze i početku terapije, način postavljanja dijagnoze, kliničku sliku u novorođenačkoj dobi, laboratorijske nalaze pri početnom kliničkom pogoršanju, gensku analizu, dugoročne komplikacije, liječenje i redovitost kontrole. Zatajenje jetre definiralo se prema kriterijima PALF (od engl. *pediatric acute liver failure*).[33] Kada podatci o protrombinskom vremenu ili INR-u nisu bili poznati, kao zamjenski kriterij koristio se protrombinski indeks manji od 0,7. Dijagnoza osteoporoze, prema preporukama ISCD-a (od engl. *International Society for Clinical Densitometry*) za djecu, temeljila se na podatcima o značajnim prijelomima kostiju te Z-vrijednostima mineralne gustoće kostiju ≤ –2,0.[34] Dijagnoza osteoporoze u naših se bolesnika nije koristila budući da nisu zabilježeni podatci o klinički značajnim frakturama. Stoga su, što se tiče smanjene mineralne gustoće kostiju, statistički prikazani samo oni bolesnici koji su imali Z-vrijednosti od ≤ –2,0. Za detekciju smanjene tjelesne mase i visine uzeti su podatci u trećoj i četvrtoj godini života kako bi prošlo dovoljno vremena za oporavak bolesnika u slučaju da su gubili na tjelesnoj masi ili nisu napredovali zbog bolesti u novorođenačkom razdoblju. Za analizu podataka korištene su metode deskriptivne statistike (medijan, raspon) u programu *Excel 2007 – Microsoft®*.

Rezultati

Ispitanika muškog spola bilo je 54,2% (13/24), a ženskog 45,8% (11/24). Medijan sadašnje dobi bio je 16,6 godina s rasponom od šest mjeseci do 42 godine.

Genska osnova ispitanika i aktivnost enzima GALT za određeni genotip prikazane su u tablici 1. Dio rezul-

Tablica 2. Obilježja kliničke slike u novorođenačkom razdoblju u bolesnika bez pozitivne obiteljske anamneze (N = 18)

Table 2. Characteristics of clinical presentation in neonatal period in patients without a positive family history (N = 18)

Simptomi i znakovi bolesti / Signs and symptoms	Postotak i udio simptoma i znakova / Proportion and percentage of symptoms and signs
Zatajenje jetre i/ili hepatopatija / Liver failure and/or hepatopathy	100% (18/18)
Poremećeno opće stanje / Disturbed general condition	83,3% (15/18)
Koagulopatija / Coagulopathy	66,7% (12/18)
Žutica / Jaundice	61,1% (11/18)
Infekcije uzročnicima koji nisu *E. coli* / Infections with microbes other than *E. coli*	55,6% (10/18)
Hipotonija / Hypotonia	50% (9/18)
Gubitak na tjelesnoj masi i/ili nenapredovanje / Weight loss and/or failure to thrive	50% (9/18)
Infekcija uzrokovana *E. coli* / *E. coli* infection	44,4% (8/18)
Poremećaj svijesti (somnolencija) / Disturbed consciousness (somnolence)	38,9% (7/18)
Sepsa / Sepsis – *E. coli* sepsa / *E. coli* sepsis	38,9% (7/18) 71,4% (5/7)
Povraćanje i/ili pojačano bljuckanje / Vomiting and/or increased regurgitation	33,3% (6/18)
Katarakta / Cataract	33,3% (6/18)
Smanjena spontana motorika / Reduced spontaneous movements	22,2% (4/18)
Povećan opseg glave[a] / Increased head circumference[a]	16,7% (3/18)
Ascites / Ascites	11,1% (2/18)
Odbijanje hrane / Food refusal	11,1% (2/18)
Opistotonus / Opisthotonus	11,1% (2/18)
Distonija / Dystonia	11,1% (2/18)
Cerebralni napadaji / Seizures	5,6% (1/18)

[a] iznad 97. percentile za dob / above the 97th percentile for age

tata analize gena *GALT* u naših bolesnika već su opisali Petković Ramadža i suradnici.[35] Aktivnost enzima GALT mjerena je u 62,5% (15/24) ispitanika, od čega je u 60% (9/15) bila nemjerljiva. Za dva ispitanika s nemjerljivom aktivnošću enzima genotip nije bio poznat.

Simptomi u novorođenačkom razdoblju bili su poznati za 95,8% (23/24) ispitanika. Za jednu bolesnicu, koja je imala pozitivnu obiteljsku anamnezu, kao izvor podataka postoji samo jedan ambulantni nalaz u dobi od sedam i pol godina, zbog čega za nju nisu obrađeni podatci o novorođenačkom razdoblju. Jednom ispitaniku koji je liječen u inozemstvu dijagnoza je postavljena i dijeta započeta u dojenačkoj dobi s nepoznatom točnom dobi. Simptome nije imalo 13% (3/23) ispitanika koji su svi imali pozitivnu obiteljsku anamnezu. Dvije bolesnice koje su imale pozitivnu obiteljsku anamnezu imale su simptome u novorođenačkom razdoblju. Jedan bolesnik je umro u dobi od šest tjedana.

Medijan dobi pri razvoju prvih simptoma u ispitanika za koje su ti podatci bili poznati (n = 19) bio je četiri dana s rasponom 2 – 42 dana.

Medijan dobi pri postavljanju dijagnoze za ispitanike bez pozitivne obiteljske anamneze (94,4%, 17/18) bio je 14 dana s rasponom do 150 dana. Dijagnoza u pacijenata s pozitivnom obiteljskom anamnezom (83,3%, 5/6) postavljena je ubrzo nakon rođenja, s izuzetkom jedne pacijentice kojoj je dijagnoza postavljena 53. dana života.

Medijan dobi pri početku dijete bez galaktoze za ispitanike bez pozitivne obiteljske anamneze (94,4%, 17/18) bio je 14 dana s rasponom do 150 dana. Medijan dobi pri početku dijete bez galaktoze za ispitanike s pozitivnom obiteljskom anamnezom (83,3%, 5/6) bio je 0 dana s rasponom do 53 dana.

Način postavljanja dijagnoze bio je poznat za sve ispitanike. Obiteljska anamneza bila je pozitivna u 25% (6/24), klinička slika karakteristična za klasičnu galaktozemiju u 83,3% (20/24), a koncentracije galaktoze u krvi i/ili urinu indikativne za klasičnu galaktozemiju u 62,5% (15/24) ispitanika. Pokusni obrok galaktoze proveo se u 20,8% (5/24), mjerenje aktivnosti enzima GALT u eritrocitima u 62,5% (15/24), a genska analiza u 83,3% (20/24) ispitanika.

Dijeta bez galaktoze bila je uvedena svim ispitanicima pri sumnji na klasičnu galaktozemiju.

Obilježja kliničke slike u novorođenačkom razdoblju u bolesnika bez pozitivne obiteljske anamneze navedena su u tablici 2. Dvije bolesnice koje su imale simptome, a imale su pozitivnu obiteljsku anamnezu, u kliničkoj slici imale su: poremećeno opće stanje, povraćanje, nenapredovanje na tjelesnoj masi, odbijanje hrane, žuticu, ascites, hepatomegaliju, koagulopatiju, somnolenciju, hipotoniju, cerebralne napadaje, infekcije uzrokovane *E. coli* i drugim uzročnicima. Biokemijske nalaze simptomatskih bolesnika pri početnom kliničkom pogoršanju prikazuje tablica 3.

Pokusni obrok galaktoze provodio se u kontroliranim uvjetima u ispitanika dobroga općeg stanja. Nakon jednog ili dva mliječna obroka mjerila se koncentracija galaktoze u serumu i/ili urinu. Povišene koncentracije (galaktoza u krvi > 300 μmol/L, a u urinu > 1665 μmol/L) podupirale su sumnju na galaktozemiju. Raspon koncentracija galaktoze u krvi nakon pokusnog obroka u naših bolesnika bio je 303 – 2880 μmol/L, a u urinu 550 – 8126 μmol/L.

Tablica 3. Biokemijski nalazi pri početnom kliničkom pogoršanju simptomatskih bolesnika bez (– OA) i s (+ OA) pozitivnom obiteljskom anamnezom

Table 3. Biochemical findings in the initial clinical deterioration of symptomatic patients without (– OA) and with (+ OA) positive family history

Analit / Analyte (Referentne vrijednosti su u zagradama / Reference values are in parentheses)	Obiteljska anamneza / Family history	Medijan / Median	Raspon / Range	Postotak bolesnika s nalazom izvan referentnog raspona / Percentage of patients with findings outside reference range
Galaktoza u krvi / Blood galactose (< 300 µmol/L)	– OA	2295	323,4 – 9597	100% (9/9)
	+ OA	508	243 – 773	50% (1/2)
Galaktoza u urinu / Urine galactose (< 1665 µmol/L)	– OA	5778	334 – 49733	85,7% (6/7)
	+ OA	437	101 – 773	0% (0/2)
Protrombinski indeks / Prothrombin index (> 0,7)	– OA	0,14	0,05 – 0,5	100% (10/10)
	+ OA	0,50	0,50	100% (1/1)
PV INR / PT INR (< 1,1)	– OA	3,74	1,5 – 5,18	100% (4/4)
	+ OA	/	/	/
APTV / APPT (< 59 s)	– OA	113,9	83,6 – 124,6	100% (6/6)
	+ OA	/	/	/
Fibrinogen (1,25 – 3 g/L)	– OA	0,8	0,49 – 1,5	85,7% (6/7)
	+ OA	/	/	/
Glukoza u krvi, najniže vrijednosti / Blood glucose, lowest values (2,8 – 5 mmol/L)	– OA	2,9	1,8 – 4,1	44,4% (4/9)
	+ OA	/	/	/
AST (26 – 75 U/L)	– OA	130	59 – 660	92,3% (12/13)
	+ OA	119	57 – 181	50% (1/2)
ALT (11 – 46 U/L)	– OA	78	27 – 225	84,6% (11/13)
	+ OA	53	30 – 76	50% (1/2)
GGT (13 – 147 U/L)	– OA	87	14,8 – 208	45,5% (5/11)
	+ OA	8	6 – 10	0% (0/2)
Bilirubin, ukupni / Total bilirubin (11,7 – 205 µmol/L)	– OA	340,8	90,6 – 616	76,9% (10/13)
	+ OA	179,2	80,4 – 278	50% (1/2)
Bilirubin, konjugirani / Conjugated bilirubin (< 35 µmol/L)	– OA	59	11 – 134	88,9% (8/9)
	+ OA	/	/	/
Omjer konjugiranog i ukupnog bilirubina / Conjugated to total bilirubin ratio (< 0,2)	– OA	0,27	0,06 – 0,5	55,6% (5/9)
	+ OA	/	/	/
Fosfor / Phosphorus (1,4 – 3 mmol/L)	– OA	1,34	1,1 – 1,73	62,5% (5/8)
	+ OA	/	/	/
Alkalna fosfataza / Alkaline phosphatase (25* – 500 U/L)	– OA	631	260 – 1101	75% (9/12)
	+ OA	37	37	0% (0/1)
Pozitivne reduktivne tvari u urinu / Positive reducing substances in urine	– OA			80% (8/10)
	+ OA			100% (2/2)

/ – nepoznato / unknown, * najniža od različitih donjih granica referentnog raspona / * the lowest of different lower limits of reference ranges

Tablica 4. Dugoročne komplikacije u ispitanika s klasičnom galaktozemijom
Table 4. Long-term complications in patients with classical galactosemia

Poremećaji psihomotoričkog razvoja / Developmental disorders	68,2% (15/22)[a]
Poremećaji ponašanja i socijalne prilagodbe / Behavioral and social disorders	31,8% (7/22)[a]
Smanjene intelektualne sposobnosti / Decreased intellectual abilities[b]	46,2% (6/13)[a]
Poteškoće u školovanju / Educational difficulties[c]	73,3% (11/15)[a]
Poremećaji govora / Speech disorders[d]	55,6% (10/18)[a]
Druge neurološke komplikacije / Other neurological complications[e]	40,9% (9/22)[a]
Katarakta / Cataract	18,2% (4/22)[a]
Zatajenje jajnika / Ovarian insufficiency[f]	66,7% (4/6)[a]
Smanjena mineralna gustoća kostiju / Reduced mineral bone density[g]	27,8% (5/18)[a]

[a] broj ispitanika za koje su podatci bili poznati / number of patients for whom the data were known, [b] za starije od 2,5 godine / for those older than 2.5 years, [c] za starije od 6 godina / for those older than 6 years, [d] za starije od jedne godine / for those older than 1 year, [e] u tekstu se navodi o kojim je komplikacijama riječ / involved complications are stated in the text, [f] za djevojke starije od 10 godina / for girls older than 10 years, [g] za starije od tri godine / for those older than 3 years

Kao ilustraciju mogućih teškoća u postavljanju dijagnoze klasične galaktozemije navodimo primjer našeg bolesnika upućenog u Kliniku u dobi od mjesec dana zbog konjugirane žutice opažene četiri dana prije primitka, hepatocelularne lezije i zatajenja sintetske funkcije jetre. Obradom je nađena višestruko povišena koncentracija galaktoze u krvi i urinu. Aktivnost GALT-a nije dala jednoznačne rezultate (75% od normalne aktivnosti u prvom i 10% u ponovljenom mjerenju). Zato su učinjene analize gena *GALT* (nađena je varijanta Duarte 2 u heterozigotnom obliku p.N314D + c.-119_-116del GTCA + c.378-27G>C + c.508-24C>A) i gena *GALE* (intronska varijanta c.873+13G>A nepoznate patogenosti) kojima nisu nađene patogene varijante na oba alela istog gena. Sekvenciranje cijelog egzoma također nije otkrilo uzrok bolesti. Zbog progresije bolesti usprkos dijeti bez galaktoze i drugih mjera liječenja dječaku je transplantirana jetra. Ostalo je otvoreno pitanje može li i, ako može, u kojoj mjeri istovremeno postojanje dviju varijanti koje svaka za sebe mijenjaju ili potencijalno mijenjaju aktivnosti dvaju enzima u razgradnji galaktoze pridonijeti bolesti jetre.

Tablica 4 prikazuje dugoročne komplikacije u naših bolesnika. Pri tumačenju njihove učestalosti u obzir treba uzeti dob bolesnika pri zadnjoj kontroli. Troje bolesnika je tada bilo mlađe od godine dana, još troje mlađe od pet godina i još petero mlađe od deset godina.

Poremećaji psihomotoričkog razvoja bili su: hipertonija (27,3%, 6/22), usporen psihomotorički razvoj (18,2%, 4/22), poremećaji percepcije (13,6%, 3/22) te sporije reakcije, hipotonija, distonija i opistotonus (4,5%, 1/22). Vježbe razvojne gimnastike trebalo je 36,4% (8/22) ispitanika.

Poremećaji ponašanja i socijalne prilagodbe bili su: emocionalna nezrelost (18,2%, 4/22), poremećaji pažnje (13,6%, 3/22), labilnost i negativizam (9,1%, 2/22) te poremećaj pažnje s hiperaktivnošću, anksioznost, poremećaji reakcija i afekta, poremećaji komunikacije, stereotipije i potreba za potporom u socijalnom funkcioniranju (4,5%, 1/22).

Od šestero bolesnika s intelektualnom onesposobljenošću, tešku intelektualnu onesposobljenost imalo je 66,7% (4/6), umjerenu intelektualnu onesposobljenost 16,7% (1/6) i laku intelektualnu onesposobljenost 16,7% (1/6) bolesnika. Jedan bolesnik s teškom intelektualnom onesposobljenošću u novorođenačkom je razdoblju prebolio meningitis uzrokovan s *E. coli*. Sedam ispitanika bilo je u skupini normalnih intelektualnih sposobnosti. Ispitanici su testirani od 3. do 19. godine života.

Poteškoće u školovanju bile su: poremećaji grafomotorike, potrebna pomoć u nastavi, školovanje po prilagođenom programu, teškoće učenja i računanja (33,3%, 5/15) te teškoće čitanja i poremećaji pamćenja (13,3%, 2/15).

Poremećaji govora bili su: sporiji i/ili slabiji razvoj govora (50%, 9/18), dislalija i otežano razumljiv govor (22,2%, 4/18), oskudnost govora i/ili vokabulara (16,7%, 3/18), usporen govor i poremećaji gramatičkog razvoja (11,1%, 2/18), disartrija (5,6%, 1/18). Logopedske vježbe polazilo je 38,9% (7/18) ispitanika.

Druge neurološke komplikacije bile su: cerebralni napadaji (22,7%, 5/22), poremećaji ravnoteže i tremor (18,2%, 4/22), dismetrija i ataksija (13,6%, 3/22), disdijadohokineza (9,1%, 2/22). Jedna bolesnica imala je i diskineziju, hemiparezu, neuropatiju očnog živca i polineuropatiju. Smanjena mijelinizacija na magnetskoj rezonanciji ili kompjutoriziranoj tomografiji bila je u 13,6% (3/22) ispitanika.

Od devet bolesnica generativne dobi prilikom uključenja u studiju podatci o pubertetskom razvoju dostupni su za njih šest. Dvije su djevojčice imale spontani pubertetski razvoj sa spontanom pojavom menarhe (33,3%, 2/6), dok su četiri razvile primarno zatajenje jajnika koje se očitovalo primarnom amenorejom (66,7% 4/6). Hormonsku nadomjesnu terapiju primale su sve djevojke sa zatajenjem jajnika.

Najranija denzitometrija rađena je u četvrtoj godini života. Smanjena mineralna gustoća kostiju najranije je otkrivena u 12. godini života. Svi ispitanici sa smanjenom mineralnom gustoćom kostiju imali su normalne koncentracije kalcija, fosfora i aktivnosti alkal-

ne fosfataze u serumu. U naših ispitanika podatci o patološkim frakturama nisu zabilježeni.

Podatci o tjelesnoj masi i visini u trećoj i četvrtoj godini života bili su poznati za šest djevojčica i pet dječaka. Nitko od njih nije bilo tjelesne visine manje od 3. percentile za dob. Svi su imali uredan indeks tjelesne mase za dob.

Svi su se ispitanici koji su preživjeli početne komplikacije bolesti i za koje su postojali podatci (n = 21) pridržavali bezmliječne dijete. Nakon treće godine života 42,9% (9/21) ispitanika primalo je dodatke prehrani, uključujući željezo (9,5%, 2/21), kalcij (38,1%, 8/21) i vitamin D (28,6%, 6/21).

Medijan dobi pri zadnjoj kontroli za 91,3% (21/23) ispitanika bio je 7,6 godina s rasponom od dva mjeseca do 23,5 godine. Većina bolesnika (58,8%, 10/17) bila je hospitalizirana u KBC-u Zagreb samo jednom i kontrolirala se u Ambulanti za bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb, u početku svakih šest mjeseci, a kasnije svakih godinu dana. Deset ispitanika mlađih od 18 godina nije bilo na kontroli dulje od dvije godine.

Studija je obuhvatila četiri para braće i sestara. Medijan dobi pri zadnjoj kontroli prvorođenih s klasičnom galaktozemijom bio je 7 godina (7 mjeseci – 23 godine), a drugorođenih s klasičnom galaktozemijom 5,5 godina (6 mjeseci – 20 godina). Medijan dobi pri početku terapije prvorođenih bio je 27,5 dana (10 – 120 dana), a drugorođenih 0 dana (0 – 53 dana). Svi prvorođeni imali su simptome u novorođenačkom razdoblju. Jedan bolesnik je umro u dobi od šest tjedana. U skupini drugorođenih jedna je bolesnica, kojoj je dijagnoza postavljena u dobi od 53 dana, imala simptome u novorođenačkom razdoblju. Za jednu bolesnicu nije bilo podataka o simptomima u novorođenačkoj dobi. Ostale dvije bolesnice u skupini drugorođenih bile su bez simptoma u novorođenačkom razdoblju i pri zadnjoj kontroli nisu zabilježene dugoročne komplikacije. U svih ostalih prvorođenih i drugorođenih razvila se barem jedna dugoročna komplikacija. Braća i sestre preostalih dvaju bolesnika s pozitivnom obiteljskom anamnezom nisu uključeni u ovu studiju. Za jednog bolesnika s pozitivnom obiteljskom anamnezom poznato je da je četvrto dijete roditelja koji su oboje heterozigotni nositelji mutacije gena *GALT*. Prethodno su imali dvije kćeri. Jedna je umrla u dobi od tri i pol mjeseca, a druga u dobi od 15 dana. Taj bolesnik bio je bez simptoma u novorođenačkom razdoblju, ali su u njega kasnije zabilježene dugoročne komplikacije. Za drugu bolesnicu s pozitivnom obiteljskom anamnezom poznato je da je treće dijete u obitelji. Prvi su bili blizanci koji su preminuli od galaktozemije u nepoznatoj dobi. Ta je bolesnica unatoč ranom početku dijete imala simptome u novorođenačkom razdoblju, a kasnije je razvila brojne dugoročne komplikacije.

Bolesnici s manjkom GALK-a u ovom prikazu su brat i sestra romskog podrijetla. Iz obiteljske anamneze izdvaja se da je kći bakinog brata slabovidna zbog katarakte. Žensko dijete rođeno je iz trudnoće komplicirane polihidramnijem. Po porodu je postavljena dijagnoza dijafragmalne hernije, zbog čega je i operirana. U dobi od 7,5 mjeseci, za vrijeme enteritisa, izmjerene su lažno povišene koncentracije glukoze iz kapilarne krvi glukometrom koji može dati lažno povišen nalaz zbog interferencije s galaktozom. Tada je obradom ustanovljeno da djevojčica ima visoku koncentraciju galaktoze u krvi i urinu nakon mliječnog obroka, a pregledom oka našlo se zamućenje leće u stražnjem korteksu. Po postavljanju dijagnoze galaktozemije stavljena je na bezmliječnu dijetu. Naknadno su izmjereni normalna koncentracija galaktoza-1-fosfata i aktivnost GALT-a pa je postavljena dijagnoza manjka GALK-a. Kontrolni oftalmološki pregled u dobi od dvije godine pokazao je progresiju mrene te je učinjena kapsulotomija oba oka. Na zadnjem kontrolnom pregledu u dobi od 4,5 godine bila je bez tegoba, psihološka procjena je ukazala na blago psihomotoričko zaostajanje, provodila se dijeta bez galaktoze uz dodatak kalcija i vitamina D. Muško dijete je od rođenja na dijeti bez galaktoze s obzirom na postavljenu dijagnozu u starije sestre. U dobi od dva tjedna učinjen je test opterećenja galaktozom kojim je potvrđena dijagnoza galaktozemije. Genskom analizom dokazano je da su oboje nositelji homozigotne mutacije c.82C>A (p.P28T) gena *GALK*, koja je učestala u romskoj populaciji. Oba bolesnika izgubljena su iz daljnjeg praćenja.

Rasprava

Klinička slika klasične galaktozemije, kako početna tako i u kasnijem tijeku, vrlo je raznolika i ovisi o rezidualnoj aktivnosti enzima, koja pak ovisi o vrsti mutacija gena *GALT* i njihovim brojnim kombinacijama.[36] Značajna raznolikost biokemijskih i kliničkih fenotipova moguća je čak i unutar iste obitelji, odnosno u osoba s istim genotipom. U pregledu literature Varela-Leme i suradnika učestalost varijante Duarte bila je 2 – 15%[37], dok je u naših bolesnika nije bilo, što se može objasniti nepostojanjem novorođenačkog probira u Hrvatskoj kojim se otkriva ova asimptomatska varijanta. Rezultati genske analize većine naših ispitanika u članku Petković Ramadže i suradnika pokazuju da je spektar mutacija klasične galaktozemije u Hrvatskoj ograničen na četiri mutacije, što bi se moglo iskoristiti za smišljanje prikladne strategije brze molekularne dijagnostike u novorođenčadi, osobito ako se uvede novorođenački probir na galaktozemiju.[35] Sve mutacije u naših ispitanika otprije su opisane i povezane s teškom kliničkom slikom. Dvije najčešće mutacije, c.563A>G i c.855G>T, udružene su s potpunim gubitkom aktivnosti enzima GALT.[5] Mutacija c.367C>T jedina je besmislena mutacija i kao takva uzrokuje pre-

rani prekid sinteze proteina i tešku kliničku sliku.[38] Varijanta c.812G>C opisana je dosad u samo jednog bolesnika i povezuje se s teškim manjkom enzima.[39] Svi naši ispitanici za koje je genska osnova bila poznata imali su simptome u novorođenačkom razdoblju, osim jedne bolesnice s pozitivnom obiteljskom anamnezom. Svi naši ispitanici s istim genotipom nisu imali jednako razvijene dugoročne komplikacije, ali se u obzir mora uzeti i dob pri zadnjoj kontroli. To bi moglo upućivati da na razvoj komplikacija bolesti utječu i drugi čimbenici osim genotipa, poput dobi pri početku dijete i pridržavanje dijete, te da veza između genotipa i fenotipa nije u potpunosti jasna.

Rezultati mjerenja aktivnosti enzima GALT često su, ovisno o korištenim metodama, neprecizni.[31] Zbog toga nerijetko služe samo kao pomoćno dijagnostičko sredstvo za orijentaciju u postavljanju dijagnoze klasične galaktozemije. Primjer toga jest jedan naš ispitanik čija je aktivnost enzima GALT bila skoro jednaka onoj u zdravoj populaciji (0,25 μkat/gHb naspram >3 μkat/gHb).

Novorođenački probir omogućuje ranije postavljanje dijagnoze i raniji početak dijete te posljedično rjeđu pojavu simptoma.[40] Tomu u prilog govori podatak da je u Estoniji, gdje se provodi novorođenački probir na klasičnu galaktozemiju, prosječna dob pri hospitalizaciji i pri potvrdi dijagnoze bila ranija nego u naših ispitanika.[41] Nadalje, u GalNet-ovoj studiji, koja je uključila i sedam naših ispitanika, gotovo je polovica ispitanika bila otkrivena novorođenačkim probirom te je u njih bezmliječna dijeta započeta unutar prvog tjedna života,[42] dok je naših ispitanika bez pozitivne obiteljske anamneze u kojih je dijeta započeta u prvih sedam dana života bilo samo 11,1% (2/18). U skupini američkih bolesnika otkrivenih novorođenačkim probirom učestalost simptoma bila je oko 50%,[43] što je manje nego u naših ispitanika bez pozitivne obiteljske anamneze koji su u novorođenačkom razdoblju svi imali simptome. O ograničenoj koristi novorođenačkog probira govore studije u Mađarskoj i Italiji gdje je više od 90% novorođenčadi bilo simptomatsko prije rezultata novorođenačkog probira, a čak njih 72,7% imalo je tešku kliničku sliku.[44,45]

Osim konjugirane žutice, u sklopu klasične galaktozemije može se javiti i teška novorođenačka žutica pretežno nekonjugiranog tipa koja može dovesti do akutne bilirubinske encefalopatije i kernikterusa s dugoročnim komplikacijama.[46] Patološku nekonjugiranu žuticu s udjelom konjugiranog bilirubina manjim od 20% koncentracije ukupnog bilirubina imalo je 44,4% (4/9) naših ispitanika. U jednog je bolesnika bila pripisana Rh-senzibilizaciji. Navedeno upućuje na potrebu uključenja galaktozemije u diferencijalnu dijagnozu i nekonjugirane novorođenačke žutice.

Unatoč pridržavanju bezmliječne dijete, 78,3% naših bolesnika razvilo je barem jednu dugoročnu komplikaciju. U usporedbi između naše i drugih skupina javljaju se različite učestalosti, ali isti spektar komplikacija.[8,42,43] Razlike u učestalosti simptoma najvjerojatnije su posljedica postojanja novorođenačkog probira u nekim državama s posljedično ranijim postavljanjem dijagnoze i početkom dijete, ali i razlika u prosječnoj dobi skupina ispitanika, pridržavanju dijete, razlika u genskoj podlozi i drugih još nepoznatih čimbenika.

Logopedske vježbe pohađalo je 70% naših ispitanika s poremećajem govora, što je usporedivo sa 65% u studiji Waggonera i suradnika.[8] Samo u jednoga našeg ispitanika postavljena je dijagnoza disartrije, a verbalne dispraksije nije bilo iako su kod nekih postojali elementi za tu dijagnozu. Tri od četiri naša ispitanika s poremećajem govora koji su bili stariji od šest godina i imali prosječne intelektualne sposobnosti trebalo je neki oblik pomoći u nastavi ili imalo poteškoće s čitanjem. Češćim procjenama od strane logopeda omogućilo bi se pravodobno postavljanje točne dijagnoze, logopedsko liječenje i veća šansa za poboljšanjem govora, razvoja i obrazovnih postignuća.

Podatci o učestalosti poremećaja ponašanja i psihičkih tegoba u bolesnika s klasičnom galaktozemijom oprečni su. Jedna studija navodi veću učestalost anksioznosti u odrasloj populaciji bolesnika s klasičnom galaktozemijom u odnosu na zdravu populaciju.[47] Druge studije nisu zabilježile razliku u učestalosti psihičkih tegoba između bolesnika s klasičnom galaktozemijom i zdrave populacije.[42,43] U jednoga našeg bolesnika zabilježeni su elementi hiperaktivnosti s manjkom pažnje, u jednog anksioznost, a u njih troje poremećaji pažnje. Jedan naš bolesnik trebao je psihijatrijsku skrb. Bolesnici s klasičnom galaktozemijom trebali bi se zbog prirode bolesti upućivati psihologu na pregled i redovitu procjenu.

Na slikovnim prikazima mozga u osoba s klasičnom galaktozemijom mogu se vidjeti različite promjene.[48] U naših ispitanika, ne uključujući bolesnika koji je u novorođenačkom razdoblju prebolio meningitis, zabilježene su leukoencefalopatija, zakašnjela mijelinizacija, leukomalacija, prošireni subarahnoidni prostor i difuzna atrofija mozga s proširenim ventrikularnim sustavom. Svi ispitanici s promjenama na slikovnim pretragama mozga imali su neki razvojni poremećaj i/ili neurološku komplikaciju. Promjene bijele i sive tvari mozga mogu biti značajne za sporiju obradu informacija, memoriju, izvršno funkcioniranje, motoriku, govor i više kognitivne funkcije.[48–50] Iako bi vrsta promjena u središnjem živčanom sustavu mogla upućivati na vrstu poremećaja i možda omogućiti poduzimanje nekih preventivnih mjera, međunarodne smjernice za klasičnu galaktozemiju ne preporučuju rutinsku slikovnu dijagnostiku.[51]

Galaktozemiju je važno na vrijeme prepoznati jer se na vrijeme započetom dijetom bez galaktoze nastanak

katarakte može spriječiti, a već postojeće katarakte mogu regredirati. Time se može smanjiti učestalost potrebe i komplikacija operacijskog liječenja katarakte. Nakon uvođenja dijete, katarakta iz novorođenačkog razdoblja nestala je u gotovo svih (4/5) naših ispitanika, što je u skladu s podatcima iz literature.[42] Katarakta nakon novorođenačkog razdoblja mogla bi biti posljedica nepridržavanja dijete. Protiv te hipoteze govori podatak da se katarakta nakon uvođenja dijete razvila u dva naša ispitanika koji su se navodno pridržavali dijete. U Waggonerovoj kohorti operirano je zbog katarakte ukupno osam bolesnika (8%)[8], a u našoj jedan.

Zatajenje jajnika u klasičnoj galaktozemiji posljedica je složenih patogenetskih mehanizama koji uključuju toksično djelovanje galaktoze i njenih metabolita, poremećaje glikozilacije, signalnih puteva i ekspresije gena. Pokazalo se da su navedeni procesi neovisni o dijetetskom režimu tijekom života. Postoje pokazatelji da oštećenje jajnika može započeti već prenatalno.[52] Navedeno rezultira poremećajem funkcije jajnika, utječući na procese folikulogeneze i sinteze spolnih hormona.[53] Zatajenje jajnika razvija više od 90% bolesnica s klasičnom galaktozemijom,[52] što je nešto više nego u našoj studiji (66,7%). Razlika je najvjerojatnije posljedica malog broja bolesnica generativne dobi i relativno kratkog praćenja u našem istraživanju. Naime, dio bolesnica zatajenje jajnika razvija rano u dječjoj dobi te u njih izostaje spontani pubertetski razvoj, no dio zatajenje jajnika razvija kasnije, nakon sponatnoga pubertetskog razvoja ili čak menarhe, pa te djevojke često imaju smanjenu plodnost ili razvijaju preuranjenu menopauzu. U naših bolesnica koje su razvile zatajenje jajnika koncentracije gonadotropina bile su povišene i prije dobi očekivanoga pubertetskog razvoja, u jedne bolesnice već u dobi od osam godina, što je u skladu s postojećom literaturom.[54] U naših muških ispitanika nisu uočeni poremećaji spolnog ni pubertetskog razvoja, što je u skladu s dosadašnjim saznanjima o bolesti.[42]

Pripravke kalcija i/ili vitamina D uzimali su svi naši bolesnici sa smanjenom mineralnom gustoćom kostiju. U troje bolesnika s barem jednom kontrolnom denzitometrijom bilo je uočeno poboljšanje nakon suplementacije kalcijem i vitaminom D, od čega u dvoje samo djelomično. Koncentracije kalcija i fosfora i aktivnost alkalne fosfataze bile su normalne u gotovo svih naših ispitanika sa smanjenom mineralnom gustoćom kostiju, što je u skladu s literaturom.[55] Koncentracija 25-OH-D3 izmjerena je samo u jednoga našeg bolesnika, što je slično literaturnim podatcima koji govore o rijetkom mjerenju 25-OH-D3 u bolesnika s galaktozemijom[56], iako smjernice naglašavaju potrebu navedenog[51]. Međunarodne smjernice za klasičnu galaktozemiju preporučuju probir za smanjenu mineralnu gustoću kostiju u dobi od osam do deset godina.[51] Medijan dobi u naših ispitanika pri prvoj denzitometriji bio je u 14. godini s rasponom od četvrte do 23. godine, što sugerira da se procjena mineralne gustoće kostiju u nekih radi prekasno.

U većine naših ispitanika smanjena tjelesna masa i tjelesna duljina/visina zabilježene su unutar dojenačkog razdoblja, po svemu uslijed kliničkog očitovanja bolesti u novorođenačkom razdoblju. Kasnije se uočava ubrzan prirast tjelesne mase i duljine/visine. U ispitanika iz studije Waggonera i suradnika rast je bio značajno usporen tijekom djetinjstva i ranog puberteta, a poboljšao se tek u kasnom pubertetu uz normalnu konačnu visinu.[8]

Razumljivo je da spoznaja o klasičnoj galaktozemiji u braće ili sestara omogućuje značajno ubrzanje postavljanja dijagnoze i izbjegavanje lošeg ishoda u novorođenačkom razdoblju, osobito u zemljama kao što je Hrvatska u kojima klasična galaktozemija nije uključena u program novorođenačkog probira. Zato je i u naših ispitanika učestalost simptoma u novorođenačkom razdoblju bila manja u drugorođenih s klasičnom galaktozemijom nego u prvorođenih. Usporedba prvorođenih i drugorođenih s klasičnom galaktozemijom iz iste obitelji otvara mogućnost da se prepoznaju čimbenici koji mimo genotipa utječu na dugoročni tijek bolesti. Iako je mali broj parova ispitanika iz istih obitelji, čini se da redoslijed rođenja nije toliko utjecao na razvoj dugoročnih komplikacija jer su se one pojavile u objema skupinama. To je u skladu s rezultatima Waggonerove studije prema kojima nije bilo statistički značajne razlike u kvocijentu inteligencije, učestalosti poremećaja govora i funkcije jajnika među prvorođenima i drugorođenima s klasičnom galaktozemijom, što također govori da tijek i ishod u novorođenačkoj dobi ne određuju ili barem ne određuju potpuno dugoročni tijek bolesti.[8]

Iako je naša studija obuhvatila većinu bolesnika s klasičnom galaktozemijom u Hrvatskoj, ona ima određena ograničenja. Riječ je o razmjerno malom broju ispitanika koji su obrađeni retrospektivno. Svi bolesnici nisu bili praćeni na isti standardizirani način, što otežava uniformno obrađivanje i uspoređivanje podataka. Neki su podatci bili nedostupni. Većina ispitanika nakon punoljetnosti, a neki i ranije, prestali su s praćenjem kod pedijatra čime je otežano longitudinalno praćenje, osobito dugoročnih komplikacija.

Zaključak

Naša studija pokazuje da u Hrvatskoj velika većina djece s klasičnom galaktozemijom prebrodi jetrenu bolest u novorođenačkom razdoblju, iako se dijagnoza često postavlja dosta kasno. Zbog toga je, osobito u okolnostima dok u Hrvatskoj nema novorođenačkog probira na galaktozemiju, nužno povećati svijest o galaktozemiji u svih pedijatara, poglavito neonatologa. Dugoročne, patogenetski još nerazjašnjene komplikacije česte su kao i u drugim populacijama. Daljnja

istraživanja, osobito prospektivnog tipa s većim uzorkom, potrebna su kako bi se rasvijetlila složena patogeneza ove bolesti, definirala važnost pojedinih prediktivnih čimbenika za razvoj dugoročnih komplikacija te omogućila primjerena intervencija za dobrobit bolesnika.

ZAHVALA

Autori zahvaljuju svim bolesnicima i njihovim roditeljima koji su pridonijeli ovom istraživanju i svim kolegama i drugom zdravstvenom osoblju koji su sudjelovali u skrbi o ovim bolesnicima. Danijela Petković Ramadža, Tamara Žigman, Ksenija Fumić i Ivo Barić članovi su Europske mreže referentnih centara za rijetke nasljedne metaboličke bolesti (European Reference Network for Rare Hereditary Metabolic Disorders -MetabERN —Project ID #739543). Jurica Vuković član je Europske mreže referentnih centara za rijetke bolesti jetre (ERN Rare Liver).

INFORMACIJA 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: IB, AŠ, DPR
Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: IB, IS, IR, AŠ, DPR, KF, VK, BL, SP, VR, NM, MG, AB, AŠU, TŽ, RG, JV, DM
Pisanje prve verzije rada: AŠ, DPR
Kritička revizija: AŠ, DPR, KF, AŠU

LITERATURA

1. *Segal S BG.* Disorders of Galactose Metabolism. U: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, ur. The metabolic and molecular basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill Professional; 2001, str. 1553–89.
2. *Wada Y, Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Takezawa Y, Iwasawa S i sur.* Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. Genet Med. 2020;22:1281.
3. *Murphy M, Mchugh B, Tighe O, Mayne P, O'Neill C, Naughten E i sur.* Genetic basis of transferase-deficient galactosaemia in Ireland and the population history of the Irish Travellers. Eur J Hum Genet. 1999;7:549–54.
4. *Hirokawa H, Okano Y, Asada M, Fujimoto A, Suyama I, Isshiki G.* Molecular basis for phenotypic heterogeneity in galactosaemia: prediction of clinical phenotype from genotype in Japanese patients. Eur J Hum Genet. 1999;7:757–64.
5. *Berry GT.* Classic galactosemia and clinical variant galactosemia. U: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K i sur., ur. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2022.
6. *Martinelli D, Bernardi B, Napolitano A, Colafati GS, Dionisi-Vici C.* Teaching neuroImages: Galactitol peak and fatal cerebral edema in classic galactosemia: Too much sugar in the brain. Neurology. 2016;86:32–3.
7. *Schadewaldt P, Kamalanathan L, Hammen HW, Wendel U.* Age dependence of endogenous galactose formation in Q188R homozygous galactosemic patients. Mol Genet Metab. 2004;81:31–44.
8. *Waggoner DD, Buist NRM, Donnell GN.* Long-term prognosis in galactosaemia: Results of a survey of 350 cases. J Inherit Metab Dis. 1990;13:802–18.
9. *Coss KP, Byrne JC, Coman DJ, Adamczyk B, Abrahams JL, Saldova R i sur.* IgG N-glycans as potential biomarkers for determining galactose tolerance in classical galactosaemia. Mol Genet Metab. 2012;105:212–20.
10. *Knerr I, Coss KP, Kratzsch J, Crushell E, Clark A, Doran P i sur.* Effects of temporary low-dose galactose supplements in children aged 5-12 y with classical galactosemia: A pilot study. Pediatr Res. 2015;78:272–9.
11. *Tang M, Odejinmi SI, Vankayalapati H, Wierenga KJ, Lai K.* Innovative therapy for classic galactosemia – Tale of two HTS. Mol Genet Metab. 2012;105:44–55.
12. *Jumbo-Lucioni PP, Ryan EL, Hopson ML, Bishop HM, Weitner T, Tovmasyan A i sur.* Manganese-based superoxide dismutase mimics modify both acute and long-term outcome severity in a Drosophila melanogaster model of classic galactosemia. Antioxid Redox Signal. 2014;20:2361–71.
13. *Coelho AI, Trabuco M, Ramos R, Silva MJ, Tavares de Almeida I, Leandro P i sur.* Functional and structural impact of the most prevalent missense mutations in classic galactosemia. Mol Genet Genomic Med. 2014;2:484–96.
14. *Balakrishnan B, An D, Nguyen V, DeAntonis C, Martini PGV, Lai K.* Novel mRNA-based therapy reduces toxic galactose metabolites and overcomes galactose sensitivity in a mouse model of classic galactosemia. Mol Ther. 2020;28:304–312.
15. *Coelho AI, Lourenço S, Trabuco M, Silva MJ, Oliveira A, Gaspar A i sur.* Functional correction by antisense therapy of a splicing mutation in the GALT gene. Eur J Hum Genet. 2015; 23:500–6.
16. *Carney AE, Sanders RD, Garza KR, McGaha LA, Bean LJH, Coffee BW i sur.* Origins, distribution and expression of the Duarte-2 (D2) allele of galactose-1-phosphate uridylyltransferase. Hum Mol Genet. 2009;18:1624–32.
17. *Elsas LJ, Lai K, Saunders CJ, Langley SD.* Functional analysis of the human galactose-1-phosphate uridyltransferase promoter in Duarte and LA variant galactosemia. Mol Genet Metab. 2001;72:297–305.
18. *Fridovich-Keil JL, Gambello MJ, Singh RH, Sharer JD.* Duarte variant galactosemia. U: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K i sur, ur. GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993–2022.
19. *Ficicioglu C, Thomas N, Yager C, Gallagher PR, Hussa C, Mattie A i sur.* Duarte (DG) galactosemia: A pilot study of biochemical and neurodevelopmental assessment in children detected by newborn screening. Mol Genet Metab. 2008;95: 206–12.
20. *Carlock G, Fischer ST, Lynch ME, Potter NL, Coles CD, Epstein MP i sur.* Developmental outcomes in Duarte galactosemia. Pediatrics. 2019;143:20182516.
21. *Stroek K, Bouva MJ, Schielen PCJI, Vaz FM, Heijboer AC, de Jonge R i sur.* Recommendations for newborn screening for galactokinase deficiency: A systematic review and evaluation

of Dutch newborn screening data. Mol Genet Metab. 2018; 124:50–56.
22. *Bosch AM, Bakker HD, van Gennip AH, van Kempen J v.*, Wanders RJA, Wijburg FA. Clinical features of galactokinase deficiency: A review of the literature. J Inherit Metab Dis. 2002;25:629–34.
23. *Hennermann JB, Schadewaldt P, Vetter B, Shin YS, Mönch E, Klein J.* Features and outcome of galactokinase deficiency in children diagnosed by newborn screening. J Inherit Metab Dis. 2011;34:399–407.
24. *Rubio-Gozalbo ME, Derks B, Das AM, Meyer U, Möslinger D, Couce ML i sur.* Galactokinase deficiency: lessons from the GalNet registry. Genet Med. 2021;23:202–210.
25. *Openo KK, Schulz JM, Vargas CA, Orton CS, Epstein MP, Schnur RE i sur.* Epimerase-deficiency galactosemia is not a binary condition. Am J Hum Genet. 2006;78:89–102.
26. *Dias Costa F, Ferdinandusse S, Pinto C, Dias A, Keldermans L, Quelhas D i sur.* Galactose epimerase deficiency: Expanding the phenotype. J Inherit Metab Dis Rep. 2017;37:19–25.
27. *Fridovich-Keil J, Bean L, He M, Schroer R.* Epimerase deficiency galactosemia. U: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K i sur, ur. GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993–2022.
28. *Iwasawa S, Kikuchi A, Wada Y, Arai-Ichinoi N, Sakamoto O, Tamiya G i sur.* The prevalence of GALM mutations that cause galactosemia: A database of functionally evaluated variants. Mol Genet Metab. 2019;126:362–367.
29. *Kono T, Hiki T, Kuwashima S, Hashimoto T, Kaji Y.* Hypergalactosemia in early infancy: Diagnostic strategy with an emphasis on imaging. Pediatr Int. 2009;51:276–82.
30. *Nishimura Y, Tajima G, Bahagia AD, Sakamoto A, Ono H, Sakura N i sur.* Differential diagnosis of neonatal mild hypergalactosaemia detected by mass screening: Clinical significance of portal vein imaging. J Inherit Metab Dis. 2004;27:11–8.
31. *Pasquali M, Yu C, Coffee B.* Laboratory diagnosis of galactosemia: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med. 2018; 20:3–11.
32. *Kotb MA, Mansour L, Shamma RA.* Screening for galactosemia: Is there a place for it? Int J Gen Med. 2019;12:193–205.
33. *Squires RH, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR i sur.* Acute liver failure in children: The first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. J Pediatr. 2006;148:652–658.
34. *Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, Hans DB, Kalkwarf HJ, Langman CB i sur.* Official positions of the international society for clinical densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric position development conference. J Clin Densitom. 2008;11:6–21.
35. *Ramadža DP, Sarnavka V, Vuković J, Fumić K, Krželj V, Lozić B i sur.* Molecular basis and clinical presentation of classic galactosemia in a Croatian population. J Pediatr Endocrinol Metab. 2018;31:71–5.
36. *Riehman K, Crews C, Fridovich-Keil JL.* Relationship between genotype, activity, and galactose sensitivity in yeast expressing patient alleles of human galactose-1-phosphate uridylyltransferase. J Biol Chem. 2001;276:10634–40.
37. *Varela-Lema L, Paz-Valinas L, Atienza-Merino G, Zubizarreta-Alberdi R, Villares RV, López-García M.* Appropriateness of newborn screening for classic galactosaemia: a systematic review. J Inherit Metab Dis. 2016;39:633–649.
38. *Boutron A, Marabotti A, Facchiano A, Cheillan D, Zater M, Oliveira C i sur.* Mutation spectrum in the French cohort of galactosemic patients and structural simulation of 27 novel missense variations. Mol Genet Metab. 2012;107:438–47.
39. *Calderon FRO, Phansalkar AR, Crockett DK, Miller M, Mao R.* Mutation database for the galactose-1-phosphate uridyltransferase (GALT) gene. Hum Mutat. 2007;28:939–43.
40. *Porta F, Pagliardini S, Pagliardini V, Ponzone A, Spada M.* Newborn screening for galactosemia: a 30-year single center experience. World J Pediatr. 2015;11:160–4.
41. *Õunap K, Joost K, Temberg T, Krabbi K, Tõnisson N.* Classical galactosemia in Estonia: selective neonatal screening, incidence, and genotype/phenotype data of diagnosed patients. J Inherit Metab Dis. 2010;33:175–6.
42. *Rubio-Gozalbo ME, Haskovic M, Bosch AM, Burnyte B, Coelho AI, Cassiman D i sur.* The natural history of classic galactosemia: Lessons from the GalNet registry. Orphanet J Rare Dis. 2019;14:86.
43. *Yuzyuk T, Viau K, Andrews A, Pasquali M, Longo N.* Biochemical changes and clinical outcomes in 34 patients with classic galactosemia. J Inherit Metab Dis. 2018;41:197–208.
44. *Milánkovics I, Schuler Á, Kámory E, Csókay B, Fodor F, Somogyi C i sur.* Molecular and clinical analysis of patients with classic and Duarte galactosemia in western Hungary. Wien Klin Wochenschr. 2010;122:95–102.
45. *Viggiano E, Marabotti A, Burlina AP, Cazzorla C, D'Apice MR, Giordano L i sur.* Clinical and molecular spectra in galactosemic patients from neonatal screening in northeastern Italy: Structural and functional characterization of new variations in the galactose-1-phosphate uridyltransferase (GALT) gene. Gene. 2015;559:112–8.
46. *Bech LF, Donneborg ML, Lund AM, Ebbesen F.* Extreme neonatal hyperbilirubinemia, acute bilirubin encephalopathy, and kernicterus spectrum disorder in children with galactosemia. Pediatr Res. 2018;84:228–32.
47. *Waisbren SE, Potter NL, Gordon CM, Green RC, Greenstein P, Gubbels CS i sur.* The adult galactosemic phenotype. J Inherit Metab Dis. 2012;35:279–86.
48. *Timmers I, van der Korput LD, Jansma BM, Rubio-Gozalbo ME.* Grey matter density decreases as well as increases in patients with classic galactosemia: A voxel-based morphometry study. Brain Res. 2016;1648:339–344.
49. *Hermans ME, Welsink-Karssies MM, Bosch AM, Oostrom KJ, Geurtsen GJ.* Cognitive functioning in patients with classical galactosemia: A systematic review. Orphanet J Rare Dis. 2019;14:226.
50. *Bosch AM.* Classical galactosaemia revisited. J Inherit Metab Dis. 2006;29:516–25.
51. *Welling L, Bernstein LE, Berry GT, Burlina AB, Eyskens F, Gautschi M i sur.* International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. J Inherit Metab Dis. 2017;40:171–6.
52. *Thakur M, Feldman G, Puscheck EE.* Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: current understanding and future research opportunities. J Assist Reprod Genet. 2018;35: 3–16.
53. *Fridovich-Keil JL, Gubbels CS, Spencer JB, Sanders RD, Land JA, Rubio-Gozalbo E.* Ovarian function in girls and women with GALT-deficiency galactosemia. J Inherit Metab Dis. 2011;34:357–66.
54. *Kaufman FR, Kogut MD, Donnell GN, Goebelsmann U, March C, Koch R.* Hypergonadotropic hypogonadism in female patients with galactosemia. N Engl J Med. 1981;304:994–8.
55. *Erven B.*, Welling L, Calcar SC, Doulgeraki A, Eyskens F, Gribben J i sur. Bone health in classic galactosemia: Systematic review and meta-analysis. J Inherit Met Disord Rep. 2017;35:87–96.
56. *Rubio-Gozalbo ME.* Bone mineral density in patients with classic galactosaemia. Arch Dis Child. 2002;87:57–60.

Liječ Vjesn 2023;145:12–17
https://doi.org/10.26800/LV-145-1-2-2

Izvorni rad | Original article

Akustičke osobine traheoezofagealnog i ezofagealnog glasa

Acoustic characteristics of tracheoesophageal and oesophageal voice

Tamara Živković-Ivanović[1]✉, Ema Babić[1], Ivana Šimić[1]

[1]Klinika za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

Deskriptori
LARINGEKTOMIJA – rehabilitacija; ALARINGEALNI GOVOR; EZOFAGUSNI GOVOR; GOVORNA PROTEZA; ISPITIVANJE GOVORNE PRODUKCIJE – metode; GOVORNA AKUSTIKA; FONACIJA; KVALITETA GLASA

SAŽETAK. Totalna laringektomija kao metoda kirurškog liječenja tumora područja glave i vrata nosi doživotne posljedice koje su funkcionalnog, psihološkog i socijalnog karaktera, a jedna od najtežih jest gubitak sposobnosti glasnog govora. Zbog toga rehabilitacija glasa/govora poslije totalne laringektomije predstavlja važan aspekt funkcionalne rehabilitacije laringektomirane osobe. Dvije najčešće korištene metode usvajanja alaringealnog govora jesu ezofagealni (EF) i traheoezofagealni (TEF) glas/govor. *Cilj istraživanja* bio je utvrditi razlike u akustičkim vrijednostima ezofagealnog i traheoezofagealnog glasa te na osnovi objektivnih akustičkih parametara prikazati i obrazložiti koji od ova dva modaliteta alaringealnog glasa posjeduje akustičke vrijednosti bliže vrijednostima laringealnih glasova. *Materijali i metode:* Proveli smo retrospektivno istraživanje na 75 ispitanika u Klinici za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. Akustičke vrijednosti mjerene su programom za akustičku analizu glasa *LingWAVES SLP Suite Pro VPR (WEVOSYS medical technology GmbH – Germany)* te su analizirani slijedeći parametri: fundamentalna frekvencija, intenzitet, varijacije u osnovnoj frekvenciji *(jitter)*, varijacije u intenzitetu glasa *(shimmer)*. Rezultati statističke analize pokazali su da postoji statistički značajna razlika ($p<0,05$) između dvije skupine alaringealnih govornika na svim mjerenim parametrima osim na vrijednosti varijacija u intenzitetu glasa. *Zaključak:* Traheoezofagealni glas/govor postiže bolje rezultate od ezofagealnog glasa/govora na svim mjerenim akustičkim parametrima. Vrijednosti TEF govora značajno odstupaju od vrijednosti urednoga laringealnog glasa.

Descriptors
LARYNGECTOMY – rehabilitation; SPEECH, ALARYNGEAL; SPEECH, ESOPHAGEAL; LARYNX, ARTIFICIAL; SPEECH PRODUCTION MEASUREMENT – methods; SPEECH ACOUSTICS; PHONATION; VOICE QUALITY

SUMMARY. The removal of larynx has lifelong functional, psychological and social consequences on the patient, of which the loss of voice has the greatest impact. Speech rehabilitation is an important part of functional rehabilitation after total laryngectomy. Most commonly used methods for voice restoration are oesophageal (ES) and tracheoesophageal (TES) speech. *The aim of the study* was to determine the differences between measured voice parameters of ES and TES speech and to determine which one of these two modalities is comparable with normal laryngeal voice. *Materials and methods:* A retrospective study was performed on 75 subjects at the ENT Department, University Hospital Centre Zagreb. Acoustic parameters of fundamental frequency, intensity, jitter, shimmer and maximum phonation time were analysed using LingWAVES SLP Suite Pro VPR software (WEVOSYS medical technology GmbH – Germany). There were statistically significant differences ($p<0.05$) on all studied parameters between the ES and TES speakers except for shimmer. *Conclusion:* Significantly better outcomes are reported for TES compared to ES for all of the measured acoustic parameters. Alaryngeal speech with TO voice prosthesis is not yet comparable to laryngeal speech.

Tumor grkljana najčešći je oblik tumora područja glave i vrata.[1] Prema podatcima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo[2] broj novooboljelih od tumora grkljana u 2018. godini bio je 298 osoba, od čega 266 kod osoba muškog spola i 32 kod osoba ženskog spola. Unatoč razvoju radioterapije, endoskopskih tehnika, manjih kirurških intervencija te ostalih metoda koje se nude kao mogućnost liječenja, totalna laringektomija i dalje predstavlja jedinu nadu za izlječenje pacijenata s visokim stadijem karcinoma.

Odstranjenje grkljana nosi doživotne posljedice te dovodi do trajne promjene u disanju, gutanju, govoru, kašljanju, okusu i mirisu.[3] Gubitak sposobnosti glasnog govora jedna je od najtežih posljedica totalne laringektomije koja ima izravni utjecaj na psihosocijalne aspekte svakodnevnog funkcioniranja laringektomirane osobe[4] te je upravo zbog toga rehabilitacija glasa sastavni dio funkcionalne rehabilitacije nakon operacije. Tri najčešće korištena oblika nadomjesnog govora jesu ezofagealni govor, traheoezofagealni govor te govor uz pomoć elektrolarinksa. U ovom istraživanju usredotočili smo se na analizu prvih dvaju oblika nadomjesnog govora.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Mr. sc. Tamara Živković Ivanović, prof. logoped.,
https://orcid.org/0000-0001-9448-5229
Odjel za Fonijatriju Klinike za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: tzivano@gmail.com

Primljeno 1. ožujka 2021., prihvaćeno 1. srpnja 2022.

Ezofagealni govor je najprirodniji i najstariji način uspostave alaringealnog glasa. Postiže se ubacivanjem zraka u cervikalni dio jednjaka koji se zatim voljnom eruktacijom izbacuje prema neofarinksu. Taj protok zraka uzrokuje vibracije na sluznici neofarinksa koje stvaraju osnovni ton alaringealnog glasa koji se zatim oblikuje u rezonantnim šupljinama i artikulira pomoću jezika, zuba i usana.[5] Prednost je ezofagealnog govora mogućnost ostvarivanja verbalne komunikacije bez upotrebe ruku i pomagala za govor, no potrebno je značajno dulje vrijeme kako bi se usvojila ova tehnika produkcije glasa[5] u usporedbi s drugim oblicima alaringealnog glasa.

Traheoezofagealni govor predstavlja kiruršku metodu uspostave govora nakon totalne laringektomije.[6] Postiže se usmjeravanjem zraka iz pluća kroz govornu protezu koja se postavlja u kirurški stvorenu traheoezofagealnu fistulu. Govorna proteza je jednosmjerni ventil koji omogućava ulazak struje zraka iz pluća u jednjak[7] što uzrokuje pojavu osnovnog tona pomoću vibracija sluznice neofarinksa, dok istovremeno sprječava prodor sadržaja jednjaka u dušnik.[8] Zbog visoke stope uspješnosti i kratkog trajanja glasovne rehabilitacije, traheoezofagealna proteza postala je zlatni standard u rehabilitaciji laringektomiranih osoba.[9,10]

U svijetu i dalje ne postoji jedinstveni stav temeljen na znanstvenim dokazima o tome koja je metoda govorne rehabilitacije najbolja za ponovnu uspostavu oralne komunikacije.[8] Iz tog razloga velik se broj istraživanja iz područja rehabilitacije bolesnika nakon totalne laringektomije usmjerio na proučavanje akustičkih osobina različitih modaliteta alaringealnog govora te njihove sličnosti s osobinama urednih laringealnih glasova. Akustička analiza patoloških glasova jedna je od najčešće korištenih objektivnih metoda procjene vokalne funkcije. Ona nam omogućava dobivanje velikog broja kvantitativnih informacija potrebnih za procjenu vokalnih sposobnosti pomoću efikasne i neinvazivne pretrage.[9]

Cilj ovog istraživanja jest utvrditi razlike u akustičkim vrijednostima ezofagealnog i traheoezofagealnog glasa te na osnovi objektivnih akustičkih parametara prikazati i obrazložiti koji od ova dva modaliteta alaringealnog glasa posjeduje akustičke vrijednosti bliže vrijednostima laringealnih glasova.

Metode

Uzorak ispitanika

Retrospektivno istraživanje proveli smo na Odjelu za fonijatriju Klinike za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata Kliničkoga bolničkog centra Zagreb koristeći podatke iz baze podataka pacijenata liječenih i rehabilitiranih na našem odjelu te članova Hrvatske zajednice laringektomiranih osoba. Korištene snimke prikupljene su u razdoblju od 2015. do 2021. godine. Glavni kriteriji uključivanja ispitanika u istraživanje bili su: uspješno usvojena jedna od dviju metoda alaringealnog glasa/govora te da je vrijeme proteklo od operacije, totalne laringektomije, godinu dana ili više. Istraživanje je provedeno u skladu s temeljima dobre kliničke prakse i Helsinške deklaracije.

U istraživanju je sudjelovalo 75 ispitanika podijeljenih u dvije skupine prema vrsti alaringealnog glasa/govora (97,06% muškaraca i 2,94% žena). Prva skupina ispitanika obuhvaća 34 ezofagealna govornika (EF), od čega je 1 (2,94%) ispitanica ženskog spola te 33 (97,06%) ispitanika muškog spola. Prosječna dob ispitanika EF skupine u vrijeme ispitivanja bila je 65,77 godina (raspon od 41 do 88 godina). Prosječno vrijeme proteklo od operacije jest osam godina (raspon od 1 do 31 godine). Druga skupina ispitanika obuhvaća 41 traheoezofagealnog govornika (TEF) od čega je 8 (19,51%) ispitanica ženskog spola te 33 (80,49%) ispitanika muškog spola. Prosječna dob ispitanika TEF skupine u vrijeme ispitivanja bila je 65,76 godina (raspon od 52 do 78 godina). Prosječno vrijeme proteklo od operacije jest 3,5 godine (raspon od 1 do 15 godina).

Opis mjernih instrumenata

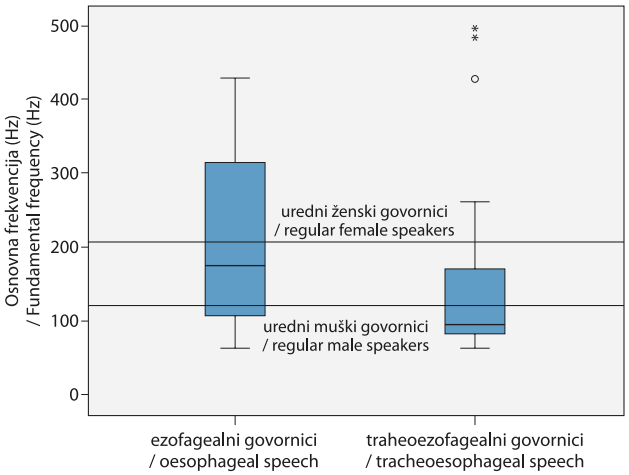
Kako bi se ispitali zadani ciljevi korištene su metode objektivne procjene glasa. Svi ispitanici snimani su i analizirani u laboratoriju za akustičku analizu glasa Odjela za fonijatriju. Za akustičku analizu korišten je program *LingWAVES SLP Suite Pro VPR* (*WEVOSYS medical technology GmbH – Germany*).

Akustički zapisi prikupljeni su pomoću mikrofona postavljenog na fiksnu udaljenost od 30 centimetara od usta ispitanika pod kutom od 45°. Zatim se snimljeni zvučni signal pretvarao iz analognih zvučnih valova u digitalni oblik pomoću softvera *LingWaves*. Digitalni dokument pohranjen je na računalu (zvučna kartica s 256 MB RAM-a, 500 GB slobodnog prostora na tvrdom disku) koji koristi *Windows® 10*.

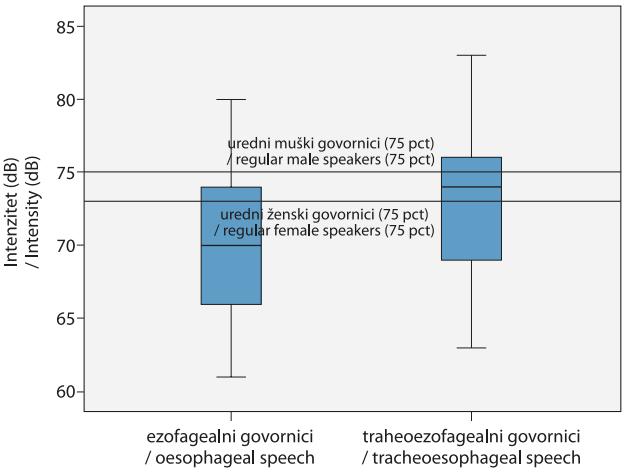
Svi podatci prikupljeni su u računalni program *Microsoft Office Excel 2007* (inačica 11. *Microsoft Corporation*, Redmond, WA, SAD). Podatci su analizirani u statističkom programu *Statistica 7.0 software* (*StatSoft*, Tulsa, OK, SAD). Razlike između skupina za kvantitativne podatke testirane su neparametrijskim Mann-Whitneyevim U-testom te su podatci prikazani putem percentila, budući da raspodjela podataka testirana Kolmogorov-Smirnovljevim testom nije slijedila Gaussovu krivulju. Razlike u kvalitativnim podatcima testirane su Fisherovim testom. Razina statističke značajnosti postavljena je na $p<0.05$.

Protokol akustičke analize glasa

U ovom istraživanju za akustičku analizu koristile su se dvije vrste akustičkih zapisa: produžena fonacija vokala /a/ i spontani govor. Razlog za odabir maksi-



Slika 1. Fundamentalna frekvencija
Figure 1. Fundamental frequency



Slika 2. Intenzitet glasa
Figure 2. Voice intensity

malnog trajanja zadržane fonacije vokala /a/ jest taj što fonacija tog vokala zahtijeva najmanju zatvorenost i napetost vokalnog trakta.[11] Za svakog ispitanika prikupljena su tri uzorka, a za analizu je uzet srednji dio druge fonacije.

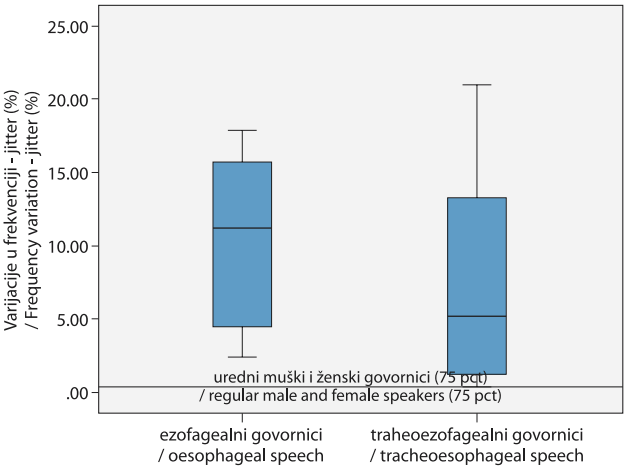
Proučavanjem literature te u skladu s drugim istraživanjima[12] za analizu su odabrani sljedeći, najčešće analizirani parametri glasa:

- *fundamentalna frekvencija (Hz)* – daje informaciju o visini glasa,
  – *prosječna visina glasa iznosi:* kod žena 206 Hz, kod muškaraca 120 Hz, a kod djece oko 300 Hz [13]
- *intenzitet (dB)* – daje informaciju o glasnoći glasa,
  – *prosječni intenzitet glasa (mikrofon postavljen na 30 cm udaljenosti od usta) iznosi:* kod žena 68 – 74 dB, kod muškaraca 68 – 76 dB [14]
- *jitter (%)* – daje informaciju o varijacijama u fundamentalnoj frekvenciji,
  – *uredan raspon*: od 0 do 0,5%[15]
- *shimmer (%)* – daje informaciju o varijacijama u intenzitetu,
  – *uredan raspon*: od 0 do 5%[15]
- *maksimalno trajanje fonacije* (sek.) – kao maksimalno trajanje zadržane fonacije uzima se najduža fonacija od tri akustički zabilježene. *Prosječno trajanje fonacije iznosi:* kod žena 15 – 25 sekundi, kod muškaraca 25 – 35 sekundi.[15]

Rezultati

Prosječna fundamentalna frekvencija (F_0) u skupini ezofagealnih govornika (EF) iznosi 211 Hz, dok je u skupini traheoezofagealnih govornika prosječna vrijednost F_0 145 Hz (slika 1). Razlika između dviju skupina statistički je značajna (U=452, 5; P=0,009).

Intenzitet je kod skupine ezofagealnih govornika statistički značajno niži nego kod skupine ispitanika s



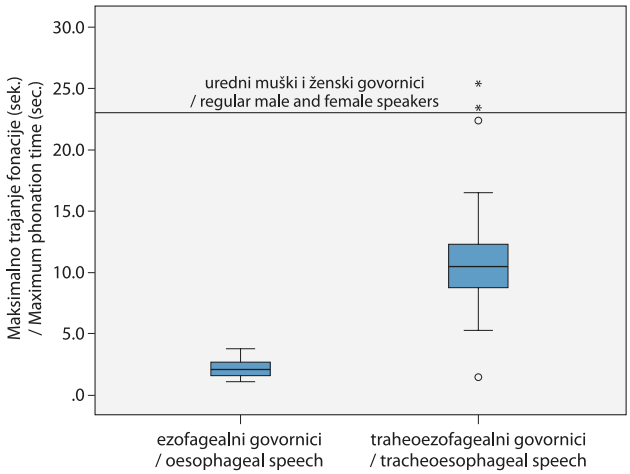
Slika 3. *Jitter* (frekvencijske oscilacije)
Figure 3. Jitter (frequency oscilation)

traheoezofagealnim glasom/govorom (U=481,5; P= 0,022) (slika 2). Prosječni intenzitet glasa kod ezofagealnih govornika iznosi 70 dB, a kod traheoezofagealnih govornika 73 dB.

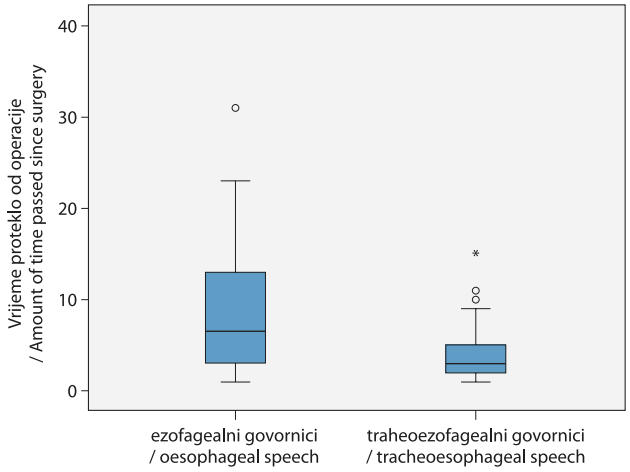
Skupina ispitanika koji koriste traheoezofagealni glas/govor postigla je bolji rezultat na varijabli varijacije u osnovnoj frekvenciji (*jitter*) (slika 3). Srednja vrijednost varijacija u osnovnoj frekvenciji kod TEF-skupine iznosi 4,16%, dok su varijacije u osnovnoj frekvenciji kod skupine ezofagealnih govornika statistički značajno više (U=478; P=0,020) u usporedbi s TEF- skupinom te iznose 14,74%.

Rezultati na akustičkom parametru varijacija u intenzitetu (*shimmer*) nisu pokazali statistički značajnu razliku između dviju skupina. Prosječna vrijednost varijacija u intenzitetu kod EF-govornika iznosi 47,05%, a kod TEF-govornika 64%.

Duljina trajanja fonacije produženog vokala /a/ (slika 4) kod skupine ezofagealnih govornika statistič-



Slika 4. Maksimalno trajanje fonacije
Figure 4. Maximum phonation time



Slika 5. Vrijeme proteklo od operacije
Figure 5. Amount of time passed since surgery

ki je značajno kraća nego kod ispitanika koji govore traheoezofagealnim glasom (U=29; P<0,001).

Kod EF-govornika prosječno trajanje produžene fonacije iznosi 2,7 sekundi, a kod TEF-govornika 12,8 sekundi. Posebno je značajan i zanimljiv podatak da su tri pacijenta u traheoezofagealnoj skupini postigla fonaciju u trajanju duljem od 20 sekundi (max. 25,4 sek.), a samo kod jednog pacijenta vrijeme fonacije bilo je kraće od 5 sekundi. Usporedno s time najduže postignuto trajanje fonacije u EF-skupini iznosilo je 3,8 sekundi.

Vrijeme proteklo od operacije (slika 5) kod skupine ezofagealnih govornika statistički je značajno dulje od vremena kod ispitanika s traheoezofagealnim glasom/govorom (U=383; P=0,001).

Rasprava

Tijekom posljednjih trideset godina mnoga su istraživanja pokazala da postoje razlike između traheoezofagealnog i ezofagealnog govora na objektivnim mjerama perceptivne procjene kvalitete glasa. Traheoezofagealni govor pokazao se razumljivijim i prihvatljivijim načinom govora[16–21] te postiže bolje rezultate akustičke analize. Na temelju rezultata istraživanja provedenog na našem uzorku ispitanika koji se koriste traheoezofagealnim i ezofagealnim glasom/govorom možemo potvrditi da u većini mjerenih akustičkih varijabli bolje rezultate postižu TEF-govornici. U prilog tome govore i istraživanja drugih autora.[22,23]

Statistički značajno viša vrijednost F_0 kod EF govornika dobivena u ovom istraživanju objašnjava se većim brojem perturbacija u glasu[25] koje se kreću u širokom frekvencijskom rasponu te dovode do prosječno višeg tona glasa nego kod TEF-govornika.

Rezultati su pokazali da je srednja vrijednost varijacija u intenzitetu (*shimmer*) niža kod skupine koja koristi traheoezofagealni govor i time bliža vrijednostima laringealnog glasa. Razlika između skupina nije statistički značajna, što je u skladu s metaanalizom provedenom od strane Van Sluis i suradnika koji su dobili isti podatak.[8] Unatoč boljim vrijednostima varijacija u intenzitetu kod TEF-govornika, one i dalje odstupaju od referentnih vrijednosti karakterističnih za laringealni glas. Intenzitetske nepravilnosti iskazane u povišenoj vrijednosti varijacija u intenzitetu percipiraju se kao promuklost kroz veću količinu šuma u glasu.[24]

I dosadašnja istraživanja[25] pokazala su da ezofagealni glas postiže slabije rezultate od traheoezofagealnog glasa na varijabli varijacija u osnovnoj frekvenciji (*jitter*). Povišene vrijednosti varijacija u osnovnoj frekvenciji manifestiraju se kao glas lošije kvalitete s nedovoljno čistom fonacijom te je kod patološkog glasa povišena vrijednost varijacija u osnovnoj frekvenciji povezana s akustičkom osobinom hrapavosti.

Na varijabli maksimalno trajanje produžene fonacije dobivene su najveće statistički značajne razlike između dviju ispitivanih skupina, što se lako objašnjava razlikama u mehanizmu proizvodnje TEF i EF-glasa i u skladu je s drugim provedenim istraživanjima.[25,26] TEF-glas/govor koristi puni volumen plućnog kapaciteta zraka za stvaranje fonacije, u prosjeku 500 ml, što je značajno više u odnosu na ezofagealni govor kod kojega volumen zraka iznosi 40 – 70 ml[27]. Ova osobina jedan je od glavnih razloga zbog kojih je tijekom posljednja dva desetljeća rehabilitacija glasa uz pomoć ugradnje govorne proteze (TEF-glas/govor) postala zlatni standard i prvi odabir.[28] Unatoč duljem vremenu trajanja fonacije kod TEF-govornika, kada ih se uspoređuje sa skupinom EF-govornika oni i dalje ne postižu prosječne vrijednosti laringealnog glasa/govora. To se objašnjava činjenicom da TEF-govornici imaju narušenu potporu izdaha te dolazi do propuštanja zraka oko traheostome.[9,29]

Zanimljiv je podatak koji smo dobili ovim istraživanjem da vrijeme proteklo od operacije nije povezano s

kvalitetnijim alaringealnim glasom i boljim akustičkim vrijednostima. Dobiveni rezultati su pokazali kako EF-govornici imaju u prosjeku statistički značajno dulje vrijeme proteklo od operacije, no na svim mjerenim akustičkim varijablama postigli su slabije rezultate od TEF-govornika. To se može objasniti pojavom prezbifonije, jer starenje organizma dovodi do promjena u muskulaturi, mekim tkivima i sluznici unutar faringoezofagealnog segmenta[30] te redukcije mišićnog tonusa, čime se narušava impostacija i produkcija EF-glasa/govora. Ovom podatku ide u prilog i činjenica da se u Republici Hrvatskoj ugradnja govorne proteze (TEF-glas/govor) sustavno provodi od 2004. godine, a da su se do tada u glasovnoj rehabilitaciji nakon odstranjenja grkljana koristile metode ezofagelanog glasa/govora i govor uz pomoć elektrolarinksa. Prethodno navedeno većinu populacije EF-govornika svrstava u kategoriju starije dobne skupine.

Kada sagledamo sve rezultate ovog istraživanja, u usporedbi s EF-glasom/govorom, TEF-glas/govor postiže bolje rezultate na akustičkim varijablama fundamentalne frekvencije, maksimalnog trajanja fonacije, intenziteta, varijacija u osnovnoj frekvenciji (*jitter*) i varijacija u intenzitetu (*shimmer*). Te razlike ne mogu se objasniti mjestom stvaranja glasa, budući da obje alaringealne metode glasa/govora koriste faringo-ezofagealni segment kao novi izvor zvuka. No, razlika u energetskom izvoru kod TEF-glasa/govora, koji je impostiran plućnom zračnom strujom, objašnjava dobivene bolje rezultate. Tijekom stvaranja fonacije upotreba plućnog kapaciteta zraka omogućava stabilniju i bolje kontroliranu zračnu struju. Jači pritisak zraka omogućava bolju kontrolu napetosti i pomak gibanja faringo-ezofagealnog segmenta u kranijalnu poziciju.[8] Za stvaranje EF-glasa/govora koristi se minimalni volumen zraka, u prosjeku 60 – 80 ml, što čini svega 2% normalnoga plućnog kapaciteta, te time nije moguća kontrola pritiska.[31] To ograničenje zračne struje i minimalni volumen zraka dovode prvenstveno do skraćenog trajanja fonacije i nižeg intenziteta glasa, a posljedično do slabijih akustičkih vrijednosti u odnosu na TEF-glas/govor.

Jačina glasa je u ovisnosti o amplitudi titranja glasnica i tlaka, a određuje se intenzitetom te ju subjektivno doživljavamo kao volumen. U našem istraživanju dobili smo statistički značajnu razliku na varijabli intenziteta glasa između istraživanih skupina. Traheoezofagealnim govorom postižu se više vrijednosti intenziteta nego kod skupine ezofagealnih govornika. Navedeni podatci u skladu su s istraživanjima drugih autora.[22]

Neki stručnjaci smatraju da na razlike uočene u istraživanjima o kvaliteti TEF i EF-glasa/govora utječu i drugi čimbenici vezani uz operiranu osobu koje treba uračunati, poput razlika u anatomiji generatora zvuka, razlika u dužini preostaloga vokalnog trakta, sposobnosti artikulacije te govorničkih vještina samoga pacijenta.[32] Iz tog razloga u budućim istraživanjima trebalo bi uzeti u obzir i te aspekte prilikom procjene kvalitete glasa. Također, ako se želi procijeniti uspješnost rehabilitacije laringektomiranih osoba uzimajući u obzir sve aspekte njihova svakodnevnog funkcioniranja, nužno je uključiti i mjeru samoprocjene kvalitete života koristeći upitnike izrađene za osobe s poremećajima glasa (poput *Voice Handicap Indexa*, upitnika standardiziranog za hrvatski jezik) te rezultate subjektivne i objektivne procjene zajedno interpretirati kako bi se donijela ocjena uspješnosti rehabilitacijskog postupka.

Zaključak

Ugradnja govorne proteze i TEF-glas/govor predstavljaju zlatni standard u glasovnoj rehabilitaciji laringektomiranih osoba. Ovo je istraživanje pokazalo da se TEF-glasom/govorom postiže alaringealni glas bolje kvalitete, ali njegove akustičke osobine i dalje značajno odstupaju od osobina urednoga laringealnog glasa. To pokazuje da i dalje postoji velik prostor za napredak u metodama rehabilitacije glasa nakon totalne laringektomije te da se trenutno korištene metode moraju usavršavati kako bi se kvaliteta alaringealnog glasa što više približila vrijednostima laringealnog glasa.

INFORMACIJA 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: TŽI, EB

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: TŽI, EB, IŠ

Pisanje prve verzije rada: TŽI, EB

Kritička revizija: EB, IŠ

LITERATURA

1. *Risberg-Berlin B, Rydén A, Möller RY, Finizia C.* Effects of total laryngectomy on olfactory function, health-related quality of life, and communication: a 3-year follow-up study. BMC Ear Nose Throat Disord. 2009;9:8. doi: 10.1186/1472-6815-9-8.
2. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak RH.* Incidencija raka u Hrvatskoj 2018. Zagreb; 2020.
3. *Perry A, Casey E, Cotton S.* Quality of life after total laryngectomy: Functioning, psychological well-being and self-efficacy. Int J Lang Commun Disord. 2015;50(4):467–75. doi: 10.1111/1460-6984.12148.
4. *Bickford J, Coveney J, Baker J, Hersh D.* Living with the altered self: A qualitative study of life after total laryngectomy. Int J

Speech Lang Pathol. 2013;15(3):324–33. doi: 10.3109/17549507.2013.785591.

5. *Zenga J, Goldsmith T, Bunting G, Deschler DG.* State of the art: Rehabilitation of speech and swallowing after total laryngectomy. Oral Oncol. 2018;86:38–47. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.08.023.
6. *Serra A, Di Mauro P, Spataro D, Maiolino L, Cocuzza S.* Post-laryngectomy voice rehabilitation with voice prosthesis: 15 years experience of the ENT Clinic of University of Catania. Retrospective data analysis and literature review (Internet). Dostupno na https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4755057. Pristupljeno 30. siječnja 2021.
7. *Singer MI, Blom ED.* An endoscopic technique for restoration of voice after laryngectomy. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1980;89(6):529–33. doi: 10.1177/000348948008900608.
8. *Van Sluis KE, van der Molen L, van Son RJJH, Hilgers FJM, Bhairosing PA, van den Brekel MWM.* Objective and subjective voice outcomes after total laryngectomy: a systematic review. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology. 2018;275(1):11–26. doi: 10.1007/s00405-017-4790-6.
9. *Deore N, Datta S, Dwivedi RC, Palav R, Shah R, Sayed SI i sur.* Acoustic analysis of tracheo-oesophageal voice in male total laryngectomy patients. Ann R Coll Surg Engl. 2011;93(7):523–7. doi: 10.1308/147870811X13137608454975.
10. *Rosa VM, Fores JML, da Silva EPF, Guterres EO, Marcelino A, Nogueira PC i sur.* Interdisciplinary interventions in the perioperative rehabilitation of total laryngectomy: an integrative review. Clinics (Sao Paulo). 2018;73(1):e484s. doi: 10.6061/clinics/2018/e484s.
11. *Maruthy S, Bellur R.* Perceptual and Acoustic Analysis of Voice in Individuals with Total Thyriodectomy: Pre-Post Surgery Comparison. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;63(1):32–9. doi: 10.1007/s12070-010-0105-6.
12. *Hurren A, Miller N.* Voice outcomes post total laryngectomy. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2017;25(3):205–10. doi: 10.1097/MOO.0000000000000358.
13. *Naufel de Felippe AC, Marotti Martelletti Grillo MA, Grechi TH.* Standardization of acoustic measures for normal voice patterns. Braz J Otorhinolaryngol. 2006;72(5):659–64. doi: 10.1016/s1808-8694(15)31023-5.
14. *Varga A, Bonetti A.* Vokalna terapija kod transrodnih osoba. Hrvatska revija za rehabilitacijska istraživanja. 2016;52(1):114–26.
15. *Wevosys medical technology.* LingWAVES Voice Protocol norms. Dostupno na: https://mmsp.com.au/mmsp/wp-content/uploads/2019/08/lingWAVES_Voice_Protocol_Norms_2017_09_25.pdf. Pristupljeno: 5. 4. 2021.
16. *Blom ED, Singer MI, Hamaker RC.* A Prospective Study of Tracheoesophageal Speech. Arch Otolaryngol Neck Surg. 1986;112(4):440–7. doi: 10.1001/archotol.1986.03780040080017.
17. *Bridges A.* Acceptability ratings and intelligibility scores of alaryngeal speakers by three listener groups. Br J Disord Commun. 1991;26(3):325–35. doi: 10.3109/13682829109012018.
18. *Doyle PC, Danhauer JL, Reed CG.* Listeners' perceptions of consonants produced by esophageal and tracheoesophageal talkers. J Speech Hear Disord. 1988;53(4):400–7. doi: 10.1044/jshd.5304.400.
19. *Law IKY, Ma EPM, Yiu EML.* Speech intelligibility, acceptability, and communication-related quality of life in Chinese alaryngeal speakers. Arch Otolaryngol – Head Neck Surg. 2009;135(7):704–11. doi: 10.1001/archoto.2009.71.
20. *Arias MR, Ramón JL, Campos M, Cervantes JJ.* Acoustic analysis of the voice in phonatory fistuloplasty after total laryngectomy. Otolaryngol Head Neck Surg. 2000;122(5):743–7. doi: 10.1016/S0194-5998(00)70208-7.
21. *Bellandese MH, Lerman JW, Gilbert HR.* An acoustic analysis of excellent female esophageal, tracheoesophageal, and laryngeal speakers. J Speech Lang Hear Res. 2001;44(6):1315–20. doi: 10.1044/1092-4388(2001/102).
22. *Širić Lj, ŠoŠ D, Rosso M, Stevanović S.* Objective assessment of tracheoesophageal and esophageal speech using acoustic analysis of voice. Coll Antropol. 2012;36(2):111–4.
23. *Debruyne F, Delaere P, Wouters J, Uwents P.* Acoustic analysis of tracheo-oesophageal versus oesophageal speech. J Laryngol Otol. 1994;108(4):325–8. doi: 10.1017/s0022215100126660.
24. *Teixeira JP, Oliveira C, Lopes C.* Vocal Acoustic Analysis – Jitter, Shimmer and HNR Parameters. Procedia Technology. 2013;9:1112-1122. https://doi.org/10.1016/j.protcy.2013.12.124.
25. *Globlek D, Štajner-Katušić S, Mušura M, Horga D, Liker M.* Comparison of alaryngeal voice and speech. Logoped Phoniatr Vocol. 2004;29(2):87–91. doi:10.1080/14015430410033218.
26. *Van As CJ.* Tracheoesophageal speech: a multidimensional assessment of voice quality. [dizertacija]. Amsterdam (NL): Universiteit van Amsterdam; 2001.
27. *Kazi R, Kiverniti E, Prasad V, Venkitaraman R, Nutting CM, Clarke P i sur.* Multidimensional assessment of female tracheoesophageal prosthetic speech. Clin Otolaryngol. 2006;31(6):511–7. doi: 10.1111/j.1365-2273.2006.01290.x.
28. *Kapila M, Deore N, Palav RS, Kazi RA, Shah RP, Jagade MV.* A brief review of voice restoration following total laryngectomy. Indian J Cancer. 2011;48(1):99–104. doi: 10.4103/0019-509X.75841.
29. *Ceachir O, Hainarosie R, Zainea V.* Total laryngectomy – past, present, future. Maedica (Bucur). 2014;9(2):210–6.
30. *Rosow DE, Pan DR.* Presbyphonia and Minimal Glottic Insufficiency. Otolaryngol Clin North Am. 2019;52(4):617–25. doi: 10.1016/j.otc.2019.03.005.
31. *Ward EC, van Ass-Brooks CJ.* Head and neck cancer: treatment, rehabilitation, and outcomes. 2. izd. San Diego: Plural Publishing; 2014, str. 275.
32. *Maruthy S, Mallet MK, Bellur R.* Comparison of esophageal and tracheoesophageal speech modes in dual-mode alaryngeal speakers. J Laryngol Voice. 2014;4:6–11.

Liječ Vjesn 2023;145:18–26
https://doi.org/10.26800/LV-145-1-2-3

Izvorni rad | Original article

Inicijalni rezultati mikrokirurškog liječenja varikokele u djece i adolescenata

Initial results of microsurgical varicocele treatment in boys and adolescents

Dino Papeš[1]✉, Stanko Ćavar[1], Ivana Sabolić[1], Miram Pasini[1], Ivana Jurca[2], Anko Antabak[1], Tomislav Vlahek[1], Aida Dalipi[1], Ivan Jelčić[1], Dora Škrljak Šoša[1], Tomislav Luetić[1]

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

Deskriptori
VARIKOKELA – dijagnoza, kirurgija, komplikacije; MIKROKIRURGIJA – metode; UROLOŠKI KIRURŠKI ZAHVATI KOD MUŠKARACA – metode; TESTIS – patologija; ANALIZA SPERME; DNK FRAGMENTACIJA; NEPLODNOST KOD MUŠKARACA – etiologija

SAŽETAK. *Cilj:* prikazati metodu i rane ishode prvih 20 dječaka i adolescenata kod kojih je učinjena mikrokirurška varikokelektomija na Zavodu za dječju kirurgiju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. Ova metoda prema literaturnim podatcima ima najmanju učestalost recidiva i komplikacija. *Ispitanici i metode:* Indikacije za mikrokiruršku operaciju jesu simptomatska varikokela, hipotrofija testisa (zahvaćeni testis volumno manji od zdravog za >20%), te poremećaj spermiograma kod adolescenata u završnom (Tanner 5) stadiju spolnog razvoja. Varikokela i hipotrofija testisa utvrđeni su kliničkim pregledom, ultrazvučnom volumetrijom i dopplerskim pregledom. Operacija se izvodi kroz rez duljine 3 – 4 cm u razini vanjskoga ingvinalnog otvora. Pacijenti su praćeni prospektivno nakon operacije, a prosječno vrijeme praćenja bilo je deset mjeseci (raspon 6 – 12 mjeseci). *Rezultati:* Prosječno trajanje operacije bilo je 65 minuta. Svi pacijenti su otpušteni kući unutar 24 sata od operacije, a vratili su se svim aktivnostima unutar dva tjedna nakon operacije. Tijekom kontrolnih pregleda nije zabilježen recidiv varikokele, kod svih pacijenata koji su operirani zbog simptoma došlo je do nestanka tegoba, dok je kod onih koji su operirani zbog lošeg spermiograma došlo do oporavka ejakulata. Od komplikacija, jedan pacijent je imao prolaznu nelagodu kod ejakulacije. Kod jednog pacijenta je intraoperativno neželjeno podvezana testikularna arterija koja je odmah rekonstruirana termino-terminalnom anastomozom uz uredne protoke na kontrolnim dopplerskim pregledima sjemenskog snopa, bez znakova atrofije testisa. *Zaključak:* Mikrokirurška varikokelektomija je sigurna metoda za liječenje varikokele sa visokom uspješnošću i malim brojem komplikacija.

Descriptors
VARICOCELE – complications, diagnosis, surgery; MICROSURGERY – methods; UROLOGIC SURGICAL PROCEDURES, MALE – methods; TESTIS – pathology; SEMEN ANALYSIS; DNA FRAGMENTACIJA; INFERTILITY, MALE – etiology

SUMMARY. *Aim:* To describe the surgical technique and present outcomes of the first 20 boys and adolescents that underwent microsurgical varicocelectomy at the Department of pediatric surgery, University Hospital Center Zagreb. According to the literature data, this method has the lowest incidence of recurrence and complications. *Patients and Methods:* Indications for microsurgical varicocelectomy are the same as for other methods of varicocele treatment: presence of symptoms, testicular hypotrophy (affected testicle smaller >20% in volume compared to the contralateral testicle), or abnormal semen analysis in adolescent that reached the final (Tanner 5) stage of pubertal development. The diagnoses of varicocele and testicular hypotrophy were established by clinical examination, ultrasound volumetry and Doppler examination. The surgery was done through a 3–4 cm incision above the external inguinal ring. The patients were followed prospectively, with an average follow-up of 10 months (range 6–12 months). *Results:* Average surgery duration was 65 minutes. All patients were discharged within 24 hours after surgery, and returned to all preoperative activities within two weeks postoperatively. No recurrences were noted during follow-up, symptoms resolved in all patients operated for symptomatic varicocele, and sperm count normalized in all patients that underwent surgery for abnormal semen analysis. Regarding complications, one patient reported a transitory discomfort during ejaculation. In one patient the testicular artery was inadvertently ligated during surgery, but was immediately reconstructed with an end-to-end anastomosis. Control Doppler examinations of the spermatic cord showed a patent anastomosis with normal flow. *Conclusion:* Microsurgical varicocelectomy is a safe method for varicocele treatment with a high success rate and low incidence of complications.

Varikokela je naziv za proširene vene spermatičnog pleksusa. Nastaje zbog refluksa venske krvi u testis koji može dovesti do postupnog oštećenja rasta i funkcije testisa. U većine pacijenata prvotno se zamjećuje tijekom pubertetskog zamaha rasta. Varikokela je prisutna u 15 – 20% adolescenata, no oštećenje testisa se razvija u samo četvrtine njih.[1] Najčešće su proširene unu-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Dino Papeš, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-7241-9693
Zavod za dječju kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: dinopapes@gmail.com

Primljeno 26. siječnja 2022., prihvaćeno 1. srpnja 2022.

trašnje spermatične (testikularne) vene, no refluks može biti prisutan i u vanjske spermatične (kremasterične) vene, iz ilijačne vene.[2] Lijeva strana je zahvaćena u 90% slučajeva, dok je u ostalih 10% varikokela obostrana ili desnostrana. Predilekcija prema lijevoj strani postoji zbog utoka testikularne vene u renalnu venu, koji je uz to i okomit (prijenos tlaka iz renalne vene), većeg tlaka u renalnoj veni u odnosu na donju šuplju venu, te češćeg nedostatka zalistaka u lijevoj testikularnoj veni u odnosu na desnu stranu.[1] Ukoliko postoji obostrana ili izolirana desnostrana varikokela ili je varikokela prisutna prije puberteta, preporučljivo je u tijeku dijagnostičke obrade učiniti i ultrazvučni pregled trbuha kako bi se isključila vanjska kompresija tumorom bubrega.[3] Varikokela može oštetiti testis utokom katabolita iz bubrega i nadbubrežne žlijezde, otežanom eliminacijom proizvoda metabolizma testisa i zagrijavanjem testisa.[1,4] Normalan protok krvi kroz venski pleksus oko testikularne arterije hladi arterijsku krv koja dolazi u testis mehanizmom izmjene topline suprotnim protjecanjem u krvnim žilama koje su u kontaktu.[1] Oštećenje testisa u dječaka s varikokelom očituje se kroz smanjen rast zahvaćenog ili obaju testisa i oštećenjem spermiogeneze.[3]

Iako je varikokela prisutna u oko 10 – 15% muškaraca, njena učestalost je 20 – 40% u neplodnih muškaraca.[5–7] Većina adolescenata s varikokelom, posebice blažim oblikom, nema tegoba s fertilitetom u odrasloj dobi, no u nekih će se razviti ireverzibilni subfertilitet ili infertilitet ukoliko se varikokela ne liječi. Takvi pacijenti zapravo jedini imaju indikaciju za liječenje u adolescentnoj dobi, no kako za sada ne postoji način da se ta skupina diferencira od ostalih dječaka s varikokelom, liječenje se indicira ako postoji oštećenje funkcije testisa (patološki spermiogram) ili zastoj u rastu testisa, što je pokazatelj aktualnog i budućeg poremećaja spermiogeneze.[8–10] Indikacije za liječenje varikokele su prema smjernicama Europske udruge urologa[3]:

1) simptomatska varikokela
2) hipotrofija zahvaćenog testisa ili obaju testisa
3) oštećenje spermatogeneze
4) obostrana palpabilna varikokela.

O hipotrofiji testisa se govori ako je zahvaćeni testis manji za 20% volumena, iako neki koriste kriterij razlike u volumenu od 2 ml.[1] Kako varikokela može biti obostrana, a jednostrana varikokela oštećuje i nezahvaćeni testis (zbog povezanosti venske drenaže obaju testisa preko gubernakularnih i potom skrotalnih vena), danas se kao pokazatelj oštećenja uz volumnu asimetriju koristi i smanjenje ukupnog volumena obaju testisa s obzirom na dob i stadij spolnog razvoja, a izrađene su i percentilne krivulje rasta testisa.[8,11,12] Na taj se način utvrđuje postoji li obostrana hipotrofija testisa i bez volumne razlike između zahvaćenog i nezahvaćenog testisa. Ako je prisutna samo asimetrija od 10% volumena preporučuje se praćenje pacijenta kroz godinu dana jer može doći do spontanog ispravljanja asimetrije tijekom rasta. Ako je prilikom prvog pregleda prisutna asimetrija testisa veća od 20%, kirurško liječenje se može predložiti odmah.[13] Percentilne krivulje za volumen testisa u Hrvatskoj nisu izrađene.

Oštećenje spermatogeneze utvrđuje se spermiogramom u adolescenata koji su u završnoj fazi spolnog razvoja po Tanneru. Oštećenjem spermatogeneze zbog povećanja fragmentacije DNK varikokela može uzrokovati neplodnost i veću učestalost spontanih pobačaja i bez većih promjena u spermiogramu.[14–17] Fragmentacija DNK, izražena kroz učestalost fragmentacije DNK, za sada se ne određuje rutinski kod pacijenata s varikokelom, iako se kvaliteta DNK popravlja nakon izlječenja varikokele.[14,15]

Osim oštećenja spermiogeneze, varikokela dovodi i do oštećenja hormonske funkcije testisa i niže razine testosterona u serumu, koja se povisuje nakon kirurškog liječenja. Učinak snižene koncentracije testosterona na eventualnu pojavu hipogonadizma kod dječaka s varikokelom se istražuje[18,19], no za sada nije indikacija za liječenje varikokele.

Liječenje varikokele većinom je usmjereno na sprječavanje refluksa venske krvi u testis ili, rjeđe, na preusmjeravanje venske krvi iz testisa oblikovanjem venske premosnice.

Metode koje se temelje na sprječavanju refluksa u testis podvezivanjem refluksnih spermatičnih vena jesu: klasična retroperitonealna ligacija po Palomu, laparoskopska ligacija, potom ligacija u razini unutrašnjega ingvinalnog otvora prema Ivanissevichu, mikrokirurška ligacija u razini ili ispod vanjskoga ingvinalnog otvora, te metode antegradne i retrogradne sklerozacije.[1] Metode preusmjeravanja venske krvi uključuju podvezivanje testikularne vene u razini ingvinalnog kanala i formiranje anastomoze s venom safenom magnom ili dubokom donjom epigastričnom venom. Iako imaju izvrsne rezultate, te metode se rijetko koriste.[20–26] Osim u primarnom liječenju, metode s formiranjem venske premosnice imaju dobre rezultate i u liječenju perzistentne neplodnosti nakon recidiva varikokele.[27]

Metode sprječavanja refluksa koriste se rutinski, a zlatni standard je danas mikrokirurška varikokelektomija jer ima najveću uspješnost i najmanje komplikacija.[28–31] Naime, zbog bolje mogućnosti prikaza prilikom mikrokirurške operacije varikokele mogu se podvezati sve unutrašnje i vanjske spermatične vene u razini vanjskoga ingvinalnog otvora i tako spriječiti nastanak recidiva koji može nastati zbog kolateralnog spoja sustava vanjske i unutrašnje spermatične vene[32], ili ako je uzrok varikokele refluks u vanjske spermatične vene. Osim toga, bolji prikaz omogućava očuvanje

testikularne arterije i limfnih vodova pa se tako uklanja mogućnost nastanka atrofije testisa, a na minimum smanjuje mogućnost nastanka hidrokele. Učestalost recidiva i komplikacija kod mikrokirurške operacije jest oko 1%, dok su ostale kirurške metode praćene većim brojem komplikacija (4 – 8%) i recidiva (do 15%).[1,33] Razlog tomu je prvenstveno otežan prikaz kod klasične i laparoskopske operacije, zbog čega se ne podvežu sve vene ili se nenamjerno podvežu arterija (koja je promjera između 1 i 1,5 mm) i limfni vodovi. Prednost mikrokirurške operacije jest i to što se može izvoditi u lokalnoj anesteziji, za razliku od klasične i laparoskopske operacije, dok laparoskopska operacija podrazumijeva i ulazak u trbušnu šupljinu. Metode antegradne i retrogradne sklerozacije imaju najmanju uspješnost (učestalost recidiva do 20%), izlažu pacijenta ionizirajućem zračenju, a opisane su i teške komplikacije.[34–36]

Do 2019. godine na Zavodu za dječju kirurgiju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb u liječenju varikokele kod dječaka i adolescenata korištene su klasične operacije po Palomu i Ivanissevichu, te laparoskopska operacija. Nakon edukacije iz mikrokirurgije, 2019. godine je uvedena mikrokiruška varikokelektomija. Cilj je ovog rada prikazati rezultate operativnog liječenja varikokele mikrokirurškom operacijom u prvih 20 adolescenata.

Materijali i metode

U razdoblju od studenog 2019. do ožujka 2021. na Zavodu za dječju kirurgiju operirano je ukupno 20 pacijenata zbog varikokele. Kod svih je učinjena mikrokirurška varikokelektomija, nakon čega su prospektivno praćeni. Kod svih pacijenata varikokela je utvrđena kliničkim pregledom i potvrđena *dopplerom* testisa uz volumetriju. Svi su pacijenti u završnom stadiju spolnog razvoja preoperativno učinili spermiogram.

Indikacije za liječenje varikokele bile su: simptomatska varikokela (ponavljajuća bol u testisu), hipotrofija zahvaćenog testisa ili poremećaj spermiograma kod pacijenata u završnoj fazi spolnog razvoja (tablica 1). Liječenje zbog hipotrofije bilo je indicirano ukoliko je volumna razlika od 20% na ultrazvučnoj volumetriji perzistirala kroz godinu dana praćenja, a ako je hipotrofija bila teška (volumna razlika 50%) operacija je indicirana odmah.

Svi pacijenti su operirani u općoj anesteziji i otpušteni kući dan nakon operacije s preporukom poštede od opterećenja do vađenja kožnih šavova (7 – 10 dana). Kontrolni pregledi su učinjeni 7 do 10 dana nakon operacije, 3 i 6 ili 12 mjeseci nakon operacije. Kontrolna UZV volumetrija i dopplerski pregled učinjeni su nakon 3 i 6 ili 12 mjeseci nakon operacije, a kontrolni spermiogram nakon 3 do 6 mjeseci.

Tablica 1. Sumarizirani podatci o prvih 20 dječaka i adolescenata koji su liječeni mikrokirurškom metodom
Table 1. Summarized data on the first 20 boys and adolescents treated by microsurgical varicocelectomy

Broj pacijenata / Number of patients	20
Dob (godine) / **Age** (years) medijan (raspon) / median (range)	16 (12 – 17)
Vrijeme praćenja (mjeseci) / **Follow-up** (months) medijan (raspon) / median (range)	10 (6 – 12)
Indikacija za operaciju / Indication for surgery	
Simptomatska varikokela / Symptomatic varicocele	3
Poremećaj spermiograma / Abnormal semen analysis	8
Hipotrofija testisa / Testicular hypotrophy	9
Kirurški postupak / Surgical procedure	
Mikrokirurško podvezivanje / Microsurgical ligation	17
Spermatiko-epigastrična premosnica / Spermatico-epigastric bypass	3
Trajanje operacije (minute) / **Surgery duration** (minutes) medijan (raspon) / median (range)	65 (50 – 90)
Intraoperativne komplikacije / Intraoperative complications	1 (Podvezivanje testikularne arterije s odmah učinjenom rekonstrukcijom / Testicular artery ligation with immediate reconstruction)
Postoperativne komplikacije / Postoperative complications	1 (Prolazna nelagoda prilikom ejakulacije / Transitory discomfort during ejaculation)
Recidivi / Recurrence	0
Prohodnost mikrovenske anastomoze / Microvenous anastomosis patency	3/3
Ishodi / Outcomes	
Prestanak simptoma kod simptomatske varikokele / Resolution of pain in symptomatic patients	3/3
Normalan nalaz spermiograma / Normal semen analysis	8/8
Potpuni nadoknadni rast testisa / Full testicular catch-up growth	7/9

Ako je operacija bila učinjena zbog recidiva varikokele ili je prepariranje testikularne arterije bilo otežano zbog prirasloga venskog spleta oko arterije ili priraslica (prethodna operacija u ingvinalnom kanalu), ven-



Slika 1. Položaj incizije duljine 3 cm nad lijevim vanjskim ingvinalnim otvorom. Glava pacijenta je gore, a označeni su pubični tuberkul (lijeva oznaka) i spina ilijaka anterior superior (desna oznaka).
Figure 1. The incision (3 cm in length) is positioned above the left external inguinal ring. Cranial is up, and pubic tubercle (left marker) and anterior superior iliac spine (right marker) are marked.



Slika 2. U potkožnom tkivu (iznad ili ispod Scarpine fascije) nalazi se površna epigastrična vena (odignuta na hvataljci), a ponekad se u medijalnom dijelu incizije može pronaći i vanjska površna pudendalna vena. Obje se dreniraju u venu safenu magnu u području fose ovalis.
Figure 2. The superificial epigastric vein (elevated with clamp) can be found in the incision, above or below Scarpa's fascia. Sometimes, the superficial external pudendal vein can be found in the medial edge of the incision. Both veins drain into the saphenous bulb in the fossa ovalis.

ski kolateralni splet oko arterije nije podvezan, već su podvezane samo dominantne proširene unutrašnje spermatične vene uz formiranje venske anastomoze jedne od podvezanih vena s površnom epigastričnom venom koja se nalazi u potkožju kožne incizije. Površna epigastrična vena je varijabilnog tijeka, ali u preponi u pravilu prolazi kroz potkožno tkivo prema *fosi ovalis* u projekciji između vanjskoga ingvinalnog otvora i sredine ingvinalnog ligamenta. Može se nalaziti iznad ili ispod Scarpine fascije, a promjer joj je od 1 do 1,5 mm.

Na taj način venska krv iz testisa usmjerena je prema *fosi ovalis* i femoralnoj veni i osiguran kolateralni put kako bi se spriječio eventualni recidiv zbog zaostalih nepodvezanih vena pampiniformnog pleksusa.

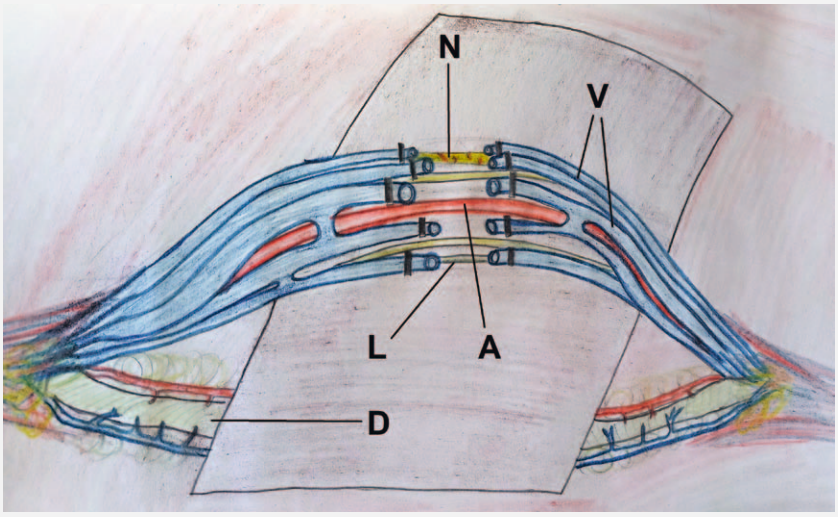
Za operacijski zahvat korišten je operacijski mikroskop tvrtke *Zeiss* model S88 s prilagodljivim povećanjem.

Podatci su prikupljeni iz bolničkoga informacijskog sustava. Za prikupljanje i analizu podataka korišten je program *Microsoft Office Excel*.

Etičko povjerenstvo Kliničkoga bolničkog centra Zagreb odobrilo je studiju (broj odobrenja 02/013AG).

Opis operacije

Incizija duljine 3 – 4 cm smještena je u smjeru kožne brazde nad vanjskim ingvinalnim otvorom (slika 1). U potkožnom tkivu se pronađe i očuva površna epigastrična vena (ukoliko će biti potrebna za vensku anastomozu opisanu kanije) (slika 2). Potom se otvara vanjski ingvinalni prsten i sjemenski snop odiže na gumenoj traci. Nakon toga se otvara i presiječe mišić kremaster uz podvezivanje vanjskih spermatičnih vena koje se nalaze u mišiću ili leže na dnu ingvinalnog kanala. Sjemenski snop se tada razdvoji u dva odjeljka: površnije smješten odjeljak sadrži proširene unutrašnje spermatične vene, arteriju i limfne vodove, a dublji odjeljak sjemenovod s okolnim tkivom. Nakon toga se gumena traka premješta kako bi samo površni odjeljak bio odignut, u kojem se pod kontrolom operacijskog mikroskopa prepariraju i razdvoje proširene vene, arterija i limfni vodovi. Sve vene (na ovoj razini ih može ih biti i do deset) potrebno je podvezati i presjeći tako da u odjeljku ostanu samo arterija i barem dva limfna voda (slika 3). Nekoliko vena je dilatirano i jasno se razlučuju od arterije, dok je neproširene vene nemoguće razlučiti od arterije kada je ona u vazospazmu. U razlučivanju može pomoći mikro *Doppler* sonda, no ukoliko su vene prirasle uz arteriju identifikacija je otežana i nesigurna. U takvoj situaciji, kada je arterija okružena čvrsto priraslim venskim spletom koji nije moguće odvojiti ili bi za to bilo potrebno du-



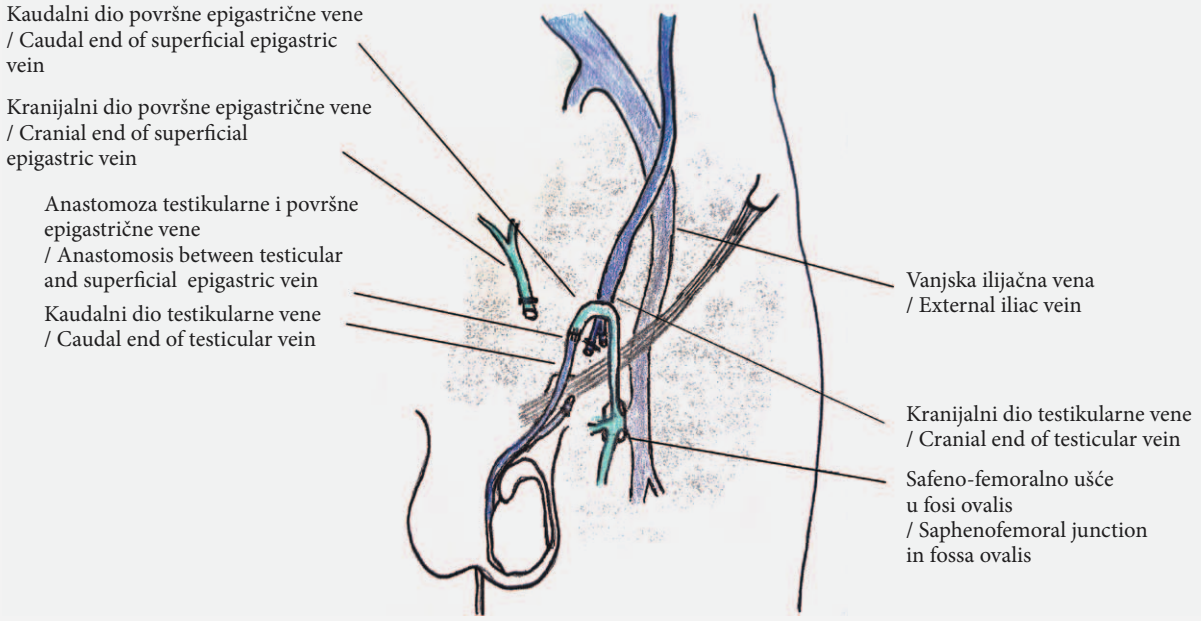
Slika 3. Tijekom operacije, spermatični snop se odvaja na dva odjeljka: površniji koji sadržava testikularne krvne žile, limfne vodove i živce i dublji, u kojem se nalazi spermatični vod s pripadajućim krvnim žilama. Površniji odjeljak se odiže na traku i u njemu se podvežu sve proširene vene (V) uz očuvanje arterije (A), limfnih vodova (L) i živca (N). Spermatični vod (D) je ispod trake i krvne žile uz njega nije potrebno podvezivati.

Figure 3. During surgery, the spermatic cord is divided into two compartments. The superficial one contains spermatic blood vessels, lymphatic ducts and nerves, and the deep compartment consits of the spermatic duct and accompanying vessels. The superficial compartment is elevated with a loop, all veins (V) are ligated, and the artery (A), lymphatic ducts (L) and nerves (N) are preserved. The spermatic duct (D) remains below the loop, and its blood vessels need not be ligated.

gotrajno prepariranje (koje dovodi do vazospazma), podvezane su samo proširene testikularne vene, a jedna od njih anastomozirana s prethodno prepariranom površnom epigastričnom venom, tako da je testikularni kraj presječene testikularne vene spojen termino-terminalno s femoralnim krajem površne epigastrične vene (koristeći najlonski šav 9–0 ili 10–0) (slika 4). Na taj način se osigurava venska drenaža testisa i uklanja mogućnost recidiva. Rana se potom zatvara u tri sloja: vanjski ingvinalni prsten, potkožje i koža (produžnim intrakutanim šavom). Opis i prikaz standardne subingvinalne mikrokirurške varikokelektomije (bez premosnice) može se naći drugdje.[30]

Rezultati

Podatci o prvih 20 pacijenata kod kojih je učinjena mikrokirurška varikokelektomija na našem Zavodu prikazani su u tablici 1. Srednja dob pacijenata je 16 godina (raspon 12 – 17 godina). Svi pacijenti su izabrali opću anesteziju. Primarna indikacija za operaciju bila je simptomatska varikokela kod trojice pacijenata, poremećaj spermiograma kod osam pacijenata i hipotrofija testisa kod devet pacijenata. Prosječno vrijeme trajanja zahvata bilo je 65 minuta (raspon 50 – 90 minuta). Prosječno vrijeme praćenja je deset mjeseci (6 – 12 mjeseci). Na kontrolnim *Doppler* pregledima nije zabilježen recidiv varikokele. Intraoperativno je zabilježena jedna komplikacija, podvezivanje testikularne arterije zajedno s venskim pleksusom oko arterije koja je bila u vazospazmu. Komplikacija je odmah prepoznata zbog pulsiranja podvezanog bataljka te je učinjena rekonstrukcija termino-terminalnom anastomozom. Anastomoza je bila uredno prohodna na kraju operacije, te na kontrolnim dopplerskim pregledima. Prilikom kontrolnih *dopplera* arterija je prikazana i protok mjeren supraskrotalno jer prisutan protok u parenhimu testisa nije siguran dokaz prohodnosti anastomoze zbog kolateralne cirkulacije. Svi pacijenti su otpušteni kući unutar 24 sata od zahvata. Nisu zabilježene infekcije rane, a sve rane su zarasle primarno. Pacijenti su se vratili na nastavu unutar 3 – 10 dana nakon operacije, a potpunu tjelesnu aktivnost su započeli unutar 14 dana od operacije. Postoperativno je zabilježena jedna prolazna komplikacija, nelagoda prilikom ejakulacije, koja se spontano povukla unutar šest mjeseci bez potrebe za intervencijom. Kod svih pacijenata koji su operirani zbog poremećaja spermiograma došlo je do oporavka spermiograma, kod svih osim jednoga unutar tri mjeseca, a kod jednog pacijenta unutar šest mjeseci. Kod sedmorice od devet pacijenata koji su operirani zbog hipotrofije došlo je do oporavka u veličini testisa i razlike u volumenu manje od 20%. Tri pacijenta su operirana zbog izražene hipotrofije lijevog testisa (lijevi testis 50% manji od desnog). Kod svih je došlo do oporavka, no kod dvojice od njih je nakon operacije zaostala značajna razlika u volumenu (20% volumne razlike). Kod trojice pacijenata učinjena je venska anastomoza zbog otežanog odvajanja prirasloga venskog spleta od arterije (kod jednoga zbog prethodne operacije preponske kile u ranom djetinjstvu). Sve anastomoze su bile prohodne na kontrolnim dopplerskim pregledima kaudalno od ožiljka. Prohodnost je dokazana augmentacijom protoka pritiskom na sjemenski snop u razini skrotuma, što dovodi



Slika 4. Ako je zbog vazospazma otežano razlučivanje testikularne arterije ili su vene pampiniformnog pleksusa čvrsto prirasle uz arteriju zbog prethodne operacije na sjemenskom snopu, jedna od podvezanih testikularnih vena može se spojiti na površnu epigastričnu venu (prikazanu na slici 2) kako bi se poboljšala venska drenaža testisa i spriječio recidiv. Spojeni su testikularni (kaudalni) kraj presiječene testikularne vene i femoralni (kaudalni) kraj presječene površne epigastrične vene.

Figure 4. If testicular artery identification is tedious due to vasospasm or adhered pampiniform plexus collateral veins (due to previous spermatic cord surgery), one of the ligated testicular veins can be anastomsed to the superficial epigastric vein (shown in Figure 2) to improve testicular drainage and prevent recurrence. The anastomosis is formed between the testicular (caudal) end of the transected testicular vein and femoral (caudal) end of the transected superficial epigastric vein.

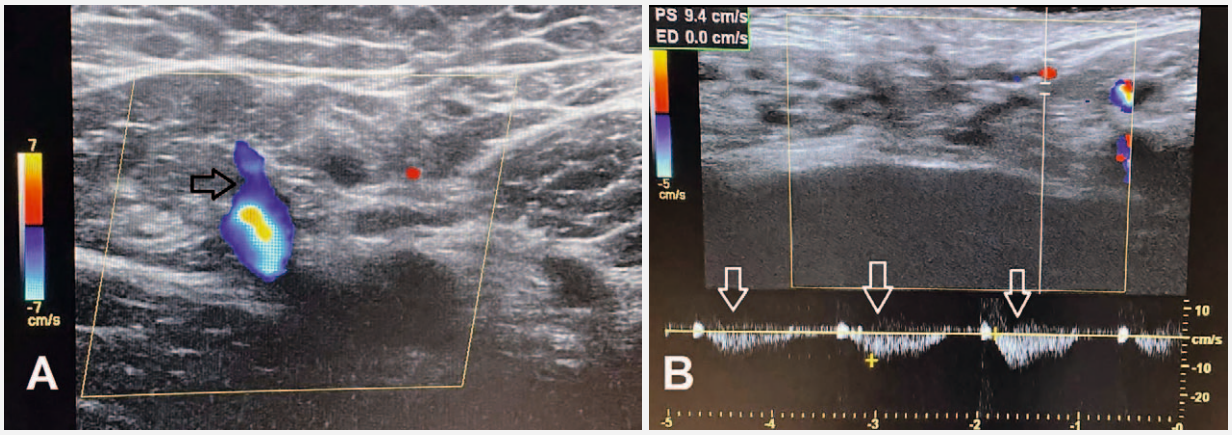
do jasno vidljivog povišenja brzine protoka krvi u veni tijekom snimanja (slika 5).

Rasprava

Mikrokirurška varikokelektomija danas postaje zlatni standard za liječenje varikokele u dječaka, adolescenata i odraslih neplodnih muškaraca. Prednosti su joj višestruke u odnosu na druge metode: može se izvoditi u lokalnoj anesteziji kroz rez od 3 – 4 cm skriven nisko u preponi, cijela operacija je smještena u potkožju pa, iako je ponekad nužno otvoriti vanjski ingvinalni prst i prvih 1 – 2 cm aponeuroze vanjskoga kosog mišića, postoperativna bol je svedena na minimum, a povratak punim aktivnostima je brz, unutar dva tjedna nakon operacije, koliko je načelno potrebno za potpuno zarastanje kožne rane. Mikrokirurška varikokelektomija, a posebice uspostavljanje venske drenaže testisa mikrokirurškom venskom premosnicom, nisu standardni postupak u mnogim centrima dječje i odrasle urologije jer se neopravdano smatraju složenim postupcima iako su zapravo, uz poznavanje osnovnih mikrokirurških vještina, jednostavni zahvati. Indikacije za mikrokiruršku operaciju su iste kao i za druge metode. Iako oko indikacija i dobi za kirurško liječenje postoje prijepori, velika većina se slaže da su prisutnost simptoma, hipotrofija testisa i poremećaj spermiograma indikacije za liječenje kod adolescenata. Glavna pitanja koja se provlače kroz literaturu dugi niz godina jesu: je li hipotrofija testisa prediktor za kasniji subfertilitet te treba li operaciju izvesti u adolescentnoj dobi ili kasnije. Kako bismo kritički razmotrili navedena pitanja, na umu treba imati sljedeće:

1) Povezanost hipotrofije s kasnijom neplodnošću teško je dokazati jer se u studijama koriste različite definicije za hipotrofiju (razlika u volumenu od 2 ml, više od 10% ili 20% asimetrije u volumenu zahvaćenog i nezahvaćenog testisa), a asimetrije manje od 20% mogu se ispraviti tijekom rasta, koji je često asimetričan za vrijeme puberteta.[3] Osim toga, kako varikokela utječe na oba testisa, kod obostrane hipotrofije ne mora postojati asimetrija, već je potrebno uzeti u obzir percentilne krivulje rasta testisa i ukupni volumen testisa, što nije učinjeno u gotovo niti jednoj studiji. Konačno, u velikom broju studija volumen testisa je mjeren orhidometrom za koji je poznato da precjenjuje volumen u odnosu na ultrazvučnu volumetriju.[37,38]

2) Glavni kriterij za operaciju kod adolescenata u završnoj fazi spolnog razvoja (5. stupanj po Tanneru) trebao bi biti patološki spermiogram, no u brojnim



Slika 5. A. Dopplerski prikaz ušća površne epigastrične vene u venu safenu magnu preoperativno (strelica). B. Nakon uspostavljanja spermatično-epigastrične venske premosnice, prohodnost anastomoze može se potvrditi augmentacijom protoka pritiscima na sjemenski snop u razini skrotuma, što dovodi do jasno vidljivog povišenja brzine protoka krvi u površnoj epigastričnoj veni distalno od anastomoze tijekom snimanja (strelice).

Figure 5. A. Doppler scan of the superficial epigastric and saphenous vein junction at the saphenous bulb (arrow). B. The spermatic-epigastric anastomosis patency can be verified by augmenting the flow in the superficial epigastric vein near the saphenous bulb by compressing the spermatic cord at the scrotal level. The compressions cause marked accelerations in blood flow (arrows).

studijama on nije tražen zbog moguće nelagode i nepristajanja na pretragu.[39] U našoj praksi nikad nismo imali poteškoća sa traženjem i dobivanjem nalaza spermiograma.

3) Kao mjera uspješnosti liječenja varikokele često se navodi postizanje očinstva nakon operacije. Iako je očinstvo najbolji pokazatelj uspjeha operacije, ono je pod utjecajem niza drugih čimbenika i zahtijeva dugo praćenje pa je teško dobiti pouzdane podatke.

4) Iako se smatra da varikokela dovodi do oštećenja funkcije testisa u samo 20% adolescenata i da je kod većine oštećenje reverzibilno operacijom, kod nekih će ipak nastati trajno oštećenje ili azospermija bez poboljšanja nakon operacije, jer studije pokazuju da do poboljšanja spermiograma dolazi u samo 50% odraslih pacijenata s teškom oligozoospermijom nakon operacije.[40,41] Kako nisu poznati čimbenici koji dovode do trajnog oštećenja spermiogeneze, nije moguće izdvojiti pacijente kod kojih će doći do ireverzibilnog oštećenja.

5) Velika većina studija pokazala je poboljšanje spermiograma, kvalitete DNK i porast volumena testisa nakon varikokelektomije, a manji volumen testisa je prediktor subfertiliteta.[8–10] Sâm nalaz spermiograma ne mora biti adekvatan pokazatelj fertiliteta, već do smanjenja plodnosti dolazi zbog oštećenja na molekularnoj razini.[17,42]

6) Nakon liječenja varikokele može nastati klinički jasan recidiv, ali i zaostati subklinički refluks koji i dalje oštećuje testis.[43] Zbog toga je izlječenje varikokele nužno utvrditi kontrolnim dopplerskim pregledom.

7) Kao i u svim studijama koje istražuju kirurške metode liječenja, rezultati ovise o kirurškoj tehnici i o definiciji ishoda. Velik raspon učestalosti komplikacija i recidiva može upućivati na tehničku pogrešku prilikom izvođenja operacije (u slučaju većeg broja komplikacija/recidiva) ili pristrano postoperativno praćenje i definiranje komplikacija/recidiva (u slučaju malog broja komplikacija/recidiva). Takva pristranost uvijek postoji kada autori preferiraju jednu metodu koju koriste i nastoje je, svjesno ili podsvjesno, prikazati boljom od drugih metoda. U slučaju liječenja varikokele, autori se danas uglavnom dijele na one koji preferiraju laparoskopsku metodu i one koji preferiraju mikrokiruršku metodu.

Do sada su provedene dvije prospektivne studije koje su pratile utjecaj liječenja varikokele u adolescentnoj dobi na očinstvo, a rezultati su bili oprečni. U studiji iz Belgije[44] praćeno je više od 600 dječaka kojima je zbog jednostrane hipotrofije testisa ponuđeno kirurško liječenje. Nešto više od polovice odabralo je operaciju, dok su ostali praćeni. Postotak dječaka koji su kasnije postali očevi bio je 79% u operiranoj skupini, a 85% u neoperiranoj skupini, bez statistički značajne razlike, no ova studija je imala više metodoloških nedostataka. Jedini kriterij za operaciju bila je volumna razlika od 2 ml mjerena orhidometrom prilikom prvog pregleda, što predstavlja najširi kriterij za hipotrofiju testisa pa je vjerojatno visok postotak dječaka operiran bez prave indikacije. Osim toga, to može objasniti i visok postotak očinstva u neoperiranoj skupini. Drugo, samo 50% pacijenata je odgovorilo na završnu anketu, a od njih je manje od 50% pokušavalo začeti dijete. Konačno, svi dječaci su operirani tehni-

kom antegeradne sklerozacije koja uključuje kirurško prepariranje testikularnih vena kroz skrotalni pristup i potom sklerozaciju pod kontrolom rendgena. Ta metoda spada u metode s višim postotkom neuspjeha, no učestalost recidiva nije objavljena u studiji. Zaključak studije je bio da liječenje varikokele u adolescentnoj dobi nema učinka na kasniju učestalost očinstva, što je pogrešno, jer se takav zaključak iz navedenih rezultata ne može izvući. Naime, u ovoj je studiji prisutna tipična greška u zaključivanju na temelju negativnih rezultata, a to je miješanje dokazane neučinkovitosti i nedokazane učinkovitosti. Dokazati neučinkovitost je teško, posebice kod postupaka koji imaju veliki potreban broj pacijenata za učinak (engl. NNT – *number neaded to treat*), dok nedokazana učinkovitost može biti posljedica mnogih čimbenika, najčešće malog uzorka i neprikladnog odabira pacijenata. U studiji Bogaerta i sur., dakle, radi se o nedokazanoj učinkovitosti, a ne dokazanoj neučinkovitosti kako je navedeno u naslovu i zaključku. U studiji iz Turske[45] praćeno je 400 dječaka i adolescenata s varikokelom kod kojih je bila postavljena indikacija za kirurško liječenje zbog jednostrane ili obostrane hipotrofije testisa ili poremećenog spermiograma. Dvije trećine dječaka liječene su mikrokirurškom operacijom, a trećina je praćena bez liječenja. Postotak dječaka koji su kasnije pokušavali postati očevi i uspjeli bio je 77% u operiranoj skupini, što je bilo statistički značajno više nego 48% u neoperiranoj skupini.

Ograničenje ove studije jest to što je praćenje kod nekih pacijenata bilo kraće (šest mjeseci), no cilj ove analize bio je prikazati inicijalno iskustvo nakon uvođenja nove tehnike, a daljnje praćenje će se nastaviti kako bi se utvrdili mogući kasni recidivi i nadoknadni rast testisa. Osim toga, kraće su praćeni uglavnom oni pacijenti koji su operirani zbog simptoma ili poremećaja spermiograma, a poboljšanje kojih se vidi unutar 3 – 6 mjeseci nakon operacije.[46] Dodatno ograničenje predstavlja nedostatak kontrolne skupine, što se može ispraviti provođenjem randomizirane kontrolirane studije.

Zaključak

Mikrokirurška varikokelektomija je metoda koja je sigurna za pacijente i ima visoku uspješnost praćenu malim brojem komplikacija. Ukoliko je pampiniformni pleksus čvrsto prirastao uz arteriju te je prikazivanje arterije dugotrajno i otežano, pampiniformni pleksus se može drenirati oblikovanjem mikrokirurške venske premosnice s površnom ili dubokom donjom epigastričnom venom kroz isti kožni rez, kako bi se spriječio rizik recidiva.

Zahvala

Zahvaljujemo na suradnji svim liječnicima školske medicine, obiteljske medicine i pedijatrima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti koji su upućivanjem pacijenata omogućili uvođenje ove metode.

INFORMACIJA 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: DP, AA, TL

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: DP, SĆ, IS, MP, IJ, TV, AD, IJ, DŠŠ

Pisanje prve verzije rada: DP, TV, AD, IJ, DŠŠ

Kritička revizija: DP, SĆ, IS, MP, AA, TL

LITERATURA

1. *Luetić T, Antabak A, Ćavar S, Bogović M, Sršen Medančić S, Zah Bogović T i sur.* Liječenje varikokele u dječjoj dobi. Paediatr Croat. 2015;59(Supl 1):128–31.
2. *Coolsaet BL.* The varicocele syndrome: venography determining the optimal level for surgical management. J Urol. 1980; 124:833–9.
3. *EAU/ESPU guidelines on pediatric urology in EAU guidelines.* EAU Annual Congress Milan 2021. Dostupno na: https: //uroweb.org/guideline/paediatric-urology/. Pristupljeno: 2. 1. 2022.
4. *Puleo S, Trombatore G, Lombardo R, Greco L, Rodolico M, Di Cataldo A.* Microsurgery and varicocele: state of the art. Microsurgery. 1998;18:479–81.
5. *Jarow JP, Coburn M, Sigman M.* Incidence of varicoceles in men with primary and secondary infertility. Urology. 1996; 47:73–6.
6. *Kimura M, Nagao K.* Role of varicocele repair for male infertility in the era of assisted reproductive technologies. Reprod Med Biol. 2014;13:185–92.
7. *Jarow JP.* Effects of varicocele on male fertility. Hum Reprod Update 2001;7:59–64.
8. *Diamond DA, Zurakowski D, Bauer SB, Borer JG, Peters CA, Cilento BG Jr i sur.* Relationship of varicocele grade and testicular hypotrophy to semen parameters in adolescents. J Urol. 2007;178:1584–8.
9. *Kurtz MP, Zurakowski D, Rosoklija I, Bauer SB, Borer JG, Johnson KL i sur.* Semen parameters in adolescents with varicocele: association with testis volume differential and total testis volume. J Urol. 2015;193:1843–7.
10. *Boeri L, Capogrosso P, Ventimiglia E, Cazzaniga W, Pozzi E, Belladelli F i sur.* Testicular volume in infertile versus fertile white-European men: a case-control investigation in the real-life setting. Asian J Androl. 2021;23:501–9.
11. *Glassberg KI.* My indications for treatment of the adolescent varicocele (and why?). Transl Androl Urol. 2014;3:402–12.
12. *Chen JJ, Ahn HJ, Junewick J, Posey ZQ, Rambhatla A, Steinhardt GF.* Is the comparison of a left varicocele testis to its contralateral normal testis sufficient in determining its well-being? Urology. 2011;78:1167–72.

13. *Cannarella R, Calogero AE, Condorelli RA, Giacone F, Aversa A, La Vignera S.* Management and Treatment of Varicocele in Children and Adolescents: An Endocrinologic Perspective. J Clin Med. 2019;8:1410.
14. *Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K, Salonia A i sur.* Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. Eur Urol. 2011;60:796–808.
15. *Zini A, Blumenfeld A, Libman J, Willis J.* Beneficial effect of microsurgical varicocelectomy on human sperm DNA integrity. Hum Reprod. 2005;20(4):1018–21.
16. *Smit M, Romijn JC, Wildhagen MF, Veldhoven JL, Weber RF, Dohle GR.* Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicocelectomy is associated with increased pregnancy rate. J Urol. 2013;189:S146–50.
17. *Smith R, Kaune H, Parodi D, Madariaga M, Rios R, Morales I, Castro A.* Increased sperm DNA damage in patients with varicocele: relationship with seminal oxidative stress. Hum Reprod. 2006;21:986–93.
18. *Hayden RP, Tanrikut C.* Testosterone and Varicocele. Urol Clin North Am. 2016;43:223–32.
19. *Alkaram A, McCullough A.* Varicocele and its effect on testosterone: implications for the adolescent. Transl Androl Urol. 2014;3:413–7.
20. *Belgrano E, Puppo P, Quattrini S, Trombetta C, Pittaluga P.* Microsurgical spermaticoepigastric anastomosis for treatment of varicocele. Microsurgery. 1984;5:44–9.
21. *Camoglio FS, Cervellione RM, Bruno C, Dipaola G, Chironi C, Corroppolo M i sur.* Microsurgical spermatico-epigastric venous anastomosis in the treatment of varicocele in children: assessment of long-term patency. Eur J Pediatr Surg. 2003; 13:256–9.
22. *Luque Mialdea R, Sanabia J, Martin Crespo R, Cerda J, Aguilar F, Arrojo F.* Microsurgical treatment of varicocele in adolescents. Eur J Pediatr Surg. 1995;5:101–3.
23. *Lima M, Dòmini M, Libri M.* The varicocele in pediatric age: 207 cases treated with microsurgical technique. Eur J Pediatr Surg. 1997;7:30–3.
24. *Flati G, Talarico C, Flati D, La Pinta M, Porowska B, Proposito D i sur.* Long-term results of microsurgical drainage for idiopathic varicocele. Int Urol Nephrol. 1997;29:63–9.
25. *Fox U, Romagnoli G, Colombo F.* The microsurgical drainage of the varicocele. Fertil Steril. 1984;41:475–8.
26. *Flati G, Porowska B, Flati D, Carboni M.* Microsurgical treatment of varicocele: selecting most appropriate shunt. Urology. 1990;35:121–6.
27. *Flati G, Porowska B, Flati D, Veltri S, Sportelli G, Carboni M.* Improvement in the fertility rate after placement of microsurgical shunts in men with recurrent varicocele. Fertil Steril. 2004;82:1527–31.
28. *Marmar JL, DeBenedictis TJ, Praiss D.* The management of varicoceles by microdissection of the spermatic cord at the external inguinal ring. Fertil Steril. 1985;43:583–8.
29. *Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP, Dwosh J, Gnecco C.* Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. J Urol. 1992; 148:1808–11.
30. *Baazeem A, Zini A.* Surgery Illustrated – Surgical Atlas Microsurgical varicocelectomy. BJU Int. 2009;104:420–7.
31. *Persad E, O'Loughlin CA, Kaur S, Wagner G, Matyas N, Hassler-Di Fratta MR i sur.* Surgical or radiological treatment for varicoceles in subfertile men. Cochrane Database Syst Rev. 2021;4:CD000479.
32. *Mirilas P, Mentessidou A.* Microsurgical subinguinal varicocelectomy in children, adolescents, and adults: surgical anatomy and anatomically justified technique. J Androl. 2012; 33:338–49.
33. *Lurvey R, Durbin-Johnson B, Kurzrock EA.* Adolescent varicocele: A large multicenter analysis of complications and recurrence in academic programs. J Pediatr Urol. 2015;11:186. e1–6.
34. *Boscolo-Berto R, Macchi V, Porzionato A, Morra A, Vezzaro R, Loukas M i sur.* Ischemic colitis following left antegrade sclerotherapy for idiopathic varicocele. Clin Anat. 2018;31: 774–81.
35. *Vicini P, Di Pierro GB, Grande P, Voria G, Antonini G, De Marco F i sur.* Large bowel infarct following antegrade scrotal sclerotherapy for varicocele: A case report. Can Urol Assoc J. 2014;8:E641–3.
36. *Rossi M, Jacobs D, Wespes E, Roumeguère T, Raynal P.* Spinal Cord Injury Following Antegrade Scrotal Sclerotherapy for Varcicocele: A Case Report. Urol Int. 2018;101:478–80.
37. *Sakamoto H, Saito K, Ogawa Y, Yoshida H.* Testicular volume measurements using Prader orchidometer versus ultrasonography in patients with infertility. Urology. 2007;69:158–62.
38. *Diamond DA, Paltiel HJ, DiCanzio J, Zurakowski D, Bauer SB, Atala A i sur.* Comparative assessment of pediatric testicular volume: orchidometer versus ultrasound. J Urol. 2000;164: 1111–4.
39. *Fine RG, Gitlin J, Reda EF, Palmer LS.* Barriers to use of semen analysis in the adolescent with a varicocele: Survey of patient, parental, and practitioner attitudes. J Pediatr Urol. 2016;12: 41.e1–6.
40. *Enatsu N, Yamaguchi K, Chiba K, Miyake H, Fujisawa M.* Clinical outcome of microsurgical varicocelectomy in infertile men with severe oligozoospermia. Urology. 2014;83: 1071–4.
41. *Masterson TA, Greer AB, Ramasamy R.* Time to improvement in semen parameters after microsurgical varicocelectomy in men with severe oligospermia. Can Urol Assoc J. 2019;13: E66–E69.
42. *Morini D, Spaggiari G, Daolio J, Melli B, Nicoli A, De Feo G i sur.* Improvement of sperm morphology after surgical varicocele repair. Andrology. 2021;9:1176–84.
43. *D'Andrea S, Barbonetti A, Castellini C, Nolletti L, Martorella A, Minaldi E i sur.* Left spermatic vein reflux after varicocele repair predicts pregnancies and live births in subfertile couples. J Endocrinol Invest. 2019;42:1215–21.
44. *Bogaert G, Orye C, De Win G.* Pubertal screening and treatment for varicocele do not improve chance of paternity as adult. J Urol. 2013;189:2298–303.
45. *Çayan S, Şahin S, Akbay E.* Paternity Rates and Time to Conception in Adolescents with Varicocele Undergoing Microsurgical Varicocele Repair vs Observation Only: A Single Institution Experience with 408 Patients. J Urol. 2017;198: 195–201.
46. *Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Society for Male Reproduction and Urology.* Report on varicocele and infertility: a committee opinion. Fertil Steril. 2014;102:1556–60.

Liječ Vjesn 2023;145:27–31
https://doi.org/10.26800/LV-145-1-2-4

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Mijelodisplastični sindromi i autoimunosni fenomeni – prikaz bolesnika i pregled literature

Myelodysplastic syndromes and autoimmune phenomena – case report and literature overview

Ana Zelić Kerep[1]✉, Ana Kotris[2], Marino Narančić[3], Inga Mandac Smoljanović[4]

[1] Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Klinički bolnički centar Osijek
[3] Odjel za hematologiju, Služba za interne bolesti, Opća bolnica Zadar
[4] Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur, Zagreb

Deskriptori
MIJELODISPLASTIČNI SINDROMI – dijagnoza, komplikacije, patologija; AUTOIMUNOSNE BOLESTI – dijagnoza, komplikacije, patologija; KOLAGENOZE – dijagnoza, komplikacije, patologija; UPALA – patologija

SAŽETAK. Mijelodisplastični sindromi heterogena su skupina poremećaja hematopoeze karakterizirana displazijom jedne ili više linija hematopoeze u koštanoj srži, te inefektivnom hematopoezom i citopenijama u perifernoj krvi. Većinom se javljaju u pacijenata starije životne dobi i nose rizik za transformaciju u akutnu mijeloičnu leukemiju. Temelj tradicionalnog shvaćanja patogeneze ovog poremećaja jesu stečene genetske abnormalnosti krvotvorne matične stanice, uslijed starenja ili određenih noksi. Međutim, sve više kliničkih opservacija i imunoloških studija mijelodisplastične sindrome povezuje i s kroničnom upalom. Prikazujemo bolesnicu u dobi od 57 godina, kod koje je inicijalno postavljena dijagnoza autoimunosne bolesti, nedeterminirane kolagenoze, koja je liječena od strane nadležnog imunologa/reumatologa. Postupno se u laboratorijskim nalazima uočava pancitopenija te se hematološkom obradom postavlja dijagnoza mijelodisplastičnog sindroma s viškom blasta tipa 1, visokog rizika po IPSS-u (engl. kratica za *International prognostic scoring system*). Tijek liječenja ove bolesnice kompliciran je mnogobrojnim infektivnim komplikacijama, što govori u prilog poremećene funkcije imunosnog sustava, čak i prije same pojave autoimunosnih fenomena i mijelodisplazije. Epidemiološke studije pokazuju veću incidenciju autoimunosnih fenomena i bolesti u populaciji bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom, u čak 10 – 20% bolesnika. Također pojava autoimunosnih manifestacija može prethoditi dijagnozi mijelodisplastičnog sindroma, i obratno. Pretkliničke studije nam daju uvid u podležeće imunološke patofiziološke mehanizme, pokazujući prisutnost imunosne deregulacije u ovim dvjema, naizgled vrlo različitim, skupinama bolesti. S obzirom na sve više podataka na kliničkoj i pretkliničkoj razini o povezanosti mijelodisplastičnih sindroma i autoimunosnih poremećaja, svakako je potrebno uzeti u obzir mogućnost istovremene pojave obiju bolesti, radi praćenja i liječenja bolesnika.

Descriptors
MYELODYSPLASTIC SYNDROMES – complications, diagnosis, pathology; AUTOIMMUNE DISEASES – complications, diagnosis, pathology; COLLAGEN DISEASES – complications, diagnosis, pathology; INFLAMMATION –pathology

SUMMARY. Myelodysplastic syndromes are a heterogeneous group of hematopoiesis disorders, characterized by dysplastic changes in one or more hematopoietic lineages, ineffective hematopoiesis, and peripheral blood cytopenias. They occur mostly in elderly patients and carry a significant risk of acute myeloid leukemia transformation. Acquired genetic abnormalities are the foundation of traditional pathogenesis understanding, however, a growing body of evidence links myelodysplastic syndromes to chronic inflammation. Here we present a case of a female patient with autoimmune phenomena and myelodysplasia, as well as a literature overview corroborating the inflammatory pathogenesis of myelodysplastic syndromes. We present a case of a 57-year-old female patient, initially diagnosed with an autoimmune disease, undifferentiated connective tissue disease, continuously assessed and treated by a clinical immunologist-rheumatologist. Peripheral blood cytopenias occurred and worsened gradually, leading to the diagnosis of myelodysplastic syndrome with excess blasts, type 1, high-risk disease. The disease course of this patient was complicated by numerous infectious complications, occurring even before autoimmune phenomena and myelodysplasia. Epidemiological studies show a greater incidence of autoimmune phenomena and diseases in the population of patients with diagnosed myelodysplastic syndromes, even up to 10–20%. Also, the occurrence of autoimmune manifestations can precede myelodysplastic syndromes diagnosis, and vice-versa. Preclinical studies give insight into underlying immunological pathophysiological mechanisms, implying the presence of immune dysregulation in these two, seemingly very different, disease groups. Given the growing body of clinical and preclinical data on the association of myelodysplastic syndromes and autoimmune phenomena, it is necessary to consider the possibility of a joint occurrence in everyday clinical practice, which can have significant implications for patient management and new therapeutic options development.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Ana Zelić Kerep, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-9186-2586, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: azelic987@gmail.com

Primljeno 19. travnja 2022., prihvaćeno 19. listopada 2022.

Mijelodisplastične sindrome (MDS) karakterizira neučinkovita hematopoeza s displazijom u jednoj ili više staničnih linija, citopenijama periferne krvi i povećanim rizikom za transformaciju u akutnu leukemiju.[1,2] Epidemiološki je utvrđena povezanost MDS-a i autoimunosnih bolesti[3–5], a prema dosadašnjim istraživanjima, kod 10 – 20% pacijenata s MDS-om utvrđena je autoimunosna bolest[6–8]. Podjela autoimunosnih bolesti koje se javljaju u MDS-u prema nekim autorima svrstava imunosne manifestacije u pet grupa: akutni sistemski vaskulitis, izolirani autoimunosni fenomeni, klasične bolesti veziva, imunosno posredovane hematološke abnormalnosti i asimptomatske serološke imunosne abnormalnosti.[9] Uz MDS poznata je istovremena pojava hipotireoze, imunosne trombocitopenije (ITP), reumatoidnog artritisa i psorijaze.[10]

Prikazujemo bolesnicu s postavljenom dijagnozom nedeterminirane bolesti vezivnog tkiva i potom visokorizičnoga mijelodisplastičnog sindroma, čije se liječenje kompliciralo brojnim infekcijama.

Prikaz bolesnice

Bolesnica u dobi od 57 godina inicijalno se prezentirala nedeterminiranom bolešću vezivnog tkiva, sklonošću infekcijama i hipogamaglobulinemijom. Od hematoloških fenomena javila se trombocitopenija, a nakon učinjene hematološke obrade postavljena je dijagnoza mijelodisplastičnog sindroma s viškom blasta 1, visokog rizika po IPSS-u. Prije pojave artralgija i reumatološke obrade bolesnica je imala rekurentne cistitise, zbog čega je često uzimala antibiotsku terapiju, te je uslijed liječenja cistitisa cefuroksimom razvila pseudomembranozni kolitis (2001. godine). Godine 2013. zbog artralgija je obrađena od strane imunologa – reumatologa (pitanje Reiterovog sindroma zbog pojave artralgija istovremeno s urinarnim infekcijama). Iste godine dolazi do razvoja učestalih respiratornih infekcija uz potpuno urednu pulmološku obradu. Tijekom 2014. godine dolazi do epizoda oticanja obraza i jezika te Raynaudovog fenomena, ali je obradom isključen hereditarni angioedem. Imunološkom obradom verificiraju se pozitivna antinuklearna antitijela (ANA) te se pod dijagnozom nedeterminirane kolagenoze uvodi u terapiju prednizon, uz titraciju doze ovisno o tegobama i prema preporuci reumatologa. Bolesnica ima česte respiratorne infekcije, infekcije mokraćnog sustava i enterokolitise uz tešku hipogamaglobulinemiju, zbog čega je započeta supstitucija intravenskim gamaglobulinima.

U rujnu 2020. godine dolazi do razvoja trombocitopenije (trombociti $58x10^9$/L, hemoglobin 128 g/L, ukupni leukociti $8,0x10^9$/L). Učinjenom obradom (citologija koštane srži; MSCT vrata, toraksa, abdomena i zdjelice; imunohematološko ispitivanje eritrocita i trombocita, virusološka obrada) nije nađeno patološkog supstrata. Zaključeno je da se vjerojatno radi o ITP-u u podlozi ranije autoimunosne bolesti, koji za sada ne zahtjeva liječenje. Početkom 2021. godine dolazi do blage neutropenije i anemije (ukupni leukociti $2,7x10^9$/L, apsolutni broj neutrofila $1,35x10^9$/L), uz perzistirajuću trombocitopeniju, bez poremećaja u biokemijskom laboratorijskom nalazu.

Potom je učinjena sternalna punkcija, prema citološkom nalazu prisutni su znakovi displazije uz 8% blasta i 10% ring sideroblasta. Imunofenotipski se nađe 5,5% aberantnih mijeloblasta, a citogenetski prema FISH-u delecija 20q11.2. prisutna je u 91% interfaznih jezgara.

Postavljena je dijagnoza MDS s viškom blasta tip 1, IPSS 4. Odlučeno je na hematološkom konziliju da se kod bolesnice provede *up-front* alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica od nesrodnoga podudarnog davatelja. Iako je predtransplantacijska obrada bila bez kontraindikacija za alogeničnu transplantaciju, zbog razvoja infektivnih respiratornih komplikacija je odgođena (mikoza pluća – *Aspergilus fumigatus*). Od strane pulmologa postavljena je sumnja i na tuberkulozu pluća. U prosincu 2021. godine nema znakova progresije MDS-a, ali je hospitalizirana zbog ulkusa petog prsta lijevog stopala uslijed infekcije *Pseudomonas aeruginosa*, koji je u toj hospitalizaciji amputiran. Također je tada potvrđena ponovna mikoza pluća (*Aspergillus fumigatus* i *Candida albicans*), uz suspektan citomegalovirusni pneumonitis, za što je primala specifičnu antimikrobnu terapiju. Nakon smirivanja parametara upale, počinje liječenje 5-azacitidinom. Do sada je primila dva ciklusa liječenja, i dalje je ovisna o transfuzijama trombocita, anemična i leukopenična, uz hipogamaglobulinemiju i pod terapijom glukokortikoidima. Bolesnica je i dalje pod redovitim kontrolama hematologa i reumatologa.

Rasprava i pregled literature

Opisano je u literaturi (tablica 1) da neutrofilična dermatoza može prethoditi postavljanju dijagnoze podležeće hematološke bolesti.[11] Vaskulitične manifestacije predominiraju i u pravilu dobro regrediraju na terapiju glukokortikoidima.[12] Može se pojaviti akutni vaskulitični sindrom s multisistemskim zahvaćanjem, pleuralnim i perikardnim izljevima, plućnim infiltratima i krvarenjem iz gastrointestinalnog trakta te febrilitetom, izrazito loše prognoze neovisno o pridruženom MDS-u.[13] U studiji učinjenoj na 1408 pacijenata s MDS-om prisutnost autoimunosne bolesti bila je neovisan čimbenik za bolje cjelokupno preživljenje te manje transformacija u akutne leukemije,[10,14] dok rezultati drugih studija ukazuju da je pojava autoimunosnih bolesti povezana s lošijom prognozom, posebno u onih s MDS-om niskog rizika.[15] Dostupni podatci pokazuju da se autoimunosne bolesti češće javljaju kod mlađih pacijentica s višim

Tablica 1. Popis najvažnijih studija o povezanosti autoimunosnih fenomena i mijelodisplastičnih sindroma
Table 1. List of the most important studies on autoimmune phenomena and myelodysplastic syndromes

Autori / Authors	Godina objave / Year of publishing	Vrsta istraživanja / Type of research	Broj bolesnika / Number of patients	Rezultati / Results
Anderson LA i sur. / et al.[4]	2009.	Populacijska retrospektivna „*case control*" studija / Population retrospective case-control study	2471	• AB su povezane povećanim rizikom od MDS-a / AD are associated with an increased MDS risk • 23% bolesnika s MDS-om imalo je AB / 23% of MDS patients had AD • Najčešće AB povezane s MDS-om: reumatoidni artritis (OR 1,52) i perniciozna anemija (OR 2,38) / Most common AD associated with MDS: rheumatoid arthritis (OR 1.52) and pernicious anemia (OR 2.38)
Mekinian A i sur. / et al.[6]	2016.	Multicentrična retrospektivna „*case control*" studija / Multicentric retrospective case-control study	788	• Najčešća AB: sistemni vaskulitis (32%) / Most common AD: systemic vasculitis (32%) • AB povezana sa mlađom dobi i višim R-IPSS / AD associated with younger age and higher R-IPSS • Bez razlike u preživljenju između 2 grupe / No difference in survival between 2 groups
Giannouli S i sur. / et al.[7]	2004.	Četverogodišnja prospektivna kohortna studija / 4-year prospective cohort study	70	• Nema razlike u broju blasta, R-IPSS skoru, stopi transformacije u akutnu leukemiju, povoljnoj citogenetici niti preživljenju između dvije grupe / No observed difference in blast number, R-IPSS, transformation rate, favorable cytogenetics or survival between 2 groups
Komrokji RS i sur. / et al.[10]	2016.	Multicentrična retrospektivna „*case control*" studija / Multicentric retrospective case-control study	1408	• 28% bolesnika s MDS-om imalo je AB / 28% od MDS patients had AD • Najčešća AB: hipotireoza (44%) / Most common AD: hypothyroidism (44%) • AB se češće javljaju u žena, u onih s MDS RA i RCMD-om; povezane su s manjom ovisnošću o transfuzijama / AD more common in women with MDS RA and RCMD, associated with less transfusion dependence • Bolje preživljenje u bolesnika s AB / Better survival of patients with AD • Manje transformacija u AML kod bolesnika s AB / Less AML transformations in patients with AD
Seguier J i sur. / et al.[14]	2019.	Monocentrična retrospektivna „*case control*" studija / Monocentric retrospective case-control study	801	• 11% bolesnika s MDS-om imalo je AB / 11% of patients with MDS had AD • Najčešća AB: poliartritis (25%) / Most common AD: polyarthritis (25%) • Bolje preživljenje u bolesnika s AB kod MDS-a niskog rizika / Better survival in patients with AD and low-risk MDS • Lošije preživljenje ukoliko AB prethodi pojavi MDS-a / Worse survival if AD evolves before MDS
Montoro J i sur. / et al.[15]	2018.	Monocentrična retrospektivna „*case control*" studija / Monocentric retrospective case-control study	142	• 27,5% bolesnika s MDS-om imalo je kliničku AB / 27.5% of patients with MDS had a clinically overt AD • Najčešća AB: hipotireoza (26,2%) / Most common AD: hypothyroidism (26.6%) • Lošije preživljenje kod bolesnika s AB, posebno kod onih s MDS-om niskog rizika / Worse survival in patients with AD, especially in low-risk MDS • AB su povezane sa ženskim spolom, izraženijom anemijom i višim R-IPSS-om / AD associated with female sex, worse anemia and higher R-IPSS

Kratice: AB – autoimunosna bolest, MDS – mijelodisplastični sindrom, OR – *odds ratio*, R-IPSS – revidirani internacionalni prognostički skoring sustav, RA – refraktorna anemija, RCMD – refraktorna citopenija s multilinijskom displazijom

IPSS-R-om.[15] Podtipovi MDS-a češće povezani s autoimunosnim poremećajima jesu MDS s displazijom jedne linije i MDS s ekscesom blasta.[16]

Ako je autoimunosnu manifestaciju pridruženu MDS-u prema kliničkoj procjeni potrebno liječiti, intenzivna imunosupresivna terapija glukokortikoidima

pokazala se učinkovitom (1–2 mg/kg/dnevno prednizona).[17] Koriste se i nesteroidni imunosupresivni lijekovi (npr. azatioprin i ciklofosfamid), no češće u kontekstu pokušaja *steroid sparinga*. Što se tiče hematološkog odgovora samog MDS-a, rezultati studija su kontradiktorni, prema nekim studijama[18] imunosupresivno liječenje poboljšava i sam MDS (poboljšanje citopenije, smanjena potreba za transfuzijama, citogenetski odgovor), dok prema drugim studijama takvog učinka nema.[7]

Deregulacija imunosnog sustava zajednička je u autoimunosnim bolestima i MDS-u, što može objasniti njihovu čestu pridruženost.[10,19] Na to ukazuju česte pojave autoimunosnih fenomena prije postavljanja dijagnoze MDS-a.[12] U MDS-u niskog rizika dominira učinak citotoksičnih limfocita na stanice hematopoeze, a kod visokorizičnoga bijeg maligno promijenjenih stanica od nadzora imunosnog sustava.[19] Kod visokorizičnih pacijenata radi se o povećanom broju regulatornih limfocita T[20], što je povezano s lošijom prognozom, a poremećena funkcija NK-stanica doprinosi bijegu malignog klona imunosnom nadzoru.[21] Opažena je i poremećena diferencijacija limfocita B, što je u skladu s visokim postotkom pacijenata s MDS-om koji stvaraju autoantitijela.[22] Uočena je povećana koncentracija proupalnih citokina, kao što su TNF-α, IFN-γ, IL-6 i IL-8.[23,24]

Na opisane imunosne abnormalnosti djelomično se može utjecati hipometilirajućim agensima, koji smanjuju broj regulatornih limfocita T i pojačavaju tumorsupresorski efekt NK-stanica.[25,26] U nekim studijama zabilježen je povoljan klinički odgovor autoimune bolesti tijekom liječenja azacitidinom.[14] S druge strane, kod nekih autoimunosnih bolesti povezanih s MDS-om deplecija limfocita B rituksimabom može imati značajan klinički učinak.[27] Uz navedeno, prema nekim autorima postignut je značajan hematološki odgovor liječenjem antitimocitnim imunoglobulinom i ciklosporinom u mladih pacijenata s hipoplastičnom koštanom srži, trisomijom kromosoma 8 i prisutnim HLADR15.[28] Liječenje alemtuzumabom je isto tako kod nekih pacijenata s MDS-om rezultiralo dugotrajnim i održanim hematološkim odgovorima.[29] Dakle, moguće je da autoimunosna bolest povoljno odgovori na terapiju specifičnu za MDS, ali i obrnuto.[30]

Zaključak

Kod prikazane bolesnice radilo se o autoimunosnim manfestacijama i deregulaciji imunosnog sustava i prije postavljanja dijagnoze mijelodisplastičnog sindroma. Također, treba istaknuti da klinička prezentacija autoimunosne bolesti u ove bolesnice nije u skladu s onime što literatura navodi kao najčešće fenomene, a to su vaskulitični sindromi. Nadalje, postavlja se pitanje je li kontinuirana dugogodišnja terapija glukokortikoidom na neki način „maskirala" imunosno zbivanje u koštanoj srži i dovela do kasnije dijagnoze mijelodisplastičnog sindroma, što otvara brojna druga pitanja za prospektivna istraživanja i buduće smjernice. Prognoza liječenja autoimunosne bolesti u kontekstu MDS-a nije sasvim razjašnjena, na što utječe svakako biološka i klinička heterogenost i jedne i druge skupine bolesti, te za sada nemamo jasne smjernice o tome kako započeti liječenje i kako će terapija utjecati na obje bolesti. S obzirom na to da je kvaliteta dokaza malog broja, većinom retrospektivnih studija ograničena, potrebna su prospektivna istraživanja temeljena na novim spoznajama o patofiziološkoj povezanosti s autoimunosnim fenomenima.

INFORMACIJA 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: AZK, IMS MN

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: AZK, MN

Pisanje prve verzije rada: AZK, AK

Kritička revizija: AZK, IMS

LITERATURA

1. *Adès L, Itzykson R, Fenaux P.* Myelodysplastic syndromes. Lancet. 2014;383(9936):2239–52.
2. *Tefferi A, Vardiman JW.* Myelodysplastic syndromes. N Engl J Med. 2009;361(19):1872–85.
3. *Dalamaga M, Petridou E, Cook FE, Trichopoulos D.* Risk factors for myelodysplastic syndromes: a case-control study in Greece. Cancer Causes Control. 2002;13(7):603–8.
4. *Anderson LA, Pfeiffer RM, Landgren O, Gadalla S, Berndt SI, Engels EA.* Risks of myeloid malignancies in patients with autoimmune conditions. Br J Cancer. 2009;100(5):822–8.
5. *Kristinsson SY, Björkholm M, Hultcrantz M, Derolf ÅR, Landgren O, Goldin LR.* Chronic Immune Stimulation Might Act As a Trigger for the Development of Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndromes. J Clin Oncol. 2011;29(21):2897.
6. *Mekinian A, Grignano E, Braun T, Decaux O, Liozon E, Costedoat-Chalumeau N i sur.* Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study. Rheumatology. 2016;55(2): 291–300.
7. *Giannouli S, Voulgarelis M, Zintzaras E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM.* Autoimmune phenomena in myelodysplastic syndromes: a 4-yr prospective study. Rheumatology. 2004;43 (5):626–32.
8. *Jachiet V, Fenaux P, Sevoyan A, Hakobyan Y, Ades L, Fain O i sur.* Inflammatory and Immune Disorders Associated with Myelodysplastic Syndromes. Hemato. 2021;2(2):329–46.

9. *Saif MW, Hopkins JL, Gore SD.* Autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2002;43(11):2083–92.
10. *Komrokji RS, Kulasekararaj A, Al Ali NH, Kordasti S, Bart-Smith E, Craig BM i sur.* Autoimmune diseases and myelodysplastic syndromes. Am J Hematol. 2016;91(5):E280–3.
11. *Morioka N, Otsuka F, Nogita T, Igisu K, Urabe A, Ishibashi Y.* Neutrophilic dermatosis with myelodysplastic syndrome: nuclear segmentation anomalies of neutrophils in the skin lesion and in peripheral blood. J Am Acad Dermatol. 1990; 23(2 Pt 1):247–9.
12. *Giannouli S, Voulgarelis M.* A comprehensive review of myelodysplastic syndrome patients with autoimmune diseases. Expert Rev Clin Immunol. 2014;10(12):1679–88.
13. *Incalzi RA, Arena V, Capelli A, Gambassi G.* Isolated PACNS-like presentation of a systemic vasculitis complicating a myelodysplastic syndrome. J Intern Med. 2004 Jun;255(6): 674–9.
14. *Seguier J, Gelsi-Boyer V, Ebbo M, Hamidou Z, Charbonnier A, Bernit E i sur.* Autoimmune diseases in myelodysplastic syndrome favors patients survival: A case control study and literature review. Autoimmun Rev. 2019;18(1):36–42.
15. *Montoro J, Gallur L, Merchán B, Molero A, Roldán E, Martínez-Valle F i sur.* Autoimmune disorders are common in myelodysplastic syndrome patients and confer an adverse impact on outcomes. Ann Hematol. 2018 Aug 1;97(8):1349–56.
16. *Grignano E, Jachiet V, Fenaux P, Ades L, Fain O, Mekinian A.* Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes. Ann Hematol. 2018;(11):2015–23.
17. *Enright H, Jacob HS, Vercellotti G, Howe R, Belzer M, Miller W.* Paraneoplastic autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes: response to immunosuppressive therapy. Br J Haematol. 1995;91(2):403–8.
18. *George SW, Newman ED.* Seronegative inflammatory arthritis in the myelodysplastic syndromes. Semin Arthritis Rheum. 1992;21(6):345–54.
19. *Wang C, Yang Y, Gao S, Chen J, Yu J, Zhang H i sur.* Immune dysregulation in myelodysplastic syndrome: Clinical features, pathogenesis and therapeutic strategies. Crit Rev Oncol Hematol. 2018;122:123–32.
20. *Kordasti SY, Ingram W, Hayden J, Darling D, Barber L, Afzali B i sur.* CD4+CD25high Foxp3+ regulatory T cells in myelodysplastic syndrome (MDS). Blood. 2007;110(3):847–50.
21. *Hejazi M, Manser AR, Fröbel J, Kündgen A, Zhao X, Schönberg K i sur.* Impaired cytotoxicity associated with defective natural killer cell differentiation in myelodysplastic syndromes. Haematologica. 2015;100(5):643–52.
22. *Sternberg A, Killick S, Littlewood T, Hatton C, Peniket A, Seidl T i sur.* Evidence for reduced B-cell progenitors in early (low-risk) myelodysplastic syndrome. Blood. 2005;106(9):2982–91.
23. *Gañán-Gómez I, Wei Y, Starczynowski DT, Colla S, Yang H, Cabrero-Calvo M i sur.* Deregulation of innate immune and inflammatory signaling in myelodysplastic syndromes. Leukemia. 2015;29(7):1458–69.
24. *Pardanani A, Finke C, Lasho TL, Al-Kali A, Begna KH, Hanson CA i sur.* IPSS-independent prognostic value of plasma CXCL10, IL-7 and IL-6 levels in myelodysplastic syndromes. Leukemia. 2012;26(4):693–9.
25. *Mailloux AW, Sugimori C, Komrokji RS, Yang L, Maciejewski JP, Sekeres MA i sur.* Expansion of effector memory regulatory T cells represents a novel prognostic factor in lower risk myelodysplastic syndrome. J Immunol. 2012;189(6):3198–208.
26. *Sohlberg E, Pfefferle A, Andersson S, Baumann BC, Hellström-Lindberg E, Malmberg KJ.* Imprint of 5-azacytidine on the natural killer cell repertoire during systemic treatment for high-risk myelodysplastic syndrome. Oncotarget. 2015;6(33): 34178–90.
27. *Mekinian A, Dervin G, Lapidus N, Kahn JE, Terriou L, Liozon E i sur.* Biologics in myelodysplastic syndrome-related systemic inflammatory and autoimmune diseases: French multicenter retrospective study of 29 patients. Autoimmun Rev. 2017;16(9):903–10.
28. *Sloand EM, Wu CO, Greenberg P, Young N, Barrett J.* Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. J Clin Oncol. 2008;26(15):2505–11.
29. *Sloand EM, Olnes MJ, Shenoy A, Weinstein B, Boss C, Loeliger K i sur.* Alemtuzumab treatment of intermediate-1 myelodysplasia patients is associated with sustained improvement in blood counts and cytogenetic remissions. J Clin Oncol. 2010; 28(35):5166–73.
30. *Fozza C, La Nasa G, Caocci G.* The Yin and Yang of myelodysplastic syndromes and autoimmunity: The paradox of autoimmune disorders responding to therapies specific for MDS. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Oct 1;142:51–7.

Liječ Vjesn 2023;145:32–42
https://doi.org/10.26800/LV-145-1-2-5

Pregled | Review

Novosti u dijagnostici i liječenju autoimunosne hemolitičke anemije

New insights in diagnostics and treatment of autoimmune haemolytic anaemia

Mirela Raos[1,2,3]✉, Dražen Pulanić[3,4], Sanja Maljković[2], Branka Golubić Ćepulić[1,2,3,5]

[1] Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Zdravstveno veleučilište Zagreb
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[4] Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb
[5] Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Deskriptori
AUTOIMUNOSNA HEMOLITIČKA ANEMIJA – dijagnoza, klasifikacija, liječenje; AUTOANTITIJELA – imunologija, u krvi; ERITROCITI – analiza, imunologija; ANTIGLOBULINSKI TEST – metode; HEMOGLOBIN; IMUNOGLOBULIN E; IMUNOGLOBULIN G; IMUNOGLOBULIN M; KORTIKOSTEROIDI – terapijska uporaba; RITUKSIMAB – terapijska uporaba; TRANSFUZIJA KRVI

SAŽETAK. Autoimunosna hemolitička anemija je rijetka bolest imunosnog sustava koju karakterizira hemoliza vlastitih eritrocita uzrokovana autoprotutijelima i/ili aktiviranim komponentama komplementa. Ovisno o osnovnoj bolesti, autoimunosna hemolitička anemija može biti primarna ili sekundarna, a prema serološkim karakteristikama autoprotutijela dijeli se na toplu, hladnu i miješanu. Dijagnoza bolesti postavlja se na temelju pozitivnog rezultata direktnoga antiglobulinskog testa, anemije i prisutnih laboratorijskih pokazatelja hemolize. U vrlo rijetkim slučajevima mogući su oblici autoimunosnih hemolitičkih anemija s negativnim direktnim antiglobulinskim testom. Uz preciznu imunohematološku dijagnostiku potrebnu za razlikovanje pojedinih vrsta autoimunosnih anemija, za pravilno liječenje nužna je i dijagnostika osnovne bolesti. U liječenju toplih autoimunosnih hemolitičkih anemija najčešće se primjenjuju kortikosteroidi, a u težim slučajevima i rituksimab. Kod hladnih autoimunosnih hemolitičkih anemija važno je utopliti bolesnika i izbjegavanje hladnoće, a medikamentozno liječenje rituksimabom s bendamustinom ili bez njega potrebno je u težim slučajevima. U refraktornim slučajevima paroksizmalne hladne hemoglobinurije uz rituksimab se primjenjuju imunosupresivni lijekovi. Za miješanu autoimunosnu hemolitičku anemiju uz kortikosteroide se preporučuje rano primijeniti rituksimab. U liječenju simptomatske anemije primjenjuje se transfuzijsko liječenje, a za liječenje životno ugroženog bolesnika moguće je primijeniti intravenske imunoglobuline, plazmaferezu, a u rijetkim slučajevima retikulocitopenije i eritropoetin. Novi lijekovi, koji su trenutno u kliničkim istraživanjima, obećavajući su za liječenje teških oblika autoimunosnih hemolitičkih anemija, kao što su komplementom posredovane autoimunosne hemolitičke anemije ili refraktorni oblici hladnih autoimunosnih hemolitičkih anemija. Za praćenje terapijskog učinka autoimunosnih hemolitičkih anemija važno je poznavati kriterije kojima se definira odgovor na terapiju i ishod bolesti. Cilj ovoga preglednog rada jest prikazati aktualna saznanja o dijagnostici i liječenju te praćenju učinka terapije autoimunosnih hemolitičkih anemija.

Descriptors
ANEMIA, HEMOLYTIC, AUTOIMMUNE – classification, diagnosis, therapy; AUTOANTIBODIES – blood, immunology; ERYTHROCYTES – analysis, immunology; COOMBS TEST – methods; HEMOGLOBINS; IMMUNOGLOBULIN E; IMMUNOGLOBULIN G; IMMUNOGLOBULIN M; ADRENAL CORTEX HORMONES – therapeutic use; RITUXIMAB – therapeutic use; BLOOD TRANSFUSION

SUMMARY. Autoimmune haemolytic anaemia is a rare disease of the immune system characterized by haemolysis of patient's own red blood cells caused by autoantibodies and/or activated components of the complement. Depending on the underlying disease, autoimmune haemolytic anaemia can be primary or secondary, and according to the serological characteristics of autoantibodies, it is divided into warm, cold and mixed. The diagnosis of the disease is made on the basis of a positive result of a direct antiglobulin test, anaemia and the presence of laboratory parameters for haemolysis. In very rare cases, direct antiglobulin test negative-autoimmune haemolytic anaemias are possible. For the proper treatment, in addition to precise immunohaematological diagnostics to distinguish between certain types of autoimmune haemolytic anaemia, the diagnosis of the underlying diseases is required. Corticosteroids, and in severe cases, rituximab are usually used to treat warm autoimmune haemolytic anaemia. In cold autoimmune haemolytic anaemia warming up a patient is important and avoiding exposure to cold temperatures is recommended, but in severe cases administration of rituximab, with or without bendamustine is required. In refractory cases of paroxysmal cold haemoglobinuria rituximab is used with immunosuppressive drugs. Corticosteroids with early administration of rituximab are recommended for the treatment of mixed autoimmune haemolytic anaemia. In the treatment of symptomatic anaemia blood transfusion is applied, and for the treatment of life-threatened patient it is possible to apply intravenous immunoglobulins, plasmapheresis and in rare cases of reticulocytopenia also erythropoietin. New drugs that are offered in clinical trials are promising for the treatment of severe forms of autoimmune haemolytic anaemias, such as complement-mediated autoimmune

Rad je napravljen u Kliničkom zavodu za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju KBC-a Zagreb i u Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. dr. sc. Mirela Raos, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-6588-7886, Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: mraos@kbc-zagreb.hr

Primljeno 17. siječnja 2022., prihvaćeno 31. kolovoza 2022.

haemolytic anaemias or refractory forms of cold autoimmune haemolytic anaemias. For monitoring the therapeutic effect of autoimmune haemolytic anaemias, it is important to know the criteria which define the response to therapy and the outcome of the disease. The aim of this review paper is to present the current knowledge in the diagnostics and treatment of autoimmune haemolytic anaemias, and monitoring the therapeutic effect in autoimmune haemolytic anaemias.

Imunosna hemolitička anemija (engl. *immune haemolytic anaemia*, IHA) je stanje u kojem se protutijela vežu na antigene izražene na površini eritrocita, što rezultira njihovom hemolizom. Prema antigenima koji potiču stvaranje protutijela, IHA se dijeli na autoimunosnu (engl. *autoimmune haemolytic anaemia*, AIHA), aloimunosnu i lijekovima uzrokovanu IHA-u (engl. *drug induced-immune haemolytic anaemia*, DI-IHA). Aloimunosna IHA može se dalje podijeliti na: (i) hemolitičku transfuzijsku reakciju (engl. *haemolytic transfusion reaction*, HTR), (ii) hemolitičku bolest fetusa i novorođenčeta (engl. *haemolytic disease of the foetus and newborn*, HDFN) i (iii) sindrom putujućih limfocita (engl. *passenger lymphocyte syndrome*, PLS) uzrokovan limfocitima davatelja nakon alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica i organa.[1] Opaženo je da više od 150 različitih lijekova može uzrokovati stvaranje autoprotutijela kod DI-IHA-e.[2]

AIHA je stečena autoimunosna bolest karakterizirana stvaranjem autoprotutijela razreda imunoglobulina (Ig) G, IgM i IgA, usmjerenih na vlastite eritrocitne antigene, koja uz aktivaciju sustava komplementa ili bez nje uzrokuju hemolizu i anemiju. Dijagnoza se postavlja pozitivnim direktnim antiglobulinskim testom (DAT) uz prisutne pokazatelje hemolize. AIHA je rijetka bolest koja se javlja u jednome do tri slučaja na 100.000 stanovnika godišnje.[3] Zahvaća sve dobne skupine, ali se u više od 70% slučajeva javlja kod bolesnika starijih od 40 godina.[4] Češća je kod žena nego kod muškaraca. Točan mehanizam nastanka AIHA-e za sada je nepoznat. U gotovo pola slučajeva AIHA je primarna, ili se javlja u sklopu neke druge osnovne bolesti, najčešće kod limfoproliferativnih poremećaja, drugih autoimunosnih bolesti, imunodeficijencija, tumora i infekcija.

Stopa hemolize i težina anemije ovisi o razredu i podrazredu autoprotutijela, sposobnosti aktivacije sustava komplementa, temperaturnom rasponu i titru autoprotutijela. Prema temperaturnom rasponu djelovanja autoprotutijela, AIHA se dijeli na toplu (65 – 70%), hladnu (20 – 25%) i miješanu (5 – 8%)[5]. Klasično, toplu AIHA-u uzrokuju IgG autoprotutijela koja optimalno reagiraju na 37°C, dok hladnu AIHA-u uzrokuju IgM autoprotutijela koja optimalno reagiraju na 4°C. Najčešće hladne AIHA su bolest hladnih aglutinina (engl. *cold agglutinin disease*, CAD), odnosno sindrom hladnih aglutinina (engl. *cold agglutinin syndrome*, CAS), koji su posredovani hladnim IgM autoprotutijelima (tzv. hladnim aglutininima). Paroksizmalna hladna hemoglobinurija (engl. *paroxismal cold haemoglobinuria*, PCH) posredovana bifazičnim IgG autoprotutijelima (tzv. hladnim hemolizinima) vrlo je rijetka (1%).

U ovom radu opisane su nove spoznaje o dijagnostici i liječenju AIHA-e te o praćenju odgovora na terapiju i ishodu bolesti. Posebno su objašnjena imunohematološka testiranja za određivanje seroloških karakteristika autoprotutijela nužnih za razlikovanje pojedinih vrsta AIHA, o čemu ovisi liječenje bolesti. Dodatno su opisani novi lijekovi koji su trenutačno u kliničkim istraživanjima, a obećavajući su za liječenje teških oblika AIHA-e, kao što su komplementom posredovane AIHA ili refraktorni oblici hladnih AIHA.

Dijagnostika autoimunosne hemolitičke anemije

Dijagnoza AIHA-e postavlja se na temelju kliničke slike, hematoloških i biokemijskih laboratorijskih nalaza koji ukazuju na hemolizu te imunohematoloških testova koji ukazuju na prisutnost autoprotutijela i/ili aktiviranih komponenti komplementa vezanih za eritrocite bolesnika. Prije postavljanja dijagnoze AIHA-e potrebno je isključiti druge hemolitičke bolesti ili stanja koja mogu imati pozitivan DAT, kao što su: DI-IHA, HTR, HDFN, PLS te liječenje intravenskim imunoglobulinima (IVIG).[6] Također je potrebno isključiti sva neimunosna stanja i bolesti povezana s hemolizom koja mogu biti nasljedna i stečena. Neimunosne nasljedne hemolitičke bolesti su membranopatije, enzimopatije i hemoglobinopatije. Neimunosna stečena stanja i bolesti povezana s hemolizom jesu: paroksizmalna noćna hemoglobinurija (engl. *paroxsysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH), mikroangiopatska hemolitička anemija (engl. *microangiopathic haemolytic anaemia*, MAHA), hemolitičko-uremijski sindrom (engl. *haemolytic-uraemic syndrome*, HUS) i diseminirana intravaskularna koagulacija (engl. *disseminated intravascular coagulation*, DIC).

Hematološki i biokemijski testovi

Osnovni pokazatelji anemije jesu snižene vrijednosti hemoglobina i hematokrita. Hemoglobin je najbolji pokazatelj težine i ishoda hemolitičke bolesti. Prema vrijednosti koncentracije hemoglobina, hemolitička anemija se može podijeliti na blagu (>100 g/L), srednje tešku (80–100 g/L), tešku (60–80 g/L) i vrlo tešku (<60 g/L)[7]. Retikulocitoza je posljedica kompenzacijskog

Tablica 1. Serološke karakteristike autoprotutijela kod bolesnika s autoimunosnom hemolitičkom anemijom
Table 1. Serological characteristics of autoantibodies in patients with autoimmune haemolytic anaemia

	Topla AIHA / Warm AIHA	CAD i CAS / CAD and CAS	PCH / PCH	Miješana AIHA / Mixed AIHA
Ig / Ig	IgG	IgM	IgG	IgG + IgM
DAT poly / DAT poly	+	+	+	+
DAT mono anti-IgG / DAT mono anti-IgG	+	–	–	+
DAT mono anti-C3d /DAT mono anti-C3d	+/–	+	+	+
IAT / IAT	+	–	–	+
Eluat / Eluate	+	–	–	+
Temperaturni raspon / Temperature range	Optimalno na 37°C / Optimal at 37°C	Optimalno na 4°C / Optimal at 4°C	4°C → 37°C	Uobičajeno ≥37°C / Commonly ≥37°C
Specifičnost protutijela / Antibody specificity	Polispecifično; Rh/ostali / Polyspecific; Rh/other	I/i	P	Polispecifično; Rh/ostali, I/i / Polyspecific; Rh/other, I/i

AIHA – autoimunosna hemolitička anemija / autoimmune haemolytic anaemia; CAD – primarna bolest hladnih aglutinina / primary cold agglutinin disease; CAS – sekundarni sindrom hladnih aglutinina / secondary cold agglutinin syndrome; DAT – direktni antiglobulinski test / direct antiglobulin test; IAT – indirektni antiglobulinski test / indirect antiglobulin test; Ig – imunoglobulin / immunoglobulin; PCH – paroksizmalna hladna hemoglobinurija / paroxysmal cold haemoglobinuria; Rh – Rhesus

odgovora koštane srži na anemiju. Ponekad je proizvodnja eritrocita uslijed bolesti koji utječu na koštanu srž nedovoljna, npr. kod onkohematoloških bolesti, infekcija, nedostatka željeza ili vitamina B_6 i B_{12}. U takvim slučajevima broj retikulocita može biti smanjen. Retikulocitopenija je u bolesnika s AIHA-om rijetka pojava koja kod intenzivne hemolize obično ima smrtan ishod.[8]

Laboratorijski pokazatelji hemolize jesu porast vrijednosti bilirubina, posebice nekonjugiranog, porast enzima laktat dehidrogenaze (LDH) i sniženje vrijednosti haptoglobina. Također, može biti prisutna hemoglobinemija i hemoglobinurija, prilikom čega je slobodni hemoglobin u plazmi i urinu pokazatelj teške intravaskularne hemolize. Bilirubin je dobar pokazatelj terapijske učinkovitosti jer se vraća na normalnu vrijednost ili na 10% od normalne vrijednosti četiri sata nakon prestanka hemolize. LDH je također povišen tijekom hemolize, u ekstravaskularnoj hemolizi uglavnom je blago povišen, dok je u intravaskularnoj hemolizi četiri do pet puta viši od normalne vrijednosti. Povišeni LDH može biti uzrokovan nekom drugom bolešću ili stanjem, npr. infarktom miokarda, leukemijom, drugim zloćudnim bolestima, mišićnom distrofijom. Haptoglobin veže slobodni hemoglobin u serumu, a jako je smanjen tijekom intravaskularne, kao i ekstravaskularne hemolize. Haptoglobin predstavlja najosjetljiviji marker hemolize koji se posljednji normalizira nakon prestanka hemolize. Ostali uzroci sniženog haptoglobina mogu biti oštećenje jetre, pothranjenost i kongenitalna hipohaptoglobinemija.[7] U intravaskularnoj hemolizi dolazi do porasta methemalbumina koji se stvara kada albumin veže slobodni hemoglobin oslobođen iz raspalih eritrocita.

Kod bolesnika s AIHA-om u citološkom krvnom razmazu može se opaziti polikromazija kao znak preranog oslobađanja eritrocita iz koštane srži i makrocitoza, kao dokaz prisutnosti mladih oblika stanica. Bolesnici s toplom AIHA-om, uz navedeno, u krvnom razmazu mogu imati sferocitozu koja upućuje na oštećenje stanične membrane eritrocita, a bolesnici s CAD-om ponekad imaju aglutinirane eritrocite.

Imunohematološki testovi

Imunohematološkim testiranjem određuju se serološke karakteristike autoprotutijela i vrste AIHA-e (tablica 1). Preduvjet za preciznu imunohematološku dijagnostiku AIHA-e jest pravilno rukovanje uzorkom koje obuhvaća sve faze predanalitike: od uzimanja uzorka na odjelu ili klinici, preko transporta uzorka i primitka u laboratorij, do centrifugiranja uzorka kojim se odvajaju eritrociti od plazme odnosno seruma. Kod sumnje na hladnu AIHA-u pravilno rukovanje uzorkom podrazumijeva njegovo vađenje, transport i pohranu do centrifugiranja i odvajanja eritrocita i plazme, odnosno seruma na toplom (37°C), radi sprječavanja *in vitro* autoadsorpcije hladnih autoprotutijela na eritrocite. Iz uzorka se prije testiranja može opaziti spontana aglutinacija uslijed vezanja velike količine autoprotutijela za eritrocite ili se opaža hemoliza uzrokovana aktivacijom komplementa. Opažanje iz uzorka može dati naznaku da se radi o bolesniku s AIHA-om.

DAT je osnovni dijagnostički test kojim se razlikuje imunološka od neimunološke hemolize. On se temelji

na principu vezanja protutijela na antihumani globulinski (AHG) serum, čime se otkriva prisutnost autoprotutijela i/ili aktiviranih komponenti komplementa vezanih na eritrocite bolesnika. Za izvođenje DAT-a primjenjuje se uzorak krvi uzet s antikoagulansom, etilendiamintetraoctenom kiselinom (EDTA). Eritrociti se odvajaju od plazme centrifugiranjem na 3000 okretaja kroz pet minuta. Talog eritrocita potrebno je prije testiranja višekratno (tri do šest puta) oprati u fiziološkoj otopini, kako bi se uklonili nevezani proteini. Test se izvodi uz pomoć polispecifičnoga antiglobulinskog reagensa koji otkriva autoprotutijela IgG razreda i/ili aktivirane C3d komponente komplementa. Za određivanje specifičnosti vezanog autoprotutijela koriste se monospecifični reagensi anti-IgG, -IgM, -IgA, -C3c i -C3d. Za uklanjanje vezanih protutijela s eritrocita bolesnika izvodi se elucija, a eluat se potom ispituje u indirektnom antiglobulinskom testu (IAT) s komercijalnim test eritrocitima za određivanje specifičnosti protutijela.[9] U rijetkim slučajevima DAT može biti negativan kod bolesnika s AIHA-om. Razlog negativnog DAT-a može biti vrlo mala količina vezanih IgG, ili vezana samo IgA ili IgM autoprotutijela na eritrocitima, što se ne može otkriti standardnim testiranjem. U testiranju je potrebno primijeniti druge metode koje mogu otkriti niže količine vezanih IgG protutijela, npr. protočnu citometriju[10], koncentriranje eluata, mitogenima stimulirani DAT[11], dvostruki DAT ili monospecifične reagense IgA, odnosno IgM[12–13]. Međutim, DAT nije specifičan test za AIHA-u, budući da može biti lažno pozitivan uslijed nekih stanja i bolesti, npr. bolesti bubrega i jetre, infekcija, autoimunosnih bolesti, malignih bolesti, primjene imunoglobulina, npr. IVIG, antitimocitnog imunoglobulina, Rhesus (Rh) imunog imunoglobulina.

IAT-om se otkrivaju antieritrocitna protutijela IgG razreda prisutna u serumu, plazmi ili eluatu bolesnika. Kod bolesnika s AIHA-om rezultat IAT-a može, ali i ne mora biti pozitivan, što ovisi o afinitetu vezanja autoprotutijela za eritrocite i o količini autoprotutijela. Ako je afinitet autoprotutijela velik, većina autoprotutijela bit će vezana za eritrocitnu membranu, a ako je mali, autoprotutijela će se nalaziti i u serumu. Ako je IAT pozitivan, potrebno je ustanoviti jesu li uz autoprotutijela u serumu bolesnika prisutna i aloprotutijela. Aloprotutijela mogu biti klinički značajna te ukoliko ostanu neotkrivena mogu uzorkovati HTR. Budući da autoprotutijela uobičajeno reagiraju sa svim ertitrocitima, za otkrivanje aloprotutijela potrebno je primijeniti specifične postupke adsorpcije autoprotutijela. Adsorpcija je postupak uklanjanja autoprotutijela iz seruma bolesnika, kako bi u adsorbiranom serumu ostala samo aloprotutijela za njihovo otkrivanje i identifikaciju. Topla autoprotutijela uklanjaju se postupkom tople adsorpcije koja može biti autologna ili alogena. Ako bolesnik nije primio transfuziju eritrocitnih pripravaka unutar zadnja tri mjeseca, izvodi se autologna adsorpcija u kojoj se primjenjuju eritrociti bolesnika. Alogena adsorpcija se izvodi ukoliko je bolesnik primio transfuziju unutar tri mjeseca ili za adsorpciju nisu dostupni vlastiti eritrociti. Hladna autoprotutijela rijetko će prikriti klinički značajna aloprotutijela ako se testiranje izvodi na 37°C u IAT-u uz primjenu anti-IgG reagensa.[9]

Klinički značaj hladnih autoprotutijela određuje se titrom protutijela, gdje je značajan titar ≥64 na 4°C. Titrom protutijela određuje se najveće razrjeđenje seruma u kojemu se opaža aglutinacija. Služi za semikvantitativno određivanje količine autoprotutijela i njihov aviditet. Za određivanje temperaturnog raspona djelovanja hladnih autoprotutijela potrebno je učiniti odvojena testiranja na temperaturama od 4°C, 20°C, 30°C i 37°C[14]. Nadalje, potrebno je odrediti specifičnost hladnih autoprotutijela: anti-I, anti-IH, anti-i. Donath-Landsteinerov test primjenjuje se u otkrivanju bifazičnih IgG autoprotutijela. U testu se plazma bolesnika inkubira s P antigen pozitivnim test eritrocitima krvne grupe 0 na 0°C, pa potom na 37°C. Kao izvor komplementa koristi se svježi serum darivatelja. Rezultat je pozitivan ako je nakon inkubacije opažena aglutinacija, odnosno hemoliza.[14] Za izvođenje kliničkog značaja hladnih autoprotutijela i Donath-Landsteinerovog testa potreban je serumski uzorak.

Klasifikacija autoimunosne hemolitičke anemije

Točna klasifikacija AIHA-e i dijagnoza osnovne bolesti imaju značajnu ulogu u daljnjem liječenju (tablica 2).

Topla autoimunosna hemolitička anemija

Kod tople AIHA-e autoprotutijela su optimalno reaktivna na temperaturi od 37°C. U gotovo svim slučajevima na eritrocitima bolesnika prisutna su samo IgG autoprotutijela, koja su najčešće usmjerena na eritrocitne antigene iz Rh sustava krvnih grupa. Uz IgG, mogu biti prisutna i IgA ili IgM autoprotutijela. Iznimno rijetko, eritrociti su obloženi samo IgA ili IgM autoprotutijelima, koja optimalno reagiraju na 37°C.[3] Topla autoprotutijela IgG razreda otkrivaju se IAT-om, dok se topla autoprotutijela IgM razreda otkrivaju direktnom aglutinacijom koja je najjača na 37°C.

Aktivacija komponenata komplementa prisutna je u gotovo polovici slučajeva AIHA-e uzrokovanih toplim IgG autoprotutijelima, karakterizirano prisutnošću C3d komponente komplementa na eritrocitima. Ovisno o podrazredu, autoprotutijela IgG razreda različito aktiviraju sustav komplementa: dok autoprotutijela podrazreda IgG_1 i IgG_3 aktiviraju komplement i uzrokuju hemolizu (autoprotutijela podrazreda IgG_3 češće

Tablica 2. Klasifikacija autoimunosne hemolitičke anemije
Table 2. Classification of autoimmune haemolytic anaemia

Serološke karakteristike autoprotutijela / Serological characteristics of autoantibodies	Primarna *vs* sekundarna AIHA / Primary vs secondary AIHA	Osnovna bolest kod sekundarne AIHA-e / Underlying disease of secondary AIHA
Toplo reaktivna autoprotutijela / Warm reactive autoantibodies	– primarna topla / primary warm – sekundarna topla / secondary warm	– maligna bolest: CLL, limfom, solidni organ / malignant disease: CLL, lymphoma, solid organ – virusne infekcije: HCV, HIV, CMV, VZV / viral infections: HCV, HIV, CMV, VZV – autoimunosne bolesti: SLE, RA, PBC, ulcerozni kolitis / autoimmune diseases: SLE, RA, PBC, ulcerative colitis – imunodeficijencije (CVID) / immunodeficiencies (CVID) – stanje nakon transplantacije / condition after transplantation
Hladno reaktivna autoprotutijela / Cold reactive autoantibodies	– primarna CAD / primary CAD – sekundarna CAS / secondary CAS	– maligna bolest: CLL, limfom, solidni organ / malignant disease: CLL, lymphoma, solid organ – bakterijska infekcija: *Mycoplasma pneumoniae* / bacterial infection: Mycoplasma pneumoniae – virusne infekcije: IM, EBV, CMV, HCV, HIV, VZV, Rubella virus, Parvo B19 / viral infections: IM, EBV, CMV, HCV, HIV, VZV, Rubella virus, Parvo B19 – autoimune bolesti / autoimmune diseases
	– primarna PCH / primary PCH – sekundarna PCH / secondary PCH	– bakterijske infekcije: *Mycoplasma pneumoniae, Haemophilus influenzae, E. coli* / bacterial infections: Mycoplasma pneumoniae, Haemophilus influenzae, E. coli – virusne infekcije: *Influenza*, CMV, IM, *Adenovirus*, VZV, *Morbilli virus*, *Mumps virus* / viral infections: Influenza, CMV, IM, Adenovirus, VZV, Morbilli virus, Mumps virus
Miješano reaktivna autoprotutijela (topla i hladna) / Mixed reactive autoantibodies (warm and cold)	– primarna miješana / primary mixed – sekundarna miješana / secondary mixed	– maligna bolest (limfom) / malignant disease (lymphoma) – autoimunosne bolesti (SLE) / autoimmune diseases (SLE) – infekcija / infection

AIHA – autoimunosna hemolitička anemija / autoimmune haemolytic anaemia; CAD – primarna bolest hladnih aglutinina / primary cold agglutinin disease; CAS – sekundarni sindrom hladnih aglutinina / secondary cold agglutinin syndrome; CLL – kronična limfocitna leukemija / chronic lymphocytic leukemia; CMV – citomegalovirus / cytomegalovirus; CVID – obična varijabilna imunodeficijencija / common variable immune deficiency; EBV – Epstein-Barrin virus / Epstein Barr virus; HCV – virus hepatitisa C / hepatitis C virus; HIV – virus humane imunodeficijencije / human immunodeficiency virus; VZV – *Varicella zoster* virus / varicella zoster virus; IM – infekciozna mononukleoza / infectious mononucleosis; PBC – primarna bilijarna ciroza / primary biliary cholangitis; PCH – paroksizmalna hladna hemoglobinurija / paroxysmal cold haemoglobinuria; RA – reumatoidni artritis / rheumatoid arthritis; SLE – sistemski lupus eritematodes / systemic lupus erythematosus

i jače aktiviraju komponente komplementa od IgG_1 autoprotutijela), autoprotutijela podrazreda IgG_2 i IgG_4 ju ne uzrokuju. Topla IgM autoprotutijela snažno aktiviraju sustav komplementa.

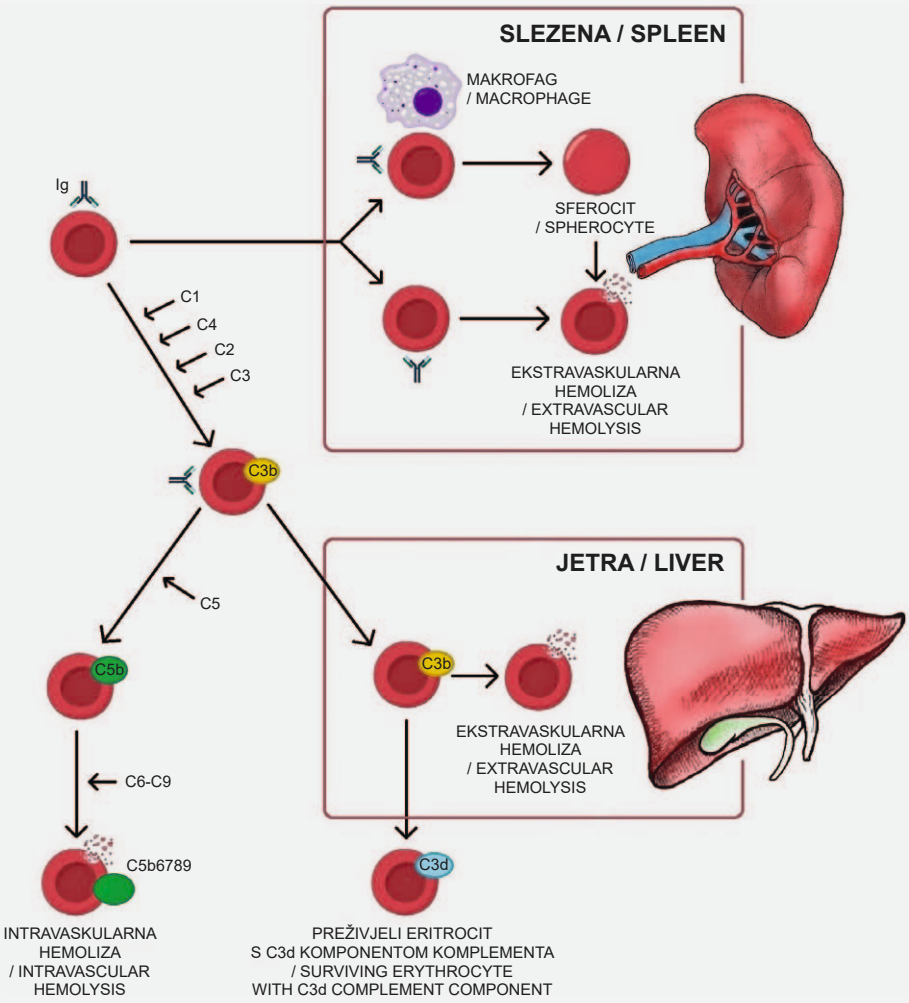
Za toplu AIHA-u karakteristična je ekstravaskularna hemoliza koja se odvija u slezeni uz pomoć makrofaga. Međutim, fagocitoza može biti nepotpuna, što rezultira nastankom sferocita koji se uklanjaju ponovnim prolaskom kroz slezenu. Ako je dovoljna količina autoprotutijela vezana na eritrocite, može doći do vezanja C1q komponente komplementa i aktivacije komplementa klasičnim putem. C1s komponenta komplementa cijepa C4 i C2 na fragmente, pa se nadalje stvaranjem C4b2a cijepa C3 komponenta komplementa na C3a i C3b. Fagocitoza eritrocita obloženih C3b komponentama komplementa odvija se u retikuloendotelnim stanicama jetre. Intravaskularna hemoliza preko C5b6789 dovodi do stvaranja terminalnoga litičkog kompleksa (engl. *membrane activating complex*, MAC), ali nije česta pojava u toplim AIHA, osim ukoliko se radi o toplim IgM autoprotutijelima.[15] Patomehanizam za toplu AIHA-u prikazan je na slici 1.

Topla AIHA obično se razvija postupno kroz nekoliko tjedana ili mjeseci, a do pojave simptoma dolazi nakon što koštana srž više ne može nadoknaditi gubitak eritrocita. Neki bolesnici neće razviti simptome anemije, dok se kod simptomatskih bolesnika s vremenom pojavljuju znakovi umora, bljedoće, žutila kože i bjeloočnica, vrtoglavica, dispneja i tahikardija. Neki bolesnici mogu razviti i ozbiljnije komplikacije, koje uključuju splenomegaliju, smanjenu bubrežnu funkciju i akutno zatajenje bubrega.[16] Bolesnici s toplim IgM autoprotutijelima zbog aktivacije komponenti komplementa i intravaskularne hemolize imaju teže simptome i veći postotak smrtnosti.[17]

Hladna autoimunosna hemolitička anemija

Bolest hladnih aglutinina

CAD je uzrokovan hladnim IgM autoprotutijelima u titru ≥64 (najčešće >1024), čija je optimalna tempe-



C – komponenta komplementa / complement component; Ig – imunoglobulin / immunoglobulin

Slika 1. Patomehanizam kod toplih autoimunosnih hemolitičkih anemija. Opis slike pogledati u tekstu.
Figure 1. Patomechanism of warm autoimmune haemolytic anaemia. Explanation, see text.

ratura djelovanja na 4°C, ali može biti >30°C. IgM autoprotutijela usmjerena su na „I" ili „i" antigene na eritrocitnoj membrani. U vrlo rijetkim slučajevima, titar autoprotutijela može biti <64, ali su IgM autoprotutijela širokoga temperaturnog raspona djelovanja (>30°C). IgM autoprotutijela širega temperaturnog raspona djelovanja jače su patogena.[18–19]

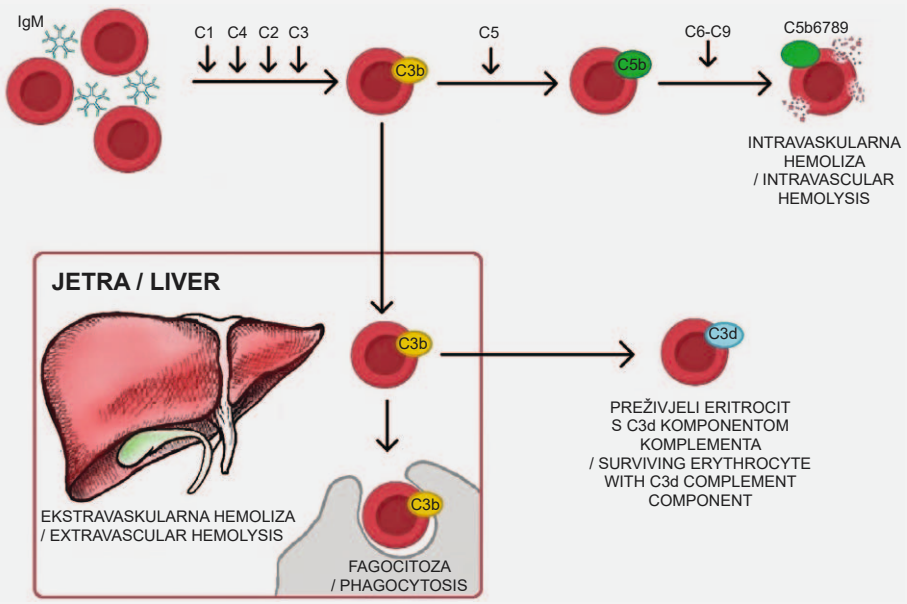
Protokom krvi kroz hladnije dijelove tijela, npr. okrajine, IgM autoprotutijela se vežu na eritrocite. Vezanjem C1q komponente pokreće se klasični put aktivacije komplementa. Kada se aglutinirani eritrociti obloženi C3b cirkulacijom vrate u toplije dijelove tijela, IgM autoprotutijela se odvajaju od eritrocita. Jedan dio eritrocita obloženih C3b-om fagocitira se u jetri gdje dolazi do ekstravaskularne hemolize, dok se drugi dio vraća u krvotok noseći C3d komponentu komplementa. Aktivacijom C5 dolazi do stvaranja MAC-a, što rezultira intravaskularnom hemolizom.[15] Patomehanizam za CAD prikazan je na slici 2.

Većina bolesnika s CAD-om ima kroničan oblik AIHA-e koji nije težak, već ovisi o sezoni. Bolesnici često nemaju simptome sve dok ne budu izloženi hladnoći ili nekoj virusnoj infekciji. Uz uobičajene simptome anemije kod CAD-a se vrlo često javlja Raynaudov sindrom i akrocijanoza koja uključuje prste, nos i uši.[16]

Paroksizmalna hladna hemoglobinurija

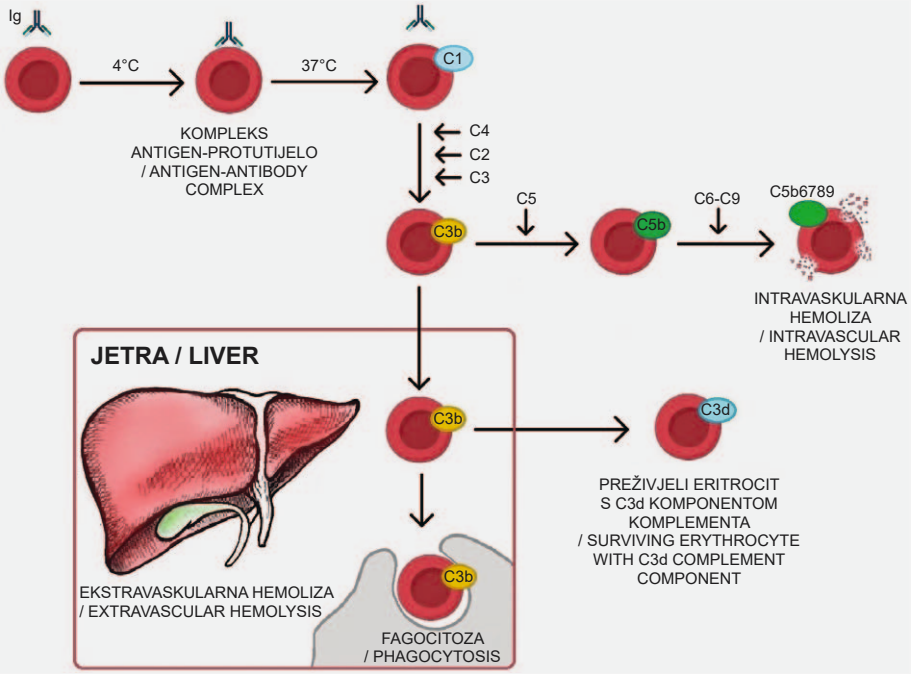
PCH karakteriziraju bifazična autoprotutijela IgG razreda koja se na niskim temperaturama (4°C) vežu za eritrocite, ali ih ne aglutiniraju, a na višim temperaturama (37°C) aktiviraju komplement i uzrokuju hemolizu. Najčešće dolazi do kaskadne reakcije i stvaranja MAC-a, odnosno intravaskularne hemolize. Ostatak eritrocita obloženih samo C3b komponentama komplementa fagocitira se u jetri.[15] Patomehanizam karakterističan za PCH prikazan je na slici 3.

Budući da se bifazična IgG autoprotutijela ne otkrivaju IAT-om, dijagnostika PCH je često otežana. Na



C – komponenta komplementa / complement component; Ig – imunoglobulin / immunoglobulin

Slika 2. Patomehanizam kod bolesti hladnih aglutinina. Opis slike pogledati u tekstu.
Figure 2. Patomechanism of cold agglutinin disease. Explanation, see text.



C – komponenta komplementa / complement component; Ig – imunoglobulin / immunoglobulin

Slika 3. Patomehanizam kod paroksizmalne hladne hemoglobinurije. Opis slike pogledati u tekstu.
Figure 3. Patomechanism of paroxysmal cold haemoglobinuria. Explanation, see text.

eritrocitima su uobičajeno prisutne samo aktivirane komponente komplementa, dok se DAT-om ne otkrivaju IgG autoprotutijela. Bifazična IgG autoprotutijela ili Donath-Landsteinerova autoprotutijela mogu se dokazati samo istoimenim tzv. Donath-Landsteinerovim testom. Test se izvodi u dvije faze čiji se princip temelji na bifazičnom djelovanju IgG autoprotutijela: prva faza djelovanja je na 4°C, a druga faza na 37°C. Donath-Landsteinerov test često je lažno negativan, stoga se PCH kod negativnog nalaza testa ne smije is-

ključiti. Dijagnostika PCH je izuzetno teška, a na PCH će često upućivati teška intravaskularna hemoliza, uz prethodno isključivanje klinički značajnih IgM autoprotutijela.

PCH se najčešće pojavljuje među djecom kao prolazna sekundarna akutna bolest nakon infekcije. Nekoliko minuta ili sati nakon izlaganja hladnoći bolesnik razvija bolove u leđima ili nogama, grčeve u trbuhu i glavobolju. Nakon pojave simptoma može se opaziti hemoglobinurija, hemoglobinemija i bilirubinemija, dok je anemija teška i progresivna. Svi simptomi mogu proći za nekoliko sati ili potrajati nekoliko dana.[6]

Miješana autoimunosna hemolitička anemija

Miješana AIHA ima obilježja tople i hladne AIHA-e. Ona se sastoji od kombinacije toplih IgG i hladnih IgM autoprotutijela. Imunohematološkim ispitivanjem potrebno je odvojeno dokazati topla i hladna autoprotutijela. Testiranje predstavlja poseban izazov budući da su sve faze testiranja pozitivne. Bolesnici s miješanom AIHA-om najčešće imaju kronični oblik bolesti s teškom hemolizom. Vrijednost hemoglobina je vrlo često niža od 60 g/L, a češći su i slučajevi retikulocitopenije.[20]

DAT-negativna AIHA

DAT-negativna AIHA dokazuje se osjetljivijim metodama ili specifičnim IgM, odnosno IgA monospecifičnim serumom. Ukoliko su imunohematološki testovi negativni, a prisutni su znakovi hemolize te su isključeni svi drugi uzroci hemolize i postoji odgovor na terapiju steroidima, može se zaključiti da se radi o DAT-negativnoj AIHA-i. Bolesnici s DAT-negativnom AIHA-om često imaju teški tijek bolesti s teškom hemolizom.[20]

Liječenje autoimunosne hemolitičke anemije

Točna dijagnostika AIHA-e vrlo je važna, budući da klinička slika, tijek bolesti i liječenje ovise o serološkim karakteristikama autoprotutijela. Kod bolesnika s AIHA-om neophodna je kvantitativna procjena učinka liječenja i ishoda bolesti (tablica 3). Prema laboratorijskim nalazima hematološkog oporavka i pokazateljima hemolize te ovisnosti o transfuzijskom liječenju, odgovor na terapiju može se podijeliti na kompletan odgovor, odgovor i nedostatak odgovora. Trajanje odgovora na terapiju mjeri se od postizanja kompletnog odgovora ili odgovora do njegovog gubitka. Steroidna rezistencija definira se kao neuspjeh postizanja hematološkog odgovora unutar tri tjedna nakon primanja najmanje 1 mg/kg prednizona (ili ekvivalentne doze metilprednizolona). Steroidna ovisnost je potreba za nastavkom primjene prednizona u dozi većoj od 10 mg na dan kako bi se održao odgovor. Ishod bolesti može biti remisija ili refraktorna bolest.

Preporuke za dijagnostiku, liječenje i praćenje učinka terapije AIHA temelje se na nacionalnim i međunarodnim smjernicama.[21–22] Godine 2017. utemeljena je skupina međunarodnih stručnjaka iz područja AIHA-e (*First International Consensus Group*) s ciljem pregleda publiciranih radova o AIHA-ama, utvrđivanja dijagnostičkih kriterija i praćenja ishoda AIHA-e, koji će služiti kao okvir za buduća klinička istraživanja. Godine 2019. izdane su smjernice međunarodnih stručnjaka za liječenje i terapijski odgovor AIHA-e.[23] Liječenje se razlikuje prema vrsti AIHA-e, a po potrebi se sastoji od više linija terapije.

Liječenje tople autoimunosne hemolitičke anemije

U slučaju sekundarne tople AIHA-e liječenje je usmjereno liječenje osnovne bolesti. Teži oblici bolesti zahtijevaju terapiju koja može uključivati kortikosteroide, rituksimab, imunosupresivne lijekove i/ili splenektomiju.

U prvoj liniji terapije primjenjuju se kortikosteroidi u dozi od 1 mg/kg prednizona ili ekvivalentne doze metilprednizolona dnevno kroz dva do tri tjedna, nakon čega slijedi postupno smanjivanje doze. Ukoliko nakon prvih dva do tri tjedna terapije ne dođe do promjene u razini hemoglobina (>100 g/L), terapija se smatra nedjelotvornom. Očekivano je da će terapija kortikosteroidima djelovati u 70 – 85% bolesnika, dok će ostali trebati drugu liniju terapije. Od bolesnika koji su odgovorili na terapiju, 30% njih će ostati u remisiji nakon što se ukinu kortikosteroidi, dok će njih 50% morati nastaviti s primjenom kortikosteroida, a 20% će zahtijevati dodatno drugu liniju terapije.[24] U slučaju težih toplih AIHA uz kortikosteroide se može primijeniti i rituksimab.

Druga linija terapije sastoji se od intravenske primjene rituksimaba u dozi od 375 mg/m^2 tjedno kroz četiri tjedna ili njegove primjene u dozi od 1 g prvoga i petnaestoga dana terapije. Potrebno vrijeme za odgovor na ovu terapiju jest jedan do tri mjeseca. U 30% slučajeva koji su imali pozitivan odgovor na rituksimab došlo je do recidiva nakon tri godine.[25]

U trećoj i kasnijim linijama terapije nakon procjene učinka i rizika primjenjuju se drugi imunosupresivni lijekovi ili splenektomija. Liječenje AIHA-e imunosupresivnim lijekovima obuhvaća primjenu azatioprina, ciklosporina i mikofenolata. Zbog potencijalnih komplikacija liječenja splenektomiju valja izbjegavati, posebno u kombinaciji s drugim autoimunosnim bolestima i imunodeficijencijama.[23]

Liječenje hladne autoimunosne hemolitičke anemije

Liječenje CAD-a ovisi o težini simptoma bolesti, dok liječenje CAS-a ovisi o osnovnoj bolesti. Liječenje

Tablica 3. Praćenje terapijskog učinka kod bolesnika s autoimunosnom hemolitičkom anemijom
Table 3. Monitoring of therapeutic effect in patients with autoimmune haemolytic anaemia

Praćenje terapijskog učinka / Monitoring of therapeutic effect	Vrste odgovora/ishoda bolesti / Types of responses/disease outcome	Kriteriji za definicije odgovora i ishoda bolesti / Criteria for response definitions and disease outcome
Odgovor na terapiju / Response to therapy	Kompletan odgovor / Complete response	– normalizacija hemoglobina, bez dokaza hemolize (normalni bilirubin, LDH, haptoglobin i retikulociti), bez transfuzijskog liječenja / normalisation of haemoglobin, no evidence of haemolysis (normal bilirubin, LDH, haptoglobin and reticulocytes), absence of transfusion – za bolest hladnih aglutinina, dodatni kriteriji kompletnog odgovora uključuju nestanak akrocijanoze, nestanak klonalnih B stanica i nestanak klonalnog IgM / for cold agglutinin disease, additional criteria include disappearance of acrocyanosis, absence of clonal B cells, and absence of clonal IgM
	Odgovor / Response	– porast hemoglobina za > 20 g/L ili normalizacija hemoglobina bez biokemijske rezolucije hemolize te bez transfuzijskog liječenja zadnjih 7 dana / increase in haemoglobin by > 20 g/L or normalization of haemoglobin without biochemical resolution of haemolysis and absence of transfusion for the last 7 days
	Bez odgovora / No response	– neuspjeh postizanja odgovora / failure to achieve a response
Ishod bolesti / Outcome of the disease	Remisija / Remission	– mjereno od postizanja kompletnog odgovora bez primanja bilo kakve terapije za AIHA-u do gubitka kompletnog odgovora / measured from the achievement of complete response without any AIHA treatment, to loss of complete response
	Refraktorna bolest / Refractory disease	– neuspjeh odgovora na barem 3 linije terapije; u toploj AIHA-i navedeno uključuje splenektomiju i/ ili bar jedan imunosupresiv / failure to respond to at least 3 lines of therapy; in warm AIHA including splenectomy and/or at least one immunosuppressant

AIHA – autoimunosna hemolitička anemija / autoimmune haemolytic anemija; Ig – imunoglobulin / immunoglobulin; LDH – laktat dehidrogenaza / lactate dehydrogenase

nije potrebno ukoliko je hemoglobin >100 g/L, s iznimkom kada je riječ o bolesnicima s ishemijskom kardiomiopatijom, kroničnom opstruktivnom bolesti pluća ili teškim Raynaudovim sindromom. Ponekad se simptomi mogu kontrolirati izbjegavanjem hladnoće. Terapija za hladnu AIHA-u razlikuje se od one u primjeni za toplu AIHA-u.

Prva linija terapije kod CAD-a je primjena rituksimaba. U ispitivanjima se pokazalo da je oko 50% bolesnika imalo kompletan odgovor na ovu terapiju,[26] dok je u kombinaciji rituksimaba i bendamustina oko 70% bolesnika imalo odgovor na terapiju.[27]

U drugoj liniji terapije primjenjuje se rituksimab u kombinaciji s bendamustinom, ako nije upotrijebljen u prvoj liniji terapije. Druga mogućnost je ponovna primjena samo rituksimaba, ako je remisija trajala godinu dana ili više. Rituksimab u kombinaciji s fludarabinom može se razmotriti u drugoj ili kasnijoj liniji terapije za liječenje odraslih bolesnika koji su u dobrom fizičkom stanju. Odgovor na ovu terapiju opažen je u otprilike 75% bolesnika.[28]

PCH je kratka bolest kod koje se liječe simptomi i izbjegava hladnoća. U kroničnim i refraktornim slučajevima za liječenje se mogu primijeniti imunosupresivni lijekovi u kombinaciji s rituksimabom.[23]

Liječenje miješane autoimunosne hemolitičke anemije

Liječenje miješane AIHA-e nije dovoljno istraženo. Bolesnici s miješanom AIHA-om imaju česte relapse bolesti. U liječenju se preporučuje rana primjena kortikosteroida u kombinaciji s rituksimabom, dok se splenektomija pokazala neučinkovitom i nije preporučena za liječenje bolesnika s miješanom AIHA-om.[23]

Transfuzijsko liječenje

Transfuzijsko liječenje eritrocitnim pripravcima potrebno je za održavanje stabilne razine hemoglobina tijekom liječenja AIHA-e osnovnim lijekovima. Prag za transfuzijsko liječenje najčešće je vrijednost hemoglobina <60 g/L do 80 g/L. Međutim, kod bolesnika koji ne pokazuju znakove teške hemolize i pogoršanje simptoma anemije, transfuzijsko liječenje se ne preporučuje zbog mogućnosti da aloprotutijela ostanu prikrivena polispecifično-reaktivnim autoprotutijelima. Aloprotutijela su prisutna u otprilike jedne trećine bolesnika s autoprotutijelima te ukoliko ostanu neotkrivena mogu uzrokovati HTR i dodatno pogoršati stanje bolesnika.[29]

Uslijed prisutnih autoprotutijela nemoguće je pronaći podudarnu krv za transfuzijsko liječenje budući da je

križna reakcija nepodudarna. Za otkrivanje aloprotutijela potrebno je primijeniti testove adsorpcije. Primjenom najmanje nepodudarne križne reakcije ne isključuje se prisutnost klinički značajnih aloprotutijela, stoga se ona ne smije primijeniti umjesto adsorpcijskih testova. U hitnim stanjima, kada nema dovoljno vremena za zahtjevna testiranja, moguće je primijeniti razrijeđeni serum. Pretpostavlja se da će u razrijeđenom serumu ostati samo klinički značajna aloprotutijela, što nije uvjet za otkrivanje slabo reaktivnih aloprotutijela.[30] Zbog smetnji u serološkim testiranjima bolesnika s autoprotutijelima, umjesto adsorpcijskih testova u posljednje vrijeme sve se više predlaže primjena molekularne dijagnostike.[31] U cilju sprječavanja aloimunizacije i HTR-a te skraćenja vremena za izdavanje krvi često životno ugroženog bolesnika s AIHA-om, transfuzijsko liječenje se preporučuje provesti s antigen podudarnim eritrocitnim pripravcima u Rh, Kell, Kidd, Duffy i MNS sustavima krvnih grupa.[32]

Iako je zbog prisutnih autoprotutijela križna reakcija nepodudarna, transfuzijsko liječenje ne smije biti uskraćeno simptomatskim bolesnicima s AIHA-om.[33–34] Ako su u krvi prisutna samo autoprotutijela, kod bolesnika neće doći do akutne HTR, već će životni vijek transfundiranih eritrocita biti jednak onom eritrocita bolesnika.[4] Rizik hemolize tijekom transfuzije može se izbjeći kod hladnih AIHA polaganom primjenom transfuzije i grijanjem pripravka u posebnim grijačima za krv.[6]

Liječenje životno ugroženog bolesnika

Kod životno ugroženih bolesnika kojima se navedenom terapijom ne može održati prihvatljiva vrijednost hemoglobina kao pomoćna terapija može se primijeniti IVIG, plazmafereza, a u teškim slučajevima AIHA-e s retikulocitopenijom i eritropoetin.[23]

IVIG se nije pokazao posebno učinkovitim za liječenje bolesnika s AIHA-om, ali ga je moguće primijeniti u nekih bolesnika s teškom AIHA-om u dozi od 0,5 g/kg dnevno tijekom pet dana u kombinaciji s kortikosteroidima.

Plazmafereza se primjenjuje u vrlo malom broju slučajeva tople AIHA-e, uglavnom kada bolesnici nemaju odgovor na glukokortikoide ili IVIG, a životno su ugroženi. Rezultati plazmafereze su nedosljedni, a remisija je kratka.

Kod teških slučajeva AIHA-e povezane s retikulocitopenijom moguće je primijeniti rekombinantni eritropoetin (EPO) koji smanjuje anemiju poticanjem proizvodnje eritrocita.

Lijekovi u kliničkim istraživanjima

Nekoliko novih lijekova za liječenje AIHA-e još je u kliničkim istraživanjima. Inhibitor tirozin kinaze (fostamatinib), koji se pokazao učinkovitim u životinjskim modelima jer smanjuje razgradnju eritrocita i trombocita, odobren je od američke Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration* – FDA) za liječenje kronične imunosne trombocitopenije (engl. *immune trombocytopenia*, ITP), a trenutno je u kliničkim istraživanjima za liječenje AIHA-e.[35] Inhibitori Brutonove tirozin-kinaze ili BCL2 (ibrutinib) smanjuju stvaranje IgM monoklonskog proteina pa se njihova primjena istražuje za liječenje slučajeva refraktornog CAD-a.[36] Inhibitori komplementa trenutno su u kliničkim istraživanjima za slučajeve teške AIHA-e posredovane komplementom: anti-C1s protutijelo (sutimlimab), anti-C3 protutijelo (pegceptakoplan) i anti-C5 protutijelo (ekulizumab).[18] Sutimulimab (TNT009, BIVV009) je monoklonsko protutijelo koje inhibira C1s podjedinicu C1 komponente komplementa klasičnog puta aktivacije komplementa. Pegceptakoplan *(APL-2)* selektivno se veže za C3 komponentu komplementa te blokira cijepanje C3 komponente na C3a i C3b komponentu uz pomoć C3 konvertaze. Ekulizumab blokira aktivaciju komplementa na razini C5 komponente komplementa. Uspješnost njihove primjene pokazala se u liječenju PNH koja, iako nije posredovana protutijelima, također ima patomehanizam posredovan komplementom.

Zaključak

AIHA je vrlo rijetka autoimunosna bolest uzrokovana autoprotutijelima usmjerenima na vlastite eritrocite. Imunohematološka dijagnostika potrebna za razlikovanje pojedinih vrsta AIHA-e vrlo je zahtjevna. Liječenje AIHA-e ovisi o vrsti AIHA-e i o osnovnoj bolesti. Za toplu AIHA-u primjenjuju se glukokortikoidi, a u težim slučajevima i rituksimab. Imunosupresivni lijekovi primjenjuju se kao sljedeća linija terapije u slučaju relapsa ili u slučaju refraktorne bolesti, a splenektomija se danas sve rjeđe provodi. U hladnim AIHA-ma liječenje je potrebno samo u težim slučajevima, a sastoji se od primjene rituksimaba, s primjenom bendamustina ili bez njega, te izbjegavanja hladnoće i utopljavanja bolesnika. Kod miješanih AIHA u liječenju se preporučuje rana primjena glukokortikoida uz rituksimab, a kod PCH se također preporučuje izbjegavanje hladnoće, utopljavanje bolesnika i u refraktornim slučajevima primjena imunosupresivnih lijekova uz rituksimab. Za liječenje životno ugroženih bolesnika primjenjuje se potporno transfuzijsko liječenje eritrocitnim pripravcima, IVIG i postupci plazmafereze, a kod vrlo teških slučajeva s retikulocitopenijom može se primijeniti i eritropoetin. Za praćenje terapijskog učinka kod AIHA-e važno je poznavati kriterije kojima se definira odgovor na terapiju i ishod bolesti. Nekoliko lijekova koji se nalaze u kliničkim istraživanjima obećavajući su za liječenje teških slučajeva AIHA-e, kao što su komplementom posredovane AIHA-e ili refraktorni oblici hladnih AIHA.

INFORMACIJA 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: MR, BGĆ
Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: /
Pisanje prve verzije rada: MR, DP, SM, BGĆ
Kritička revizija: MR, DP, SM, BGĆ

LITERATURA

1. *Grgičević D, Jakšić B.* Autoimunosna hemolitička anemija (AIHA). U: Grgičević D, ur. Transfuzijska medicina u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska naklada; 2006, str. 349–58.
2. *Garraty G, Arntd PA.* Drugs that have been shown to cause drug-induced immune hemolytic anemia or positive antiglobulin tests: some interesting findings since 2007. Immunohematology. 2014;30(2):66–79.
3. *Petz LD, Garratty G.* Immune hemolytic anemias. 2. izd. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2004.
4. *Chaudhary RK, Das SS.* Autoimmune hemolytic anemia: From lab to bedside. Asian J Transfus Sci. 2014;8(1):5–12.
5. *Liebman HA, Weitz IC.* Autoimmune Hemolytic Anemia. Med Clin North Am. 2017;101(2):351–59.
6. *Hill A, Hill QA.* Autoimmune hemolytic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018;2018(1):382–9.
7. *Barcellini W, Fattizzo B.* Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. Dis Markers. 2015;2015:1–7.
8. *Fattizzo B, Zaninoni A, Nesa F, Sciumbata VM, Zanella A, Cortelezzi A i sur.* Lessons from very severe, refractory, and fatal primary autoimmune hemolytic anemias. Am J Hematol. 2015;90(8):E149–51.
9. *Fung MK, Grossman BJ, Hillyer CD, Westhoff CM.* Technical Manual. 18. izd. Bethesda: American Association of Blood Banks; 2014, str. 425–39.
10. *Fayek MH, Saad AA, Eissa DG, Tawfik LM, Kamal G.* Role of gel test and flow cytometry in diagnosis of Coombs' negative autoimmune haemolytic anaemia. Int J Lab Hematol. 2012;34 (3):311–9.
11. *Barcellini W, Revelli N, Imperiali FG, Villa MA, Manera MC, Paccapeo C i sur.* Comparison of traditional methods and mitogen-stimulated direct antiglobulin test for detection of anti-red blood cell autoimmunity. Int J Hematol. 2010;91(5):762–9.
12. *Bartolmäs T, Salama A.* A dual antiglobulin test for the detection of weak or nonagglutinating immunoglobulin M warm autoantibodies. Transfusion. 2010;50(5):1131–4.
13. *Barcelini W.* Pitfalls in the diagnosis of autoimmune haemolytic anaemia. Blood Transfus. 2015;13(1):3–5.
14. *Judd WJ, Susan TJ, Storry J, Judd WJ.* Judd's Methods in Immunohematology. Bethesda: AABB Press; 2008, str. 407–72.
15. *Berentsen S.* Role of Complement in Autoimmune Hemolytic Anemia. Transfus Med Hemother. 2015;42(5):303–10.
16. *Gehrs BC, Friedberg RC.* Autoimmune hemolytic anemia. Am J Hematol. 2002;69(4):258–71.
17. *Arndt PA, Leger RM, Garratty G.* Serologic findings in autoimmune hemolytic anemia associated with immunoglobulin M warm autoantibodies. Transfusion. 2009;49(2):235–42.
18. *Berentsen S.* Complement Activation and Inhibition in Autoimmune Hemolytic Anemia: Focus on Cold Agglutinin Disease. Semin Hematol. 2018;55(3):141–9.
19. *Berentsen S, Randen U, Tjønnfjord GE.* Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2015;29(3):455–71.
20. *Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, Radice T, Nichele I, Di Bona E i sur.* Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. Blood. 2014;124(19):2930–6.
21. *Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A.* The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anemia. Br J Haematol. 2017;176(3):395–411.
22. *Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A.* Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol. 2017;177(2):208–20.
23. *Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA i sur.* Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. Blood Rev. 2020;41:100648.
24. *Zanella A, Barcellini W.* Treatment of autoimmune hemolytic anemias. Haematologica. 2014;99(10):1547–54.
25. *Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, Hamidou M, Ebbo M, Le Guenno G i sur.* A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). Am J Hematol. 2017;92(1):23–7.
26. *Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth-Hansen H, Langholm R, Knutsen H i sur.* Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. Blood. 2004;103(8):2925–8.
27. *Berentsen S, Randen U, Oksman M, Birgens H, Tvedt THA, Dalgaard J i sur.* Bendamustine plus rituximab for chronic-cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. Blood. 2017;130(4):537–41.
28. *Berentsen S, Randen U, Vågan AM, Hjorth-Hansen H, Vik A, Dalgaard J, Jacobsen EM i sur.* High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. Blood. 2010;116 (17):3180–4.
29. *Petz LD.* Emergency Transfusion Guidelines for Autoimmune Hemolytic Anemia. Lab Med. 2005;36(1):45–8.
30. *Barros MM, Langhi Jr DM, Bordin JO.* Autoimmune hemolytic anemia: transfusion challenges and solutions. Int J Clin Transf Med. 2017;5:9–18.
31. *Raos M, Lukic M, Pulanic D, Vodanovic M, Cepulic BG.* The role of serological and molecular testing in the diagnostics and transfusion treatment of autoimmune haemolytic anaemia. Blood Transfus. 2021 Oct 15. doi: 10.2450/2021.0235-21. Online ahead of print.
32. *Sapatnekar S, Figueroa PI.* How do we use molecular red blood cell antigen typing to supplement pretransfusion testing? Transfusion. 2014;54(6):1452–8.
33. *Petz LD.* A physician's guide to transfusion in autoimmune haemolytic anaemia. Brit J Haematol, 2004;124:712–6. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.04841.x.
34. *Yürek S, Mayer B, Almahallawi M, Pruss A, Salama A.* Precautions surrounding blood transfusion in autoimmune haemolytic anaemias are overestimated. Blood Transfus. 2015;13 (4):616–21.
35. *Kuter DJ, Agajanian R, Arnold DM,* Boxer M, Broome C, Field JJ *i sur.* Fostamatinib, a spleen tyrosine kinase inhibitor, for the treatment of warm antibody autoimmune hemolytic anemia: initial results of the multicenter, open label extension of the soar phase 2 study. Blood. 2018;132:3612.
36. *Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R i sur.* Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med. 2015;372(15):1430–40.

Liječ Vjesn 2023;145:43–52
https://doi.org/10.26800/LV-145-1-2-6

Pregled | Review

Suvremene spoznaje o deformacijama kralježnice u odraslih

Current knowledge on spinal deformities in adults

Simeon Grazio[1], Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić[2], Darko Perović[3], Tatjana Nikolić[1], Neven Kauzlarić[4], Petra Margetić[5], Frane Grubišić[1], Vide Bilić[6], Karlo Houra[7], Dijana Zadravec[5], Neven Ištvanović[4], Dubravka Sajković[1], Viviana Avancini-Dobrović[2], Boris Božić[8]

[1] Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[2] Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, KBC Rijeka, Rijeka
[3] Zavod za traumatologiju i ortopediju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb
[4] Klinički zavod za rehabilitaciju i ortopedska pomagala, KBC Zagreb, Zagreb
[5] Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[6] Klinika za traumatologiju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[7] Specijalna bolnica Aksis, Zagreb
[8] Klinika za neurokirurgiju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

Deskriptori
SKOLIOZA – komplikacije, liječenje, patofiziologija, slikovna dijagnostika; KIFOZA – komplikacije, liječenje, patofiziologija, slikovna dijagnostika; LUMBALNA KRALJEŽNICA – patofiziologija, slikovna dijagnostika; TORAKALNA KRALJEŽNICA – patofiziologija, slikovna dijagnostika; POSTURALNA RAVNOTEŽA; KOSTI ZDJELICE; SAKRUM; TERAPIJSKE VJEŽBE – metode; FIZIOTERAPIJSKI MODALITETI – metode; ORTOPEDSKI KIRURŠKI ZAHVATI – metode; KVALITETA ŽIVOTA

SAŽETAK. Adultne deformacije kralježnice značajno pridonose morbiditetu, napose starije popupacije. Iako je spektar uzroka raznolik najčešće se radi o novonastalim deformacijama na temelju degenerativnih promjena kralježnice. Osim bolova, osjećaja napetosti i drugih neugodnih simptoma, adultne deformacije rezultiraju biomehaničkim poremećajima, smanjenom pokretljivosti, a ponekad i neurološkim deficitima. Sveukupno, deformacije kralježnice u odraslih osoba uzrokuju značajnu onesposobljenost i lošiju kvalitetu života (fizičku i psihičku), dok su s druge strane u svakodnevnoj kliničkoj praksi relativno zanemarena patologija odrasle dobi. Stoga u ovom radu dajemo natativni pregled najnovijih spoznaja o etiopatogenezi, kliničkoj slici, slikovnoj dijagnostici, liječenju (konzervativnom i kirurškom) i postoperativnoj rehabilitaciji bolesnika s adultnim deformacijama najčešćih uzroka.

Descriptors
SCOLIOSIS – complications, diagnostic imaging, physiopathology, therapy; KYPHOSIS – complications, diagnostic imaging, physiopathology, therapy; LUMBAR VERTEBRAE – diagnostic imaging, physiopathology; THORACIC VERTEBRAE – diagnostic imaging, physiopathology; POSTURAL BALANCE; PELVIC BONES; SACRUM; EXERCISE THERAPY – methods; PHYSICAL THERAPY MODALITIES – mehods; ORTOPEDIC PROCEDURES – methods; QUALITY OF LIFE

SUMMARY. Adult deformities of the spine, especially in older population, significantly contribute to morbidity of these patients. Although the spectrum of causes is diverse, most often these are newly formed deformations based on degenerative changes of the spine. Apart from pain, feelings of tension and other unpleasant symptoms of adult deformity, they result in biomechanical disorders, reduced mobility, and sometimes neurological deficits. Overall, spinal deformities in adults cause significant disability and poor quality of life (physical and psychological), while on the other hand, they are relatively neglected in everyday practice. Therefore, in this paper we give a narrative review of the latest findings on etiopathogenesis, clinical picture, imaging diagnostics, treatment (conservative and surgical), and postoperative rehabilitation of patients with adult spine deformities of the most common causes.

Adultne deformacije kralješnice predstavljaju heterogeni spektar abnormalnosti torakalne, lumbosakralne i vratne kralješnice čiji su uzroci raznoliki. Najčešće se radi o razvoju *de novo* progresivne degenerativne skolioze, ali deformacije kralježnice u odrasloj dobi mogu nastati zbog drugih razloga, kao što su metaboličko-endokrinološke bolesti, upalne reumatske bolesti, ozljede/prijelomi kralježnice, ali i tumorske bolesti, prijelomi zdjelice i donjih udova koje mijenjaju biomehaničke odnose ili infekcije s prezentacijom na kralježnici. Također, deformacije kralježnice u odrasloj dobi mogu biti posljedica različitih stanja i bolesti koje su nastuiple tijekom rasta i razvoja, ali se ne smatraju adultnim skoliozama u užem smislu.[1] U ovom radu dat ćemo pregled suvremenih spoznaja o etiopatogenezi, kliničkoj slici, slikovnoj dijagnostici, liječenju (konzervativnom i kirurškom) i postoperativnoj rehabilitaciji bolesnika s adultnim deformacijama kralježnice najčešćih uzroka. Rad je rezultat simpozija koji je pod pokroviteljstvom Razreda za medicinske znanosti HAZU 13. listopada 2021. organiziralo Hrvatsko vertebrološko društvo HLZ-a, u suradnji s Hrvatskim društvom za dječju ortopediju HLZ-a.

Epidemiologija

Prevalencija adultnih deformacija kralježnice u porastu je, napose kod starije populacije zbog produljenja životnog vijeka, pada nataliteta, kao i poboljšanja medicinske dijagnostike i terapije.[1,2] U osoba starijih

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Simeon Grazio, prim. dr. med., https://orcid.org/0000-0003-3407-0317
Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10 000 Zagreb, e-pošta: simeon.grazio@kbcsm.hr

Primljeno 26. svibnja 2022., prihvaćeno 14. listopada 2022.

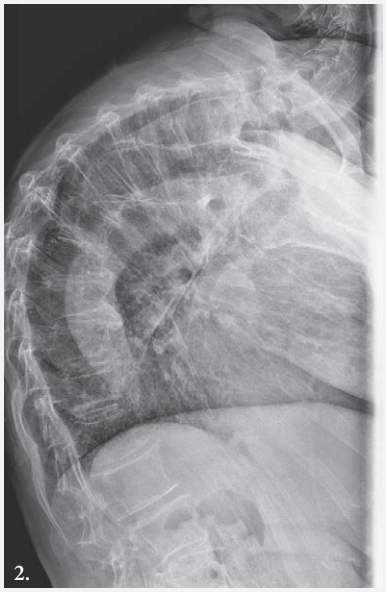
od 65 godina deformacije kralježnice imaju visoku prevalenciju, od 32 – 68%, te prema nekim podatcima uzrokuju veću onesposobljenost, lošiju kvalitetu života i veći psihološki disbalans utječući na mentalno zdravlje nego arterijska hipertenzija ili šećerna bolest.[3,4]

Uzroci i mehanizmi nastanka adultnih deformacija

Uzroci nastanka deformacija kralježnice su brojni, iako su promjene najčešće posljedica starenja, jer s vremenom kralježnica prolazi kroz kaskadu degenerativnih promjena koje mijenjaju njenu biomehaniku i fiziološke krivine, potencijalno vodeći do razvoja bolnih sindroma i kompresije živčanih struktura. Deformacije zbog degenerativnih promjena najčešće su u lumbalnoj kralježnici.[2] Degenerativni proces započinje u intervertebralnom (i.v.) disku s mikrostrukturalnim, a potom i makrostrukturalnim promjenama, s rezultirajućim smanjenjem visine diska, gubitkom vode i proteoglikana uz povećanu enzimsku razgradnju okolnog tkiva. Smatra se da degenerativne promjene i.v. diska, karakteristične za stariju životnu dob, nastaju prvenstveno zbog narušavanja njegove prehrane i kataliziraju daljnje promjene ostalih kralježničkih elemenata.[5] Zbog degenerativnih promjena mijenjaju se mehaničke sile, te se sila premješta na stražnje dijelove vertebralnih segmenata, uzrokujući nestabilnost i.v. zgloba, subluksaciju i sužavanje lateralnog recesusa.[5] Uz to, degenerativni proces zahvaća i trupove kralježaka, spinoznih i poprečnih nastavaka kralješka, a u interarkualnom ligamentu (*ligamentum flavum*) dolazi do smanjenja omjera elastičnih vlakana u odnosu na kolagena vlakna s pojavom značajne fibroze, koja dodatno sužava spinalni kanal i može komprimirati neuralne elemente. Sa starenjem, gubi se mišićna masa tzv. „*core*“ grupe mišića (abdominalni mišići, dijafragma, mišićno dno zdjelice, erektor spine i multifidusi), koji održavaju stabilnost i ravnotežu, što dovodi do alteracije vektorskih sila na kralježnicu te je pomiču izvan ravnoteže.[6] Sve je više spoznaja da bi kralježnicu trebalo promatrati u prostoru te tu činjenicu treba svakako uzeti u obzir pri dijagnosticiranju i liječenju deformacija.[2,7]

Sagitalni balans je ključan u biomehanici kralježnice. Klinički ekvivalent gravitacijske linije kralježnice jest sagitalna vertikalna os (SVO), linija viska (težišnice) iz središta trupa Th1 ili C2 kralješka.[8] Centar težišta tijela uvijek je ispred SVO-a, zbog čega se javljaju momenti sila koji svakog pojedinca prilikom uspravnog stava „vuku“ prema naprijed. Da bi se te sile izjednačile potrebno je djelovati silom suprotnog smjera, što je djelovanje sinergističkih skupina mišića pa se može reći da je u svakog pojedinca ugrađena određena dinamička nestabilnost prilikom uspravnog stava, što nam omogućava brze promjene smjera kretanja.[9] Duval-Beaupere i suradnici prvi su opisali specifičan odnos zdjelice i sakruma s profilnim zakrivljenjima kralježnice, kao i osnovne spinopelvične parametre: zdjeličnu incidenciju, otklon zdjelice, SVO te odnos sakralnog kuta i zdjeličnog otklona.[8] Istraživanja na asimptomatskoj populaciji pokazala su da postoje specifični rasponi vrijednosti svakoga spinopelvičnog parametra, a vrijednosti nagiba zdjelice s lumbalnom lordozom i torakalnom kifozom opisuju stanje spinopelvične harmonije (vrijednost incidencije zdjelice + vrijednost torakalne kifoze – vrijednost lumbalne lordoze < 45°).[10,11] Kod degenerativnih promjena kralježnice dolazi do gubitka fizioloških lordoza te povećanja fiziološke kifoze, što rezultira pomakom SVO-a prema naprijed. Istraživanja su pokazala da pomak SVO-a za više od 4 cm i povećanje fiziološke kifoze linearno korelira sa smanjenjem kvalitete života.[12,13] Prvi kompenzacijski mehanizam jest retroverzija zdjelice, što uključuje povećanje zdjeličnog kuta za više od 15 stupnjeva, a time i povećanja mišićnog rada, što je osnova za javljanje bolnih simptoma. Kada su nedovoljni mehanizmi rotacije zdjelice aktivira se sljedeća skupina kompenzacijskih mehanizama, fleksija kukova, koljena i gležnjeva, što onda narušava fiziološki uspravni stav i normalno hodanje. Posljedično nastupaju strukturalne promjene, segmentalne hiperlordoze, retrolisteze, izravnanja fiziološke kifoze te povećanja vratne lordoze.[14,15] U slučaju narušenih spinopelvičnih parametara pri stajanju i hodu bilježi se povećanje rada u mišićima koji vrše kompenzatorne radnje (*mm. gluteus*, *mm. quadriceps femoris*, *mm. erectores vaertebrae*).[2] Iako je značajan sagitalni deformitet kralježnice definiran pomakom SVO-a za više od 4 cm, važno je prepoznati prijelaznu skupinu bolesnika kod kojih postoji latentni deformitet te spriječiti njegovo daljnje napredovanje.[14,16] Važno je znati i da osobe s visokom incidencijom zdjelice imaju veću mogućnost kompenzacije promjena lokalnih spinopelvičnih odnosa. Poremećaj koronalne ravnine (postranični zavoj) u jednu stranu može se kompenzirati zavojem u suprotnom smjeru na drugom dijelu kralježnice, što je povezano s prekomjernom napetosti mišića i posljedičnom boli. Adultna degenerativna skolioza u koštano zrele osobe definira se krivinom skolioze većom od 10°, a načelno ima tendenciju progresije.[17,18] Posebne su deformacije kralježnice koje nastaju kao posljedica promjena na zdjelici i još češće donjim ekstremitetima. Najčešće se radi o skraćenju jedne noge zbog posljedice loma ili ankilozom odnosno artrodezom pojedinog zgloba noge. Samo skraćenje posljedično izaziva kompenzacijski efekt u vidu skoliotičnog savijanja kralježnice kako bi se tijelo održalo u stabilnom uspravnom položaju s krajnjim efektom glave u uravnoteženom položaju u sve tri ravnine. Primjerice, skraćenje jedne noge od 1–2 cm neće bitno utjecati na kralježnicu prilikom dinamike hodanja na kraćim relacijama, ali u stojećem stavu bitno će utjecati na kralježnicu, što će rezultirati bolnim sindromima, a kasnije i strukturnim promje-







Slika 1. Radiogram / anteriorno-posteriorna projekcija – deformantna degenerativna „S“ skolioza torakolumbalne kralježnice

Figure 1. Radiography – AP projection – deforming degenerative S-shaped scoliosis of thoracolumbar spine

Slika 2. Radiogram / lateralna projekcija – izražena degenerativna kifoza torakalne kralježnice

Figure 2. Radiography – lateral projection – significant degenerative kyphosis of thoracic spine

Slika 3. Radiogram / anteriorno-posteriorna projekcija – deformantna degenerativna „S“ skolioza lumbalne kralježnice

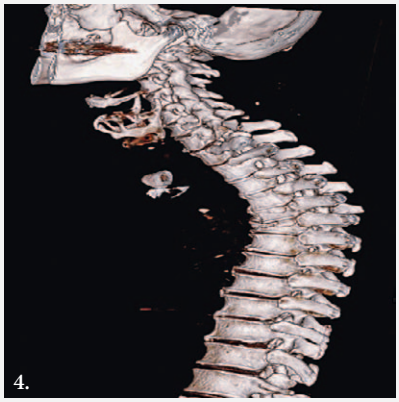
Figure 3. Radiography – AP projection – deforming degenerative S-shaped scoliosis of lumbar spine

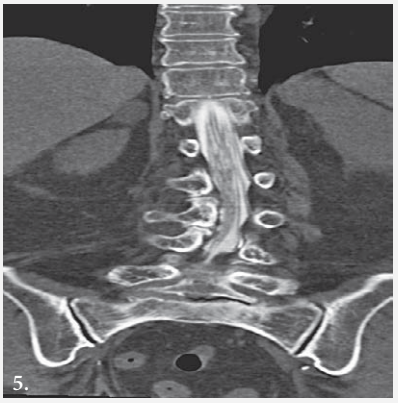
nama ako dugoročno zanemarimo te statičke i dinamičke efekte.[19] Ipak, načelno, koronalni se disbalans kod deformacija kralježnice u odraslih lakše podnosi nego sagitalni disbalans.

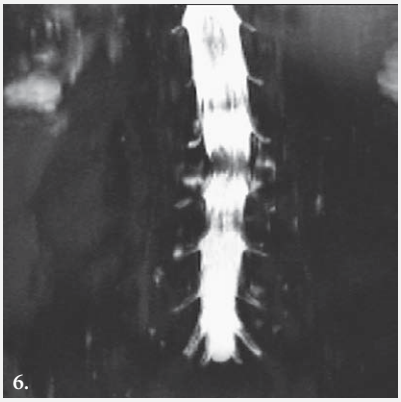
Mora se imati na umu da su osim poremećaja držanja kao posljedice deformacije na razini više kralježaka moguće i promjene stabilnosti na razini pojedinoga vertebralnog segmenta (spondilolisteza), kao i promjene širine spinalnog kanala i intervertebralnih foramena (spinalna i foraminalna stenoza).[11]

Klinička slika i kvaliteta života odraslih bolesnika s deformacijama kralježnice

Simptomi i klinička slika variraju i mogu biti povezani uz aksijalnu bol, ograničenje pokretljivosti, pojavu spazma/slabosti mišićnih skupina, progresivni deformitet ili uz neurološke simptome. Važno je napomenuti da treba razlikovati strukturnu deformaciju kralježnice od lošeg držanja, pa iako potonje također može biti povezano s nekim simptomima, prvenstveno neugode, napetosti mišića i bolova, terapijski pristup je drugačiji, a uz klinički pregled u tom nam je razlikovanju ključna slikovna dijagnostika. Prema rezultatima rada Schwaba i sur. u 40 – 90% bolesnika s deformacijama kralježnice prisutna je bol. U usporedbi boli u leđima s radiografskim nalazom nađena je deformantna skolioza i laterolisteza u odnosu na referentnu vrijednost Th1-S1, postavljenjem viska (SVO), pokrovne plohe L3 i L4 kralješka pomaknute su pod kutom u odnosu na horizontalu, a vidljivi su i poremećaji sagitalnih krivina kralježnice u smislu izravnate L lordoze i pojačane Th-L kifoze.[20] Poremećaj u sagitalnom balansu prediktor je nastanka simptoma mišićnog umora, spazma mišića i difuzne boli uzduž hvatišta mišića na ilijačnoj kristi, sakrumu, a također se može javiti bol uzduž spinalnih nastavaka.[21] Osim toga, a napose u slučajevima hernije i.v. diska, razvoja izraženih spondilofita, spinalne stenoze i listeze može se javiti bol uzduž noge ili u objema nogama uz simptome neurogenih klaudikacija i/ili neuroloških deficita, a kod stenoza u cervikalnoj i torakalnoj kralježnici mogu se razviti simptomi i znakovi kompresivnih mijelopatija.[22] Načelno, bol u križima/leđima i bol uzduž noge kod deformacije odnosno instabiliteta kralježnice pojačavaju se u uspravnom stavu, dok se simptomi smiruju u ležećem položaju, zbog smanjenja aksijalnog opterećenja. Neurogene klaudikacije u početku se smanjuju u fleksijskom položaju trupa i kukova, a u uznapredovaloj fazi samo u sjedećem položaju s rukama položenima primjerice na naslon stolice ispred sebe, kako bi se rasteretila težina trupa. Kod jako izraženih deformacija kralježnice, a napose kifoze, može biti otežano disanje, mogu nastati poteškoće u radu







Slika 4. Kompjuterizirana tomografija – višeslojna (MSCT), 3D – pojačana kifoza torakalne kralježnice kao posljedica kompresijskog prijeloma trupova Th5 i Th6 kralješka

Figure 4. Multi-slice computerized tomography (MSCT), 3D – increased kyphosis of the thoracic spine as a consequence of compression fracture of Th5 and Th6 vertebrae

Slika 5. Kompjuterizirana tomografija s mijelografijom / sagitalna rekonstrukcija – deformantna sinistrokonveksna skolioza lumbalne kralješnice uz stenozu spinalnog kanala

Figure 5. Computerized tomography with myelography – sagital reconstruction, deforming sinistroconvex scoliosis of the lumbar spine with spinal canal stenosis

Slika 6. Magnetska rezonancija s mijelografijom / koronalna ravnina – stenoza spinalnog kanala u visini L2-L3, neuralna kompromitacija L3 obostrano

Figure 6. Magnetic resonance imaging with myelography /coronal plane – spinal stenosis L2/L3 with neural compression of L3.

srca te poremećaj funkcije glavnih krvnih žila u torakalnoj šupljini, a bolesnici mogu imati simptome dispepsije, nadutost trbuha i osjećaj punoće u želucu nakon malih obroka hrane.[23,24] Uz deformacije kralježnice, a napose ako su prisutni bolovi smanjena je pokretljivost pojedinih segmenata kralježnice, uz prethodno navedene poremećaje u stajanju i hodanju, prvenstveno zbog poremećaja sagitalnog balansa. Sve navedeno utječe na smanjenje kvalitete života.[25]

U slučaju da postoji neka podležeća bolest, klinička slika će biti upotpunjena simptomima i znakovima te bolesti. U slučaju deformacija kralježnice uzrokovanih osteoporotskim kompresivnim prijelomom ili kaskadnim prijelomima više susjednih kralježaka, najčešće srednjeg i donjeg torakalnog i gornjeg lumbalnog dijela, dominira slika hiperkifoze (tzv. grba udovica), a prijelom nastaje na malu traumu (npr. kašljanje, kihanje ili pregibanje trupa prema naprijed) ili nerijetko nema nikakvoga povezujućeg događaja.[26] Gubitak tjelesne visine kao indirektni znak može ukazivati na osteoporotski prijelom u starijoj dobi, pa je tako nađen pozitivni omjer vjerojatnosti nalaza vertebralnog prijeloma od 1,73, 2,35, i 2,89 kod gubitka na visini u odnosu na mladu dob od 2, 3 i 4 cm.[27] Ako je prisutna, bol je obično dobro lokalizirana na mjestu prijeloma, a najčešće bez neuroloških simptoma. Ako je podležeća bolest aksijalni spondiloartritis (neradiografski ili radiografski – ankilozantni spondilitis) karakterističan simptom je tzv. upalna križobolja, koja ima obilježja da bol nastupa postupno, ne smanjuje se mirovanjem nego kretanjem/vježbanjem te obično bolesnika budi u drugom dijelu noći i praćena je produženom jutarnjom zakočenošću, a dobro terapijski reagira na primjenu nesteroidnih antireumatika. U uznapredovaloj fazi bolesti nastaje fiksirana deformacija kralježnice, uz ankilozu sakrolijakalnih zglobova te uz posljedične fleksijske kontrakture kukova i koljena. U takvoj uznapredovaloj fazi bolesti razvija se tipična klinička slika tzv. stava skijaša, uz gubitak pokreta i poremećaj balansa u svim ravninama. U tih bolesnika, kao i u bolesnika s reumatoidnim artritisom, može nastati potencijalno vitalno ugrožavajuća atlanto-aksijalna subluksacija.[24,28–30]

Kod evaluacije bolesnika s deformacijom kralježnice u obzir treba uzeti čimbenike koji doprinose njezinom razvoju i progresiji pa tako i potencijalnoj simptomatologiji. To su okolišni čimbenici (npr. pušenje, pretilost), komorbiditeti (npr. osteoporoza, upalne reumatske bolesti, manifestne sarkopenije i osteosarkopenije), prijašnje predadultne deformacije kralježnice (npr. idiopatska juvenilna ili adolescentna skolioza), čimbenici vezani uz profesiju (npr. ponavljajuća sagibanja i teški fizički posao, dugotrajno sjedenje, vibracije) te psihosocijalni čimbenici (stres, anksioznost, depresija ili poremećaji spavanja).[6] Vrlo je važno ne zanemariti atipične simptome kao što su noćna bol, povišena tjelesna temperatura ili mršavljenje koji mogu ukazivati na malignu bolest ili drugo ozbiljno

stanje koje zahtijeva dodatnu i žurnu dijagnostičku obradu (tzv. crvene zastave).[25]

Kvaliteta života bolesnika s deformacijama kralježnice utječe na odluku o liječenju. Procjenjuje se na temelju informacija o boli tijekom različitih aktivnosti, može li i koliko dugo stajati ili hodati, može li provoditi uobičajene aktivnosti svakodnevnog života, kako bolesnik percipira sebe i svoj izgled i kako to utječe na njegovo mentalno zdravlje, odnosno sveukupno funkcioniranje. Postoje validirani upitnici za kvantitativnu procjenu kvalitete života koji mogu biti korišteni i u praćenju tih bolesnika. Najčešće se koriste *Oswestry Disability Index* (ODI) i *Scoliosis Research Society-22,* iako se mogu primijeniti i neki generički upitnici, npr. *Short-Form-36* (SF-36). Kvaliteta života u bolesnika sa skoliozom može ostati stabilna tijekom više desetljeća, u nekih bolesnika može opadati postupno, ali ima slučajeva naglog pogoršanja kroz nekoliko tjedana ili mjeseci sa značajnim pogoršanjem deformacija, boli i onesposobljenosti.[31]

Slikovna dijagnostika skolioza i kifoza u odraslih

Slikovna dijagnostika deformacija kralježnice, a nakon kliničkog pregleda, uključuje standardne radiograme, kompjutoriziranu tomografiju (CT), magnetsku rezonanciju (MR) te mijelografiju u kombinaciji s CT-om odnosno MR-mijelografiju.[32,33] Usprkos razvoju modernih dijagnostičkih metoda, kod dijagnostike i analize deformiteta kralježnice standardni radiogrami ostaju zlatni standard. Standardni radiogrami rade se u dvije projekcije, anteroposteriornoj i lateralnoj. [34] Preporučuje se učiniti cjelovitu snimku kralježnice od prvoga vratnog do petoga sakralnog kralješka (orto-snimka) radi bolje procjene stupnja deformiteta te preciznijeg mjerenja. Mjerenje kutova pri procjeni stupnja deformacija puno je točnije na snimkama u stojećem položaju. Primjenom standardnih radiograma možemo postaviti dijagnozu te klasificirati stupanj deformiteta, mjeriti kutove angulacije kralježnice i zdjelice i to je metoda izbora za praćenje progresije deformiteta i rezultata liječenja (slika 1). Na tim snimkama mogu se izmjeriti spinopelvični parametri i zakrivljenost kralježnice kao što su: sagitalna vertikalna os (SVO), koronalna vertikalna os (CVA), zdjelična incidencija (PI), otklon zdjelice (PT), sakralni nagib (SS), lumbalna lordoza (LL) i torakalna kifoza (TK). Na temelju ovih izmjera određujemo tip kralježnice po Rousollyju i ustanovljujemo stupanj i tip deformacije (slika 2), (slika 3). Kod interpretacije snimaka bitno je analizirati susjedne segmente, stupanj zavojitosti (primarni, sekundarni; strukturalni ili nestrukturalni), stupanj angulacije za koronalne deformacije (metoda mjerenja kuta po Cobbu – deformacije >30° smatramo značajnima), stupanj rotacije kralješka (metoda Nash-Moe) i duljinu samog deformiteta u koronalnoj i sagitalnoj ravnini (prema sistemu Lenka ili King). Kod analize bitno je odrediti vrh deformacije (kralježak koji ima najveći odmak u stranu od središnje sakralne vertikalne linije) i rubne kralješke (kralješci koji imaju najveći stupanj rotacije). Neutralni kralježak je prvi kralježak koji nije rotiran, u neutralnom je položaju i uvijek je smješten bliže rubnim kralješcima nego vrhu, dok se stabilnim kralješkom smatra onaj koji je smješten najbliže središnjoj sakralnoj vertikalnoj liniji. Na vrhu deformacije načelno se vide najveće degenerativne promjene u području i.v. diska, rotacija i lateralna subluksacija, kao i osteofiti koji nastaju kao odgovor na segmentalnu nestabilnost. Za bolju procjenu funkcije dinamičkih vertebralnih segmenata moguće je učiniti funkcijske snimke u antefleksiji, retrofleksiji i laterofleksiji za dokaz eventualnog instabiliteta uslijed pomaka kralješka. Po Robinu i suradnicima godišnja progresija degenerativnih skolioza je 1,6° – 2,4° uz pogrešku mjerenja od 5°, pa se kontrolni radiogram preporučuje u razdobljima ne češćima od četiri do pet godina kako rezultati mjerenja ne bi ušli u raspon pogreške samog mjerenja.[32,33]

CT i MR su dopunske metode u slučaju kada se sumnja na koštane ili neurološke uzroke deformiteta. Prednost CT-a je mogućnost trodimenzionalnih rekonstrukcija cijele kralježnice, dok je njegov nedostatak velika doza zračenja (slika 4). Mijelografija kao kontrastna, invazivna pretraga može nam pomoći u boljem prikazu spinalnog kanala, duralne vreće i medule te neuralnih struktura. Preporučuje se u nastavku pretrage učiniti postkontrastni CT za bolju vizualizaciju struktura (slika 5). MR mijelografija je neinvazivna pretraga bez upotrebe kontrastnog sredstva koja nam također pomaže u boljoj vizualizaciji neuralnih struktura. Slabiji je prikaz okolnih, prvenstveno koštanih struktura[35,36] (slika 6).

Ovdje se moraju spomenuti asimptomatski bolesnici, dakle oni s nalazima deformacija na prikazima slikovnih metoda. Naime, iako takvi bolesnici zahtijevaju određene mjere, prvenstveno one preventivne, prilikom obrade, a napose aktivnog liječenja u obzir treba uzeti sve parametre, prvenstveno one kliničke, a ne samo rezultate slikovnih prikaza.[37]

Konzervativno liječenje deformacija kralježnice u odraslih

Konzervativno liječenje deformacija kralježnice u odraslih osoba ovisi prvenstveno o uzroku ili uzrocima deformacije, ali i o tipu i vrsti deformacije, odnosno biomehaničkim poremećajima koji utječu na statiku i dinamiku kako kralježnice tako i cijelog tijela, o težini kliničke slike, uključujući eventualnu zahvaćenost neuralnih struktura, te o dobi i pridruženim bolestima. Primjenjuju se poznati klinički principi i smjernice koje najčešće obuhvaćaju medikamentno liječenje, ciljanu fizikalnu terapiju, terapijske vježbe, ali i druge modalitete koji mogu doprinijeti smanjenju ili

uklanjanju tegoba kao što su prirodni ljekoviti činitelji (primjerice hidroterapija ili balneoterapija).[38,39] Uz simptomatsko liječenje lijekovi koji se koriste ovisit će o podležećoj bolesti (npr. lijekovi za liječenje osteoporoze ili upalnih reumatskih bolesti).

Terapijske vježbe

Temelj konzervativnoga liječenja kod deformacija kralježnice u odraslih čine terapijske vježbe.[40] Danas su razvijeni različiti koncepti terapijskih vježbi, a prilagođavaju se vrsti, tipu i stanju deformacije uvažavajući kako medicinske tako i biološke te psihosocijalne čimbenike svakog bolesnika ponaosob. Načelno, kod skolioza u odraslih osoba temeljni principi vježbanja zasnivaju se na torakalnom disanju ekspiratornog tipa, vježbama jačanja trbušnih mišića u sjedećem, polusjedećem i ležećem položaju, vježbama jačanja mišića leđnih ekstenzora, vježbama istezanja kvadratnoga lumbalnog mišića koji je skraćen na strani konkaviteta, istezanja aduktornih i mišićja stražnje lože natkoljenice, te vježbama održanja/poboljšanja mobilnosti vertebralnih dinamičkih segmenata kralježnice. Uz prethodno, hoće li se prioritet dati simetričnim ili asimetričnim vježbama ovisi i o tome je li deformacija dijelom ili potpuno fiksirana. Tako je kod fiksirane deformacije naglasak na vježbama istezanja mišićja udubljene strane te vježbama jačanja mišićja izbočene strane, dok kod nefiksirane skolioze provodimo simetrične vježbe mišićnih skupina u ravnoteži između snage, jakosti i elastičnosti.[41] Kod kifoze temeljna načela terapijskih vježbi zasnivaju se na pasivnim i aktivnim principima. Ležanje na trbuhu s povišenim jastukom odnosno korekcija kifotične krivine u ležećem položaju preko reklinacijskog oslonca (lopte, savijenog ručnika i sl.) jesu pasivni principi. Aktivni principi zasnivaju se na terapijskim vježbama koje za cilj imaju istezanje mišića prednjeg zida prsnog koša, aktivno istezanje kralježnice u aksijalnoj osovini – vježbe u visu, istezanje stražnje lože mišića natkoljenice. Istodobno se rade vježbe korekcije pojačane lumbalne lordoze istezanjem trbušnih mišića uz skraćivanje paravertebralnih te konačno vježbe elastičnog razgibavanja kralježnice u cjelini. Vježbe se izvode u ležećem stavu, četveronoške te u stojećem stavu. Posebnu pažnju treba posvetiti vježbama disanja, s krajnjim ciljem sprječavanja razvoja respiratorne insuficijencije.[42] Hiperlordoza lumbalne kralježnice može biti pridružena deformacija kifotičnoj deformaciji kralježnice, ali i izolirana deformacija neovisno o strukturi torakalne kralježnice. Pasivni principi obuhvaćaju ležanje na trbuhu s postavljenim jastukom ispod trbuha te ležanje na leđima uz poluflektirane kukove i koljena. Kod hiperlordoze nalazimo skraćenu i napetu muskulaturu ekstenzora trupa (*m. quadratum lumborum* i *mm. erector spine*) te fleksora kukova (*m. iliopsoas*) pa je sukladno tomu navedene mišiće potrebno istezati, dok s druge strane imamo oslabljene trbušne mišiće i ekstenzore kuka koje, dakle, treba ojačavati. Uz navedene vježbe potrebno je provoditi i vježbe pravilnog položaja zdjelice.[42]

Uz terapijsko vježbanje možemo primjenjivati i tehnike masaže, manualne terapije, tehnike trakcije uz balneoterapiju i hidroterapiju. No, navedene su metode većinom potpora terapijskom vježbanju, jer se u praksi najčešće provode sporadično te imaju kratkotrajan učinak na liječenje osoba s deformacijama kralježnice.

Fizikalna terapija kod deformacija kralježnice u odraslih

U kliničkoj praksi, uz terapijske vježbe, primjenjujemo različite metode fizikalne terapije i to prvenstveno u osoba koje uz deformacije kralježnice imaju bolove u području kralježnice, ali posljedično i u drugim dijelovima tijela, napose nogama. Takvi modaliteti su oni kojima primjenjujemo lokalnu toplinu ili hladnoću, elektroterapiju, ultrazvučnu terapiju, terapiju magnetskim poljima, svjetlosnu terapiju itd. Međutim, problem u objektivnoj ocjeni učinka fizikalne terapije jest mali broj provedenih kliničkih ispitivanja, koja su zbog različite metodologije i pristranosti često teško usporediva. Među elektroterapijskim metodama u simptomatskih bolesnika s deformacijama kralježnice najčešće se koristi transkutana električna živčana stimulacija (engl. kratica TENS).[38,43] Za učinkovitost elektrostimulacije koja se ponekad apostrofira u liječenju skolioza, napose u odraslih, nema dokaza. Iako primjena pasivnih fizikalno-terapijskih metoda uz kinezioterapijske modele može polučiti veću uspješnost nego primjena pojedinačnog modaliteta, veličinu tog učinka zbog ranije navedenih razloga teško je točno utvrditi.

Deformacije kralježnice u odraslih i sportsko-rekreativne aktivnosti

Provođenjem određenih sportsko-rekreativnih aktivnosti bitno poboljšavamo kvalitetu života koja proizlazi iz znanstveno dokazanih povoljnih učinaka bavljenja sportom i rekreacijom na tjelesno, psihološko i socijalno zdravlje. No, kod osoba s deformacijama kralježnice ipak treba imati na umu promijenjenu statiku i dinamiku kralježnice, ali time više ili manje cijelog tijela te se stoga kod određenih tipova deformacije neki sportovi preporučuju, a pojedini ne.[44,45] Sportsko-rekreativne aktivnosti prilagođavaju se individualnim obilježjima svakog bolesnika ponaosob, ali imamo i neka načela vezano za osnovne tipove deformacija. Kod deformacije kralježnice s prevladavajućom kifozom, kada je eventualni udio skolioze i rotacije kralježnice mehanički bez bitnog značaja, načelno se preporučuju sve sportsko-rekreativne aktivnosti koje potiču istezanje kralježnice, kao što su: plivanje, jahanje, košarka, badminton, sportovi na skijama, posebice skijaško hodanje, kate u nekim borilačkim vještinama ili ples. Naravno, svi navedeni sportovi mogu imati djelo-

mična ograničenja u slučaju izrazito teške kifoze, gdje postoji znatna ugroza od pada zbog narušene ravnoteže.[46–48] S druge strane preporučuje se izbjegavati sportove s opasnim i bolnim pokretima za kralježnicu te kod skolioza s većim stupnjem deformacije. Tu spadaju primjerice svi sportovi koji uključuju bacanja i padove (judo, hrvanje i sl.), preskoci, skokovi i salto u gimnastici, trčanje na srednje i duge pruge, intenzivni treninzi s velikim vanjskim opterećenjima i naprezanjima kao što je dizanje utega[49], ali i tzv. jednostrani sportovi, primjerice mačevanje, tenis, atletske discipline koje uključuju izbačaj jednom rukom.[50,51] Kod deformacija kralježnice sa skoliozom potreban je veći oprez u pristupu bavljenju sportsko-rekreativnim aktivnostima, jer je skolioza sama po sebi deformacija u sve tri ravnine, što je uz stupanj skolioze bitno za izbor takvih aktivnosti. Kod blažih stupnjeva skolioze, do 10 – 20 stupnjeva, nema bitne zapreke za bavljenje određenom sportsko-rekreativnom aktivnosti te se preporučuje svaka takva aktivnost ako osoba osjeća psihofizičku ugodu. Kod skolioza s većim stupnjevima deformacije ne preporučuju se sportovi koji izazivaju dodatna opterećenja na vršnim konveksnim područjima, primjerice vježbe u teretani s utezima (prekomjerno opterećenje može dovesti do razvoja hernija i.v. diska i potencijalnog pogoršanja skolioze), gimnastika (zbog naglih pokreta), trčanje na srednje i duge staze. Za razliku od svih prije navedenih sportskih i rekreativnih aktivnosti, dvije aktivnosti koje se posebice preporučuju jesu nordijsko (skandinavsko) hodanje i biciklizam, koje imaju povoljne biomehaničke učinke. Kod bicikliranja, naravno pod uvjetom pravilnog pozicioniranja na konstrukciji bicikla (i sobnog), a bez izraženoga kifotičnog stava, učvršćujemo muskulaturu cijelog tijela uz istodobnu zaštitu zglobova nogu poradi zatvorenog kinematičkog lanca. Nordijsko hodanje smatra se rekreacijom bez ograničenja, jer je hodanje samo po sebi najprirodnije fiziološko kretanje čovjeka. Povoljan efekt nordijskog hodanja očituje se izvrsnim kardiorespiratornim i cirkulacijskim učincima, ali i onima povezanim s ravnotežom i koordinacijom, pa sve do vrlo povoljnoga biomehaničkog učinka na udove i trup, odnosno time i na kralježnicu kroz postizanje praktičke istodobnosti učinaka snaženja i fleksibilnosti kralježnice kroz laganu kontrarotaciju gornjeg/donjeg dijela kralježnice, a bez prekomjernih i naglih kretnji.[52,53] Osobe s deformacijom kralježnice veći dio dana provode ipak u sjedećem ili ležećem (spavanje) položaju, kao i potrebnim uspravnim radnim položajima ovisno o zanimanju, te je stoga potrebno obratiti pažnju na ergonomične položaje tijela. U edukaciji i ergonomskoj prilagodbi važno je da osoba prilikom rada nema flektiranu kralješnicu, inkliniranu zdjelicu u odnosu na osovinu kralješnice i osovine natkoljeničnih i koljeničnih zglobova, prekomjernu antepulziju u ramenima, ekstenziju u lakatnim zglobovima, prekomjernu fleksiju i devijaciju u ručnim zglobovima, itd.

Deformacije kralježnice i ortopedska pomagala

Pri izboru upotrebe pojedinih ortopedskih pomagala treba imati u vidu postojanje deformacije kralježnice same po sebi, ali i činjenicu da promjena statike zdjelice i nogu utječe i na promjene osovine kralježnice i može izazvati deformacije kralježnice koje ranije nisu postojale. Primjena spinalnih ortoza, torakolumbosakralnih ili lumbosakralnih, indicirana je samo u onih odraslih osoba s deformacijom kralježnice koje imaju i pridružene bolne sindrome. Preporuka je u tom slučaju da se ortoza nosi toliko koliko je potrebno vrijeme do regrediranja bolnog sindroma, ali ipak uz određene mjere opreza glede trajanja nošenja, a zbog potencijalno negativnih učinaka u smislu hipotrofije/atrofije mišića i uvijek u kombinaciji s vježbanjem. Iako se kod deformacija kralježnice bez prisutnosti bolnog sindroma ne preporučuje upotreba spinalnih ortoza, iznimke mogu biti osobe koje po naravi svog posla imaju izrazita opterećenja kralješnice ili trbušnog zida. Kod deformacija kralježnice s narušenom ravnotežom i koordinacijom preporučuje se uporaba štapa ili štaka, s tim da je naglasak prilikom upotrebe štaka prvenstveno na sprječavanju padova, a manje na samom rasterećenju. Kod statičkih i dinamičkih poremećaja nogu (skraćenja, pareze i sl.), a koji izazivaju biomehaničke promjene i na kralježnici, može se preporučiti neko od pomagala iz područja ortotike nogu, od ortopedskih cipela do pojedinih ortoza koje obuhvaćaju po potrebi zglobove kuka, koljena, nožnog zgloba te stopalo, te će se time pomoći u prevenciji i smanjenju simptoma deformacija kralježnice.[19] Takva pomagala mogu biti statička ili dinamička, a koja će biti primijenjena ovisi od vrste i težine funkcionalnog ispada noge ili pojedinog dijela noge.

Operacijsko liječenje deformacije kralježnice u odraslih

Operacijsko liječenje deformacija kralježnice u odraslih s ciljem korekcije poremećaja držanja jest uspješno, ali i opterećeno visokim postotkom komplikacija. Cilj operacijskog liječenja jest postići zadovoljavajuću korekciju sagitalne i koronalne osovine kralješnice, adekvatnu dekompresiju duralne vreće i korjenova živaca uz postizanje što bolje funkcije kralježnice i tjelesne neovisnosti o tuđoj pomoći. U svakoj takvoj operaciji razlikujemo četiri zasebna postupka: korekcija deformacije, fiksacija, spondilodeza i dekompresija korjenova živaca ili duralne vreće. Korekcija deformacije provodi se prednjim pristupom na razini intervertebralnih prostora (interkorporalna fuzija s lordozacijskim umetkom) ili na razini trupa kralješka umetanjem zamjenskog kralješka (engl. *vertebral body replacement* – VBR). U stražnjem pristupu korekcija deformacije je moguća Smith-Petersenovim osteotomijama (SPO) na više vertebralnih segmenata, pedikularnom subtrakcijskom osteotomijom (PSO) na

jednoj ili dvije razine ili resekcijom pedikla s trupom i susjednoga intervertebralnog diska (PSO+). Fiksacija se provodi sa svrhom zadržavanja postignute korekcije deformacije. Najčešće se radi stražnja fiksacija pedikularnim vijcima i povezanjem longitudinalnim šipkama koje modeliramo prema fiziološkim krivinama, dok se prednja fiksacija provodi samo na dva ili tri segmenta na mjestu prethodne VBR. Spondilodeza je postupak postavljanja kosti (autogene, alogene ili aloplastične) na stražnje elemente ili u interkorporalne prostore sa svrhom intersegmentalnoga koštanog povezivanja (artrodeza, fuzija). Ukoliko se to ne učini moguće je rasklimavanje vijaka ili pucanje šipki postavljenih u postupku. Dekompresija duralne vreće ili korjenova živaca potrebna je ukoliko postoji kompresivni neurokirurški supstrat. Ovo je postupak uklanjanja pritiska vezivnog tkiva koje pritišće neuralne strukture, a prethodno je verificiran MSCT ili MR snimanjem. Zbog korištenja više kirurških postupaka u više razina, operacije deformacija kralježnice su najduže i najkompleksnije od svih vrsta operacija kralježnice. Produženje vremena operacije povećava operacijske rizike te ove kompleksne operacije ponekad razdijelimo u više manjih operacija.[54–56] Ipak kirurške komplikacije nisu tako rijetke: infekcija rane, lezija duralne vreće, primarna i sekundarna klimavost implantata, prijelom ili kifoza susjedne razine iznad kraja spondilodeze (engl. *proximal junction kyphosis* – PJK). Prema literaturi učestalost kirurških komplikacija nastaje i u do 40% tih operacija. Ove komplikacije zahtijevaju nove operacije kojima se popravljaju novonastala stanja.[55,57] Osim kirurških komplikacija mogući su i poremećaji funkcije vitalnih organa: infarkt miokarda, cerebralna ishemija, respiratorna insuficijencija, renalna insuficijencija i druge, uz naravno ostale rizike kao što su primjerice infekcije. U planiranju liječenja svakom bolesniku treba zasebno procijeniti očekivane dobiti i rizike, te u suradnji s bolesnikom i njegovom obitelji donijeti odluku o liječenju.[58–60]

Postoperativna rehabilitacija nakon kirurških zahvata zbog deformacije kralježnice u odraslih

Glavni cilj rehabilitacijskog programa nakon kirurških korekcija deformacija kralježnice jest oporavak bolesnika do pune funkcije što je ranije moguće bez kompromitacije integriteta kirurške intervencije, odnosno, u konačnici poboljšanje kvalitete života prilikom izvođenja aktivnosti dnevnog života. Nakon operacija na kralježnici zbog deformacija u odraslih osoba načelno se ne očekuje smanjenje ili progresija deformacije.[61] U postoperativnom razdoblju rana mobilizacija je ključni čimbenik u prevenciji dekondicioniranja i minimaliziranja drugih sekundarnih morbiditeta. Postoperativna primjena i duljina korištenja ortoze temelji se na stabilnosti osteosintetskog materijala. Napose je važna prevencija kontraktura koje se mogu razviti zbog smanjene mobilnosti te edukacija bolesnika oko provođenja aktivnosti dnevnog života za vrijeme nošenja ortoze i postupno uvođenje vježbi za kondicioniranje kada se postigne stabilnost kralježnice. Potrebno je izbjegavati prekomjerna opterećenja u području cijeljenja za vrijeme provođenja vježbi snaženja i vježbi opsega pokreta.[61,62]

Zaštita kralježnice u ranom postoperativnom periodu i pravovremeno uključivanje vježbi, uz poštivanje osteointegracije i faza remodeliranja kosti, važni su principi postoperativne rehabilitacije. Proces osteointegracije značajno određuje tijek postoperativne rehabilitacije, pri čemu je potrebna dobra suradnja operatera i rehabilitacijskog tima. Osteointegracija je izravna funkcionalna i strukturna poveznica između živoga koštanog tkiva i nosive površine implantata. Smatra se da je proces osteointegracije završen kada više nema pomicanja između implantata i kosti, čime je implantat trajno ugrađen u kost. Osteogeneza predstavlja proces formiranja nove kosti oko implantata, a remodeliranje kosti oko implantata može potrajati i do jednu godinu, a taj proces mora biti podržan rehabilitacijskim programom. Ukoliko bi rehabilitacijski program bio preintenzivan prije završetka osteointegracije, može doći do razlabavljenja osteosintetskog materijala.[61,62] S druge strane, kod koštane fuzije pokret je neophodan za ubrzanje cijeljenja fuzije. Primjena opterećenja na područje fuzije može se započeti tri mjeseca postoperativno, a intenzivnije aktivnosti nakon šest mjeseci.[62] Posebno je važan koncept stabilizacije muskulature trupa („*core*“ muskulature). On se odnosi na snaženje duboke muskulature kralježnice i muskulature zdjelice. Cilj stabilizacijskih vježbi jest snaženje ključnih mišića i omogućavanje prijenosa opterećenja iz gornjeg u donji dio tijela formiranjem mišićnog korzeta. Osim snaženja specifičnih mišićnih grupa kralježnice i zdjelice važno je jačati i mišiće korijenskih zglobova, što se može postići uključivanjem aktivnosti kao što su plivanje i šetnja.[62] Područje između fuzioniranog i neoperiranog segmenta kralježnice može biti potencijalni izvor boli i kifoze zbog nejednake distribucije sila u sagitalnoj ravnini. Preoperativna atrofija multifidusa povezana je s postoperativnim sagitalnim otklonom i progresijom kifoze. Ispravna aktivacija mišića može pomoći u stabilizaciji kralježnice i prevenciji razvoja ove komplikacije. Fuzija u području lumbalnog segmenta kralježnice nepovoljno utječe na snagu ekstenzorne muskulature i balans između ekstenzora i fleksora trupa. Uobičajeno su ekstenzori trupa snažniji od fleksora iako je kod degenerativnih promjena snaga lumbalnih ekstenzora smanjena. Nakon spinalne fuzije disbalans između ekstenzora i fleksora trupa perzistira ili je čak povećan. Jačina tog disbalansa neće se oporaviti spontano s dnevnim aktivnostima, iako se bol i onesposobljenost oporavljaju nakon operativnog zahvata. Dekondicioniranje uslijed prolongirane imobilizacije i smanjene snage muskulature trupa te strah od pokreta mogu pridonijeti onesposobljenosti i lošijoj kvaliteti života.[61]

Zbog slabije kvalitete do sada provedenih istraživanja rehabilitacijskih postupaka nakon operativnih zahvata zbog deformacija kralježnice nema standardiziranih rehabilitacijskih protokola temeljenih na dokazima. Ipak, rezultati dosadašnjih istraživanja daju nam pravo za upute o primjeni metoda fizikalne medicine i rehabilitacije, kojima se može smanjiti bol i bolje i brže pozitivno utjecati na oporavak funkcionalne sposobnosti.[61,63,64]

Zaključno, ovim smo radom željeli dati pregled suvremenih spoznaja, odnosno ukazati na važnost te na mogućnosti dijagnosticiranja i liječenja, kao i postoperativne rehabilitacije u bolesnika s deformacijama kralježnice u odrasloj dobi, koje su relativno česte, ali isto tako i zanemareni dio u sveukupnoj patologiji, napose starije dobi. Pravovremenim dijagnosticiranjem i liječenjem danas možemo postići dobre rezultate i poboljšati kvalitetu života tih bolesnika.

INFORMACIJA 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: SG, TSLV, NK, FG, VB, DZ, NI, BB

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: SG, TSLV, TN, NK, PM, FG, VB, KH, NI, DS, VAD

Pisanje prve verzije rada: TSLV, DP, TN, NK, PM, KH, DS, VAD

Kritička revizija: SG, TSLV, DP, FG, BB

LITERATURA

1. *Good CR, Auerbach JD, O'Leary PT, Schuler TC.* Adult spine deformity. Curr Rev Musculoskelet Med. 2011;4(4):159–67.
2. *Diebo BG, Shah NV, Boachie-Adjei O, Zhu F, Rothenfluh DA, Paulino CB i sur.* Adult spinal deformity. Lancet. 2019;394 (10193):160–72.
3. *Kebaish KM, Neubauer PR, Voros GD, Khoshnevisan MA, Skolasky RL.* Scoliosis in adults aged forty years and older: prevalence and relationship to age, race, and gender. Spine. 2011;36(9):731–6.
4. *Diebo BG, Lavian JD, Murray DP, Liu S, Shah NV, Beyer GA.* The impact of comorbid mental health disorders on complications following adult spinal deformity surgery with minimum 2-year surveillance. Spine. 2018;43(17):1176–83.
5. *Grazio S, Bašić Kes V, Grgurević L, Perović D, Schnurrer Luke Vrbanić T, Kovač Z i sur.* Novosti u etiopatogenezi, dijagnostici i liječenju bolesnika s degenerativnim promjenama intervertebralnog diska slabinskog dijela kralježnice. Liječ Vjesn. 2021;143:63–77.
6. *Bhatnagar SB, Azuh O, Knopp HE.* Lumbar degenerative disease. U: Frontera WR, Silver JK, Rizzo TD, ur. Essentials of Physical Medicine and Rehabilitation. Philadelphia: Elsevier; 2019, str. 244–6.
7. *Wong E, Altaf F, Oh LJ, Gray RJ.* Adult Degenerative Lumbar Scoliosis. Orthopaedics. 2017;40(6):930–9.
8. *Duval-Beaupère G, Schmidt C, Cosson P.* A Barycentremetric study of the sagittal shape of spine and pelvis: the conditions required for an economic standing position. Ann Biomed Eng. 1992;20(4):451–62.
9. *Steinmetz MP, Benzel EC, ur.* Benzel's Spine Surgery: techniques, complication avoidance, and management. 4. izd. Philadelphica: Elsevier; 2017, str. 2136.
10. *Roussouly P, Gollogly S, Berthonnaud E, Dimnet J.* Classification of the normal variation in the sagittal alignment of the human lumbar spine and pelvis in the standing position. Spine. 2005;30(3):346–53.
11. *Schwab F, Patel A, Ungar B, Farcy JP, Lafage V.* Adult spinal deformity-postoperative standing imbalance: how much can you tolerate? An overview of key parameters in assessing alignment and planning corrective surgery. Eur Spine J. 2010; 35(25):2224–31.
12. *Kuntz C 4th, Levin LS, Ondra SL, Shaffrey CI, Morgan CJ.* Neutral upright sagittal spinal alignment from the occiput to the pelvis in asymptomatic adults: a review and resynthesis of the literature. J Neurosurg Spine. 2007;6(2):104–12.
13. *Glassman SD, Bridwell K, Dimar JR, Horton W, Berven S, Schwab F.* The impact of positive sagittal balance in adult spinal deformity. Spine. 2005;30(18):2024–9.
14. *Mehta VA, Amin A, Omeis I, Gokaslan ZL, Gottfried ON.* Implications of spinopelvic alignment for the spine surgeon. Neurosurgery. 2012;70(3):707–21.
15. *Le Huec JC, Thompson W, Mohsinaly Y, Barrey C, Faundez A.* Sagittal balance of the spine. Eur Spine J. 2019;28(9):1889–905.
16. *Rothenfluh DA, Mueller DA, Rothenfluh E, Min K.* Pelvic incidence-lumbar lordosis mismatch predisposes to adjacent segment disease after lumbar spinal fusion. Eur Spine J. 2015;24 (6):1251–8.
17. *Marty-Poumarat C, Scattin L, Marpeau M, Garreau de Loubresse C, Aegerter P.* Natural history of progressive adult scoliosis. Spine. 2007;32(11):1227–34.
18. *Ploumis A, Transfledt EE, Denis F.* Degenerative lumbar scoliosis associated with spinal stenosis. Spine J. 2007;7(4):428–36.
19. *Kauzlarić N i sur.* Ortopedska pomagala. Zagreb: Društvo za protetiku i ortotiku – ISPO Croatia; 2018.
20. *Schwab FJ, Smith VA, Biserni M, Gamez L, Farcy JPC, Pagala M.* Adult scoliosis: a quantitative radiographic and clinical analysis. Spine. 2002;27(4):387–92.
21. *Glassman S, Berven S, Bridwell K, Horton W, Dimar JR.* Correlation of radiographic parameters and clinical symptoms in adult scoliosis. Spine. 2005;30(6):682–8.
22. *Ames CP, Scheer JK, Lafage V, Smith JS, Bess S, Berven SH i sur.* Adult spinal deformity: epidemiology, health impact, evaluation, and management. Spine Deform. 2016;4:310–22.
23. *Grubišić F, Skala Kavanagh H, Doko I, Kanižaj A, Mijačika L, Grazio S.* Što utječe na indeks disanja i Schoberovu mjeru u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom i aksijalnim spondiloartritsom? Fiz Rehabil Med. 2016;28(1–2):264–5.
24. *Grubišić F, Grazio S, Balenović A, Nemčić T, Kusić Z.* Osteoporosis, spinal mobility and chest expansion index in patients with ankylosing spondylitis. Coll Antropol. 2014;38:63–8.
25. *Balague F, Schindler M, Genevay S.* Low back pain. U: Bijlsma JWJ, Hachulla E, ur. Eular Textbook on Rheumatic Diseases. London: BMJ Publishing Group Ltd; 2015, str. 957–61.
26. *Grazio S, Koršić M, Jajić I.* Prevalence of vertebral fractures in an urban population in Croatia aged fifty and older. Wien Klin Wochenschr. 2005;117:42–4.

27. *Mikula AL, Hetzel SJ, Binkley N, Anderson PA.* Validity of height loss as a predictor for prevalent vertebral fractures, low bone mineral density, and vitamin D deficiency. Osteoporos Int. 2017;28(5):1659–65.
28. *Grazio S, Kusić Z, Cvijetić S, Grubišić F, Balenović A, Nemčić T i sur.* Relationship of bone mineral density with disease activity and functional ability in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. Rheumatol Int. 2012;32:2891–8.
29. *Butendieck RR, Maya JJ.* Ankylosing Spondylitis. U: Frontera WR, Silver JK, Rizzo TD, ur. Essentials of Physical Medicine and Rehabilitation. Philadelphia: Elsevier; 2019, str. 664–8.
30. *Byram K, Chinratannalab S, Sergent J.* Rheumatoid Arthritis. U: Frontera WR, Silver JK, Rizzo TD, ur. Essentials of Physical Medicine and Rehabilitation. Philadelphia: Elsevier; 2019, str. 876–80.
31. *Hey LA.* Scoliosis in the adult. Up to date [Internet]. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/scoliosis-in-the-adult?search=scoliosis%20adult&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Pristupljeno: 15. siječnja 2022.
32. *Kim H, Kim HS, Moon ES, Yoon CS, Chung TS, Song HT i sur.* Scoliosis imaging: what radiologists should know. Radiographics. 2010;30:1823–42.
33. *Malfair D, Flemming AK, Dvorak MF, Munk PL, Vertinsky AT, Heran MK i sur.* Radiographic evaluation of scoliosis: review. AJR. 2010;194:8–22.
34. *Beuerlein MJ, Raso VJ, Hill DL, Moreau MJ, Mahood JK.* Changes in alignment of the scoliotic spine in response to lateral bending. Spine. 2003;28:693–8.
35. *Inoue M, Minami S, Nakata Y, Otsuka Y, Takaso M, Kitahara H i sur.* Preoperative MRI analysis of patients with idiopathic scoliosis: a prospective study. Spine. 2005;30:108–14.
36. *Barnes PD, Brody JD, Jaramillo D, Akbar JU, Emans JB.* Atypical idiopathic scoliosis: MR imaging evaluation. Radiology. 1993;186:247–53.
37. *DePalma MJ, Ketchum JM, Saullo T.* What is the source of chronic low back pain and does age play a role? Pain Med. 2011;12(2):224–33.
38. *Grazio S, Ćurković B, Vlak T, Bašić Kes V, Jelić M, Buljan D i sur.* Dijagnostika i konzervativno liječenje križobolje: pregled i smjernice Hrvatskoga vertebrološkog društva. Acta Med Croat. 2012;66:259–94.
39. *Grazio S, Perović D, Skala Kavanagh H, Vlak T, Schnurrer Luke Vrbanić T, Grubišić F i sur.* Smjernice za dijagnostiku i liječenje bolesnika s vratoboljom – 2. dio. Liječ Vjesn. 2021; 143:327–48.
40. *Grazio S, Grgurević L, Vlak T, Perić P, Nemčić T, Schnurrer Luke Vrbanić T i sur.* Medicinske vježbe za bolesnike s križoboljom. Liječ Vjesn. 2014;136:278–90.
41. *O'Keefe JH, Franklin B, Lavie CJ.* Exercising for health and longevity vs peak performance: different regimens for different goals. Mayo Clin Proc. 2014;89(9):1171–5.
42. *Kolac M.* Deformacije kralježnice – kifoza i lordoza. [Internet]. Dostupno na: https//www.fitness.com.hr. Pristupljeno: 11. siječnja 2022.
43. *Grazio S, Bašić Kes V, Zadravec D, Houra K, Grgurević L, Nemčić T i sur.* Smjernice za dijagnostiku i liječenje bolesnika s vratoboljom – 1. dio. Liječ Vjesn. 2021;143:143–62.
44. *Jagodić Z.* 5 najboljih aktivnosti za starije ljude za održavanje vitalnosti i zdravlja. [Internet]. Dostupno na: https//www.fitness.com.hr. Pristupljeno: 20. ožujka 2021.
45. *Vrbanac D.* Aktivnosti i vježbe za starije osobe. [Internet]. Dostupno na: www.krenizdravo.hr. Pristupljeno: 18. veljače 2020.
46. *Grubišić F, Grazio S, Znika M.* Sportsko-rekreativne aktivnosti kao oblik funkcionalnog liječenja bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. Acta Med Croat. 2007;61(Supl 1):57–61.
47. *Zaina F, Donzelli S, Lusini M, Minnella S, Negrini S.* Swimming and spinal deformities: a cross-sectional study. J Pediatr. 2015;166(1):163–7.
48. *Wasse LK, Sunderland C, King JA, Miyashita M, Stensel DJ.* The influence of vigorous running and cycling exercise on hunger perceptions and plasma acylated ghrelin concentration in lean young men. Apll Physiol Nutr Metab. 2013;38 (1):1–6.
49. *Jurdana H, Mokrović H, Legović D, Šantić V, Gulan G, Boschi V.* Križobolja i ozljede malih zglobova te ligamentarno-mišićnog aparata lumbalne kralježnice u športaša. Medicina. 2007;43:234–40.
50. *Harding AT, Weeks BK, Lambert C, Watson SL, Weis LJ, Beck BR.* Exploring thoracic kyphosis and incident fracture from vertebral morphology with high-intensity exercise in middle-aged and older men with osteopenica and osteoporosis: a secondary analysis of the LIFTMOR-M trial. Osteoporos Int. 2021;32(3):451–65.
51. *Schiller JR, Eberson CP.* Spinal deformity and athletics. Sport Med Arthrosc Rev. 2008;16(1):26–31.
52. *Eagan MS, Sedlock DA.* Kyphosis in active and sedentary postmenopausal women. Med Sci Sports Exerc. 2001;33 (5):688–95.
53. *Severijins P, Moke L, Overbergh T, Beaucage-Gauvreau E, Ackermans T, Desloovere K i sur.* Dynamic sagittal alignment and compensation strategies in adult spinal defromity during walking. Spine J. 2021;21(7):1059–71.
54. *Smith JS, Shaffrey CI, Bess S.* Recent and emerging advances in spinal deformity. Neurosurgery. 2017;80:S70–S85.
55. *Bae J, Lee SH.* Minimally invasive spinal surgery for adult spinal deformity. Neurospine. 2018;15:18–24.
56. *Grabel ZJ, Hart RA, Clark AJ, Park SH, Shaffrey CI, Scheer JK i sur.* Adult spinal deformity knowledge in orthopedic spine surgeons: impact of fellowship training, experience, and practice characteristics. Spine Deform. 2018;6:60–6.
57. *Sherif S, Arlet V.* Revision surgery for non-union in adult spinal deformity. Eur Spine J. 2020;29:S103–15.
58. *Acaroğlu RE, Dede Ö, Pellisé F.* Adult spinal deformity: a very heterogeneous population of patients with different needs. Acta Orthop Traumatol Turc. 2016;50:57–62.
59. *Zygourakis CC, Liu CY, Keefe M.* Analysis of national rates, cost, and sources of cost variation in adult spinal deformity. Neurosurgery. 2018;82:378–87.
60. *de Kleuver M, Faraj SSA, Haanstra TM, Wright AK, Polly DW, van Hooff ML i sur.* The Scoliosis Research Society adult spinal deformity standard outcome set. Spine Deform. 2021;9: 1211–21.
61. *Özyemişci Taşkıran O.* Rehabilitation in adult spinal deformity. Turk J Phys Med Rehab. 2020;66:231–43.
62. *Canbulat N.* Rehabilitation after surgery of the spinal deformity. Turk Neurosurg. 2014; 24(Suppl 1):107–14.
63. *Eltorai AEM, Daniels AH.* Lumbar spine fusion. U: Green A, Hayda R, Hecht A, ur. Postoperative orthopaedic rehabilitation [e-knjiga]. Philadelphia: Lippincott; 2018, str. 564–71.
64. *Madera M, Brady J, Deily S, McGinty T, Moroz L, Singh D i sur.* The role of physical therapy and rehabilitation after lumbar fusion surgery for degenerative disease: a systematic review. J Neurosurg Spine. 2017;26:694–704.

Liječ Vjesn 2023;145:53–54
https://doi.org/10.26800/LV-145-1-2-7

Pismo uredniku | Letter to the Editor

Osvrt na primjenu neinvazivnog prenatalnog testiranja slobodno cirkulirajuće DNK fetusa iz krvi majke

Current view of the application of non-invasive prenatal testing of cell-free circulating fetal DNA from maternal blood

Ana Tadić[1], Anita Barišić[1], Jadranka Vraneković[1]✉

[1] Zavod za medicinsku biologiju i genetiku, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci

Poštovani gospodine uredniče,

Numeričke i strukturne promjene kromosoma uzrok su mnogobrojnih razvojnih poremećaja ploda koji se nastoje otkriti što ranije u trudnoći, tijekom prvog ili drugog tromjesečja, različitim invazivnim i neinvazivnim metodama. Invazivne metode su dijagnostičke, ali nose određeni rizik za spontani pobačaj. Iz tog razloga provode se samo kod visokorizičnih trudnoća, odnosno kod trudnica s opravdanom indikacijom. Neinvazivne metode ili testovi probira namijenjeni su probiru onih trudnica koje imaju povećani rizik za najčešće aneuploidije kromosoma 21, 18, 13 te spolnih kromosoma X i Y. Ukoliko je utvrđeni rizik visok, trudnica se dodatno upućuje na invazivnu prenatalnu dijagnostiku, odnosno biopsiju korionskih resica ili amniocentezu, ovisno o tjednu trudnoće.[1]

Otkriće slobodno cirkulirajućih fragmenata fetalne DNK (engl. *cell-free fetal DNA* – cffDNA), 1997. godine u krvotoku trudnice omogućilo je razvoj novih neinvazivnih prenatalnih testova probira. Denis Lo i suradnici svojim su istraživanjem, koje se temeljilo na korištenju lančane reakcije polimerazom (engl. *polymerase chain reaction,* PCR), utvrdili muški spol ploda umnožavanjem biljega na Y kromosomu.[2] Metoda je daljnjim istraživanjima unaprijeđena, čime se povećala osjetljivost detekcije slobodno cirkulirajuće fetalne DNK za najčešće aneuploidije. Neinvazivno prenatalno testiranje (engl. *non invasive prenatal testing*, NIPT) slobodno cirkulirajuće DNK fetusa iz krvi majke analizira slobodno cirkulirajuću DNK koja se oslobađa iz posteljice. Zbog uvriježenog nazivlja u literaturi, koristi se termin „DNK fetusa", ali je zbog ispravne interpretacije rezultata vrlo važno imati na umu da se zapravo radi o DNK koja se oslobađa iz posteljice.[2] Prvi suvremeni neinvazivni prenatalni test koji analizira cffDNA, u svrhu probira najčešćih aneuploidija, predstavljen je 2011. godine od strane komercijalnih laboratorija. Danas je za analizu slobodne fetalne DNK moguće primijeniti nekoliko metoda: masivno paralelno sekvenciranje genoma nasumičnim pristupom, ciljano sekvenciranje genoma te sekvenciranje jednonukleotidnog polimorfizma *(engl. single nucleotide polymorphism,* SNP).[3]

Prema važećim smjernicama *The American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), NIPT se preporučuje svim trudnicama bez obzira na dob i ostale čimbenike rizika za aneuploidije ploda.[4] Klinička primjena NIPT-a danas je u porastu zbog nekoliko razloga: NIPT je test neškodljiv za majku i plod, visoke osjetljivosti i specifičnosti za najčešće kromosomske aneuploidije, uz mogućnost izvođenja već u prvom tromjesečju trudnoće. Nadalje, odličan je probir za trisomiju kromosoma 21, a vrlo dobar za trisomije kromosoma 13 i 18. Njegova stopa detekcije za aneuploidije autosoma iznosi više od 90%, što se u kombinaciji s drugim metodama probira poput ultrazvuka može još dodatno povećati. Kao probir za aneuploidije spolnih kromosoma ima lošiju stopu detekcije. Smatra se da raznolikost aberacija koje zahvaćaju spolne kromosome te složenost kliničkih manifestacija spolnih kromosoma utječu na pojavljivanje lažno pozitivnih rezultata. Struka je podijeljena i u pogledu korištenja NIPT-a u procjeni rizika za mikrodelecije, budući da ne postoje podatci o stopi detekcije niti pouzdanosti NIPT-a za tu indikaciju. Dok jedni smatraju da se NIPT ne bi trebao nuditi kao metoda probira za mikrodelecije, drugi preporučuju NIPT uz obvezno prethodno detaljno savjetovanje roditelja.[5]

NIPT testovi koji se nalaze na tržištu Republike Hrvatske nisu u nacionalnoj strategiji prenatalne skrbi kromosomopatija, već se nude uz osobno plaćanje s različitim rasponom cijena kao i odabirom panela za probir. Analiza cffDNA i obrada podataka za sve vrste NIPT testova provodi se u matičnoj instituciji koja ima odobren patent za analizu. Zemlje poput Švedske, Finske i Norveške omogućile su financiranje za trudnice s visokim rizikom za aneuploidije na temelju rezultata

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof. dr. sc. Jadranka Vraneković, mag. educ. biol. chem.,
https://orcid.org/0000-0001-6365-5686
Zavod za medicinsku biologiju i genetiku, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci,
Braće Branchetta 20, 51000 Rijeka, e-pošta: jadranka.vranekovic@uniri.hr

kombiniranog testa. Danska je uvela NIPT za sve trudnice kao prvi test probira.[6] Opravdanost uključivanja NIPT-a u javno financiranje temelji se na autonomiji i interesu socijalne pravde. Vjeruje se da će se razvitkom tehnologije troškovi izvođenja NIPT-a smanjiti te će se na taj način povećati dostupnost i primjena samog testa, a potencijalno i (su)financiranje od strane državnih tijela.[5,6]

Osim razvoju tehnologije, veliku pozornost treba posvetiti i edukaciji pružatelja usluge NIPT-a, ali i edukaciji pacijenata. Potrebno je da osoblje koje pruža uslugu bude educirano kako bi na što jednostavniji i roditeljima shvatljiviji način objasnilo prednosti i nedostatke same metode, ali i rezultate testiranja. S druge strane, pacijenti moraju razumjeti da NIPT nije dijagnostička metoda te da je svaki rizik utvrđen NIPT-om potrebno potvrditi invazivnom metodom prenatalne dijagnostike. Isto tako, s obzirom da se radi o testu probira, mogući su i lažno pozitivni te lažno negativni rezultati koji se mogu javiti zbog placentarnog mozaicizma, smrti jednog od blizanaca, aneuploidije spolnih kromosoma majke te drugih stanja.[3,4]

Smatra se da će se u budućnosti tehnologija NIPT-a moći primijeniti u svrhu sekvenciranja cijelog genoma fetusa, što će otkriti niz kompleksnih informacija vezanih za fetus, poput statusa nositelja, prisutnosti gena za razvoj određenih bolesti, bolesti koje započinju tek u starijoj dobi, ali i nekliničkih osobina kao što su boja očiju, boja kose, atletske sposobnosti itd.[7] U tom slučaju otvaraju se brojna etičko-moralna pitanja: je li to oduzimanje autonomije samom djetetu i prava na otvorenu budućnost? Hoće li posjedovanje tolikih informacija dovesti do negativnih učinaka tijekom odgajanja djeteta? Može li razvoj NIPT-a dovesti do povećane stope namjernih pobačaja zbog manjka „dobrih“ osobina ili pak do promjene društvene percepcije „zdravog“ i „normalnog“? Navedena etičko-moralna pitanja upućuju na složenost i opsežnost tematike te apostrofiraju da moral nikada nije bio tako važan u medicini, biologiji i u društvu kao danas te jednostavno mora postati interes svih članova društvene zajednice.

LITERATURA

1. *European Platform on Rare Disease Registration, Prenatal Screening and Diagnosis.* Dostupno na: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prenatal-screening-and-diagnosis/guide_en. Pristupljeno: 26. 7. 2022.
2. *Dennis Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CWG i sur.* Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. Lancet. 1997;350(9076):485–7.
3. *Bedei I, Wolter A, Weber A, Signore F, Axt-Fliedner R.* Chances and challenges of new genetic screening technologies (NIPT) in prenatal medicine from a clinical perspective: A narrative review. Genes (Basel). 2021;12(4):501. doi.org/10.3390/genes12040501.
4. *Current ACOG Guidance, NIPT Summary of Recommendations.* Dostupno na: https://www.acog.org/advocacy/policy-priorities/non-invasive-prenatal-testing. Pristupljeno: 26. 7. 2022.
5. *Christiaens L, Chitty LS, Langlois S.* Current controversies in prenatal diagnosis: Expanded NIPT that includes conditions other than trisomies 13, 18, and 21 should be offered. Prenat Diagn. 2021;41(10):1316–23. doi: 10.1002/pd.5943.
6. *Gadsbøll K, Petersen OB, Gatinois V, Strange H, Jacobsson B, Wapner R i sur.* Current use of noninvasive prenatal testing in Europe, Australia and the USA: A graphical presentation. Acta Obstetr Gynecol Scand. 2020;99(6):722–30.
7. *Haidar H, Iskander R.* Non-invasive Prenatal Testing for Fetal Whole Genome Sequencing: An Interpretive Critical Review of the Ethical, Legal, Social, and Policy Implications. Can J Bioeth. 2022;5(1):1–15. https://doi.org/10.7202/1087199ar.

Liječ Vjesn 2023;145:55–57
https://doi.org/10.26800/LV-145-1-2-8

Pismo uredniku | Letter to the Editor

Refraktorna krvarenja iz multiplih angiodisplazija crijeva uspješno liječena talidomidom

Refractory bleedings from multiple intestinal angiodysplasias successfully treated with thalidomide

Eva Čubrić[1]✉, Matilda Kinkela[1], Anamarija Stipaničev[1], Ivana Skorić[2], Iris Kušpilić Papak[1], Ivan Krečak[3,4]

[1] Odjel gastroenterologije, Služba interne medicine, Opća bolnica Šibensko-kninske županije, Šibenik
[2] Služba za transfuziologiju, Opća bolnica Šibensko-kninske županije, Šibenik
[3] Odjel hematologije, onkologije, alergologije i kliničke imunologije, Služba interne medicine, Opća bolnica Šibensko-kninske županije, Šibenik
[4] Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet Rijeka, Sveučilište u Rijeci

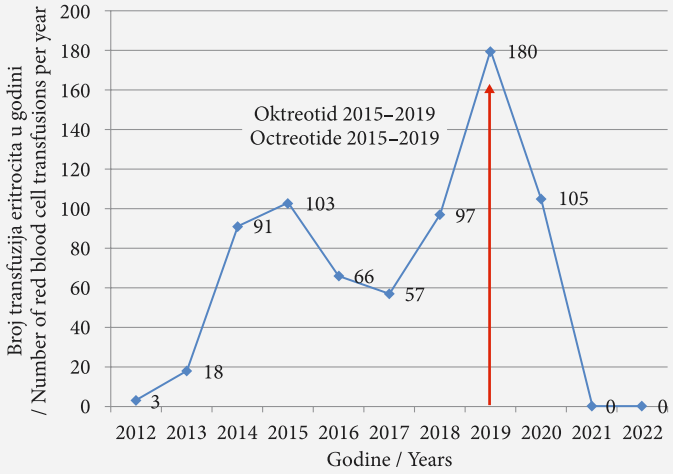
Poštovani gospodine uredniče,

Recidivirajuća krvarenja iz gastrointestinalnog trakta uzrokovana angiodisplazijama glavni su uzrok nejasnih krvarenja i sideropenične anemije kod starijih bolesnika.[1,2] Angiodisplazije su najčešće vaskularne malformacije gastrointestinalnog sustava, a radi se o malim, tortuoznim krvnim žilama koje se nalaze u mukozi ili submukozi crijeva. Uglavnom ih se pronađe u uzlaznom kolonu, potom u jejunumu, ileumu i duodenumu.[1] Endoskopske metode koriste se za kontrolu krvarenja, a najčešće se koristi argon plazma koagulacija (APK).[1] Treba naglasiti kako su angiodisplazije, zbog svoje brojnosti i/ili lokalizacije, ali i sklonosti opetovanom pojavljivanju u različitim dijelovima gastrointestinalnog trakta, često nedostupne endoskopskom liječenju ili kirurškoj resekciji. Nadalje, kvaliteta života bolesnika s krvarećim angiodisplazijama može biti značajno narušena opetovanim krvarenjima, simptomatskim anemijama i čestim endoskopskim intervencijama. Ovdje bismo željeli prikazati klinički tijek bolesnika s opsežnim krvarećim angiodisplazijama crijeva kojega smo uspješno liječili talidomidom, lijekom koji inhibira neovaskularizaciju reducirajući aktivnost signalnog puta vaskularnoga endotelnog faktora rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF).

Sedamdesettrogodišnji bolesnik prezentirao se 2012. teškom sideropeničnom anemijom (hemoglobin 75 g/L, serumsko željezo 0,4 μmol/L i serumski feritin 7 ng/mL). Od simptoma je prevladala generalizirana slabost, no nije bilo manifestnoga gastrointestinalnog krvarenja. Drugih komorbiditeta bolesnik nije imao, niti je uzimao lijekove. Endoskopska obrada (gastroskopija i kolonoskopija) bila je uredna. U toj je hospitalizaciji bolesnik liječen transfuzijama eritrocita, a otpušten je s peroralnim preparatom željeza. Potom je 2013. zbog krvarenja iz donjega gastrointestinalnog trakta i hemodinamske nestabilnosti ponovno hospitaliziran, a obradom su se tada utvrdile multiple krvareće angiodisplazije uzlaznog debelog crijeva. Kako je bolesnik bio hemodinamski nestabilan, a APK nije bila moguća zbog multiplih angiodisplazija, učinjena je proširena desna hemikolektomija do lijenalne fleksure uz splenektomiju te je formirana latero-lateralna ileosigmoanastomoza. Unatoč ekstenzivnom kirurškom zahvatu, bolesnik je u daljnjem kliničkom tijeku, zbog kronične i teške sideropenične anemije, višemjesečno liječen peroralnim i parenteralnim aplikacijama željeza te povremenim transfuzijama eritrocita. Digitalna suptrakcijska angiografija mezenteričke arterije utvrdila je postojanje i angiodisplazija jejunuma, a videokapsula i multiple angiodisplazije cijeloga tankog crijeva. Zbog čestih krvarenja ponovno mu je 2014. napravljena resekcija dijela tankog crijeva, no kako su se i dalje nastavila česta krvarenja, a i zbog rizika od razvoja sindroma kratkog crijeva, odustalo se od daljnjih kirurških zahvata. Od 2015. u terapiju je uveden oktreotid (sintetski analog somatostatina), također bez većega kliničkog učinka; bolesnik je i dalje imao česta gastrointestinalna krvarenja i anemiju koja je zahtijevala opetovane transfuzije eritrocita. Dijagnostičkom obradom isključeni su potencijalni Heydeov sindrom (trijas teške aortalne stenoze, angiodisplazija i stečene von Willebrandove bolesti)[2], hereditarna hemoraška teleangiektazija (Osler-Weber-Renduova bolest)[3] i paraproteinemija[4] kao mogući uzroci krvarećih angiodisplazija crijeva. Slika 1 shematski prikazuje klinički tijek te godišnji broj transfuzija eritrocita koje je bolesnik primao tijekom liječenja.

U rujnu 2019. u terapiju je uveden talidomid, u početnoj dozi od 100 mg dnevno, s postupnim povećanjem doze do 200 mg dnevno. Zanimljivo, od lipnja 2020. počeo se pratiti postupni porast hemoglobina i

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Eva Čubrić, dr. med., Odjel gastroenterologije, Služba interne medicine,
Opća bolnica Šibensko-kninske županije, Stjepana Radića 83, 22000 Šibenik,
e-pošta: mrgud79@yahoo.com



Slika 1. Shematski prikaz kliničkog tijeka i godišnjeg broja transfuzija eritrocita koje je bolesnik primao tijekom liječenja

Figure 1. A diagram demonstrating patient's clinical course and the yearly number of red blood cell transfusions which have been administered during the follow-up

prestanak gastrointestinalnih krvarenja, a od kolovoza 2020. nestala je i potreba za transfuzijskim liječenjem. Sredinom 2021. bolesnik je samoinicijativno prestao s uzimanjem lijeka. Bez obzira, posljednja endoskopska obrada krajem 2020. nije otkrila angiodisplazija crijeva, a kontrolni hemoglobin u ožujku 2022. bio je unutar referentnih vrijednosti (147 g/L). Što se tiče nuspojava, dva mjeseca po uvođenju talidomida zabilježena je tromboza brahijalne vene na mjestu primjene intravenske terapije, zbog čega je kroz tri mjeseca bolesnik terapijski primao i niskomolekularni heparin.

Liječenje ponavljanih krvarenja iz multiplih angiodisplazija kliničarima je često veliki izazov. Razvoj suvremene endoskopije probavnog sustava postavio je endoskopske metode intervencije kao prvu mjeru kontrole krvarenja, a njezin neuspjeh većinom je posljedica nedostupnosti i/ili brojnosti lezija. Slično, kurativno kirurško liječenje često nije moguće zbog rasprostranjenosti angiodisplazija, sklonosti opetovanom javljanju, ali i zbog prethodnih zahvata, što katkad može dovesti do razvoja sindroma kratkog crijeva. Kirurško liječenje se stoga koristi uglavnom kada se drugim terapijskim mjerama ne može postići kontrola krvarenja ili se radi o hemodinamski nestabilnim bolesnicima. Američko gastroenterološko društvo preporučuje analoge somatostatina ili talidomid uz nadoknadu željeza kao terapiju izbora nakon neuspjeha endoskopskog liječenja.[1] Ipak, oko trećine do polovine bolesnika s krvarećim angiodisplazijama gastrointestinalnog trakta ne odgovara na analog somatostatina; stoga se u ovih bolesnika preporučuje razmotriti primjenu talidomida.[1,5]

Talidomid je lijek koji inhibira neovaskularizaciju preko smanjenja aktivnosti signalnog puta VEGF-a, a koristi se uglavnom pri liječenju lepre, Kaposijevog sarkoma, multiplog mijeloma, Osler-Weber-Renduove bolesti i Crohnove bolesti. Doze u liječenju krvarećih angiodisplazija crijeva kreću se u rasponu od 100 do 300 mg dnevno, no s porastom doze povećava se i učestalost nuspojava. Većinom se radi o konstipaciji, neuropatiji i sklonosti trombozama.[1,6,7] Zanimljivo, randomizirana studija iz 2011. na 55 bolesnika s refraktornim krvarećim angiodisplazijama crijeva usporedila je bolesnike koji su primali talidomid u dnevnoj dozi od 100 mg s kontrolnom skupinom koja je samo primala nadoknadu željeza. Odgovor na liječenje je definiran kao pad broja epizoda krvarenja za barem 50% unutar prve godine. Zanimljivo, u skupini liječenoj talidomidom pratio se značajan pad broja epizoda krvarenja (71,4% vs. 3,7%) u odnosu na skupinu liječenu željezom. Također, bolesnici liječeni talidomidom imali su manje potrebe za transfuzijama eritrocita (11% vs. 48%) i potpun prestanak krvarenja u 46,4% bolesnika, dok u skupini koja je primala željezo nije zabilježen niti jedan takav slučaj.[6] Slično, vrlo dobar terapijski odgovor na talidomid pri liječenju krvarećih angiodisplazija gastrointestinalnog trakta pokazan je i u nekoliko retrospektivnih studija, kao i u više serija slučajeva.[7]

Prikazani je bolesnik u razdoblju od 2012. do 2020. primio ukupno 720 doza eritrocita, a zbog opetovanih krvarenja i endoskopskih intervencija morao je višekratno biti hospitaliziran, što mu je jako narušavalo kvalitetu života, ali i značajno opterećivalo zdravstveni sustav. Terapijskim uvođenjem talidomida postignuta je potpuna kontrola krvarenja unutar devet mjeseci, što je u skladu i s rezultatima navedene randomizirane studije.[6] Također, bez obzira na to što je bolesnik nakon nešto više od godinu i pol dana prestao uzimati lijek, terapijski odgovor je bio održan. Ovim prikazom htjeli smo nanovo kliničarima skrenuti pozornost na talidomid, vrlo dostupan, poznat i relativno jeftin lijek koji se možda prerijetko koristi u ovih bolesnika, a koji može biti vrlo vrijedna terapijska opcija u liječenju bolesnika s refraktornim krvarenjima iz multiplih angiodisplazija gastrointestinalnog trakta koje nisu dostupne endoskopskom i kirurškom liječenju.

LITERATURA

1. *Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA.* Acg clinical guideline: diagnosis and management of small bowel bleeding. Am J Gastroenterol. 2015;110(9):1265–87; quiz 1288.
2. *Pate GE, Chandavimol M, Naiman SC, Webb JG.* Heyde's syndrome: a review. J Heart Valve Dis. 2004;13(5):701–12.
3. *Ivić M, Radić B, Kušec R, Pejša V, Grgurević I, Mitrović Z.* Hereditarna hemoragijska teleangiektazija – pregled literature i prikaz vlastitih iskustava. Liječ Vjesn. 2019;141:361–5.
4. *Hude I, Batinić J, Kinda SB, Pulanić D.* Successful Treatment of Recurrent Gastrointestinal Bleeding Due to Small Intestine Angiodysplasia and Multiple Myeloma with Thalidomide: Two Birds with One Stone. Turk J Haematol. 2018;35(4):305–6.
5. *Nardone G, Rocco A, Balzano T, Budillon G.* The efficacy of octreotide therapy in chronic bleeding due to vascular abnormalities of the gastrointestinal tract. Aliment Pharmacol Ther. 1999;13(11):1429–36.
6. *Ge ZZ, Chen HM, Gao YJ, Wen-Zhong L, Chun-Hong X, Hong-Hong T i sur.* Efficacy of thalidomide for refractory gastrointestinal bleeding from vascular malformation. Gastroenterology. 2011;141(5):1629–37.e1-4.
7. *McFarlane M, O'Flynn L, Ventre R, Disney BR.* Emerging role of thalidomide in the treatment of gastrointestinal bleeding. Frontline Gastroenterol. 2018;9(2):98–104.

Liječ Vjesn 2023;145:58–59
https://doi.org/10.26800/LV-145-1-2-9

Pismo uredniku | Letter to the Editor

Zaključci simpozija *Medicina u okolnostima katastrofa – jesmo li spremni?*

Conclusions of the Symposium *Disaster Medicine – Are We Ready?*

Josip Žunić[1,2]✉, Bruno Baršić[3], Ino Husedžinović[3], Željko Sutlić[3], Nenad Karanović[4], Višnja Nesek-Adam[5,6,7,8], Lucija Svetina[9], Veljko Vukić[9], Željko Grahek[10], Stanislav Frančišković-Bilinski[10], Hrvoje Cvitanović[1], Ivana Kovačić[1], Igor Salopek[1], Dražen Tufeković[1], Mario Vrabac[11], Samija Ropar[1], Dejan Mačinković[2,12], Marina Pavletić[10], Ana Tancabel Mačinković[2,12], Ivana Žitinić[2,12]

[1] Opća bolnica Karlovac
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
[3] Klinička bolnica Dubrava
[4] Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split
[5] Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KB Sveti Duh, Zagreb
[6] Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilište J.J. Strossmayera, Osijek
[7] Medicinski fakultet Sveučilišta J.J. Strossmayer u Osijeku, Osijek
[8] Libertas međunarodno sveučilište, Zagreb
[9] Ministarstvo obrane Republike Hrvatske
[10] Institut Ruđer Bošković, Zagreb
[11] Zavod za hitnu medicinu Karlovačke županije
[12] Klinički bolnički centar Rijeka

Poštovani gospodine glavni uredniče,

multidisciplinarni simpozij *Medicina u okolnostima katastrofa – jesmo li spremni* održan je u Karlovcu 25. studenog 2022. godine.[1] Njegov je cilj bio steći bolji uvid u problematiku zdravstvene skrbi u okolnostima katastrofa s posebnim naglaskom na situaciju u Hrvatskoj. Raspravljeno je o spremnosti zdravstvenog sustava u okolnostima nastupa katastrofa, važnosti matematičkog modeliranja i planiranja resursa, analizirana je organizacija sustava tijekom Domovinskog rata i pandemije COVID-19 te edukacija i spremnost naših zdravstvenih djelatnika. Liječnicima u civilnom zdravstvenom sustavu nije poznata organizacija vojnoga zdravstvenog sustava pa su vojni liječnici prikazali njenu organizaciju i ulogu u masovnom stradavanju tijekom nuklearnih, radioloških, bioloških i kemijskih opasnosti.

Zaključci Radne skupine

Hrvatska je poput drugih zemalja izložena različitim ugrozama koje mogu biti uzrokom velikih nesreća i katastrofa. Uz klasične oblike ugroza učestalijoj pojavi nesreća/katastrofa pridonose i klimatske promjene.

1. Planiranje i priprema za potencijalne ugroze

1.1. Procijeniti vjerojatnost nastanka ugroza, identificirati moguća mjesta nastanka i razvoja te mogući intenzitet (traumatskih, bioloških, kemijskih, radioloških i nuklearnih, matematičkim i drugim mogućnostima procjena).



1.2. Identificirati „uska grla svih medicinskih aktera“ koji sudjeluju u rješavanju ugroze.

1.3. Osigurati optimalnu razinu skrbi koja ovisi o: (a) postojećoj organiziranosti/uvježbanosti sustava, (b) mjestu gdje se kriza dogodila, (c) broju i spremnosti ljudstva i stabilnosti opskrbnog lanca, te (d) odgovarajućoj komunikaciji.

2. Suradnja

2.1. Tijesna povezanost sa županijskim centrima Civilne zaštite u promišljanju i izradi konkretnih zdravstvenih mjera zaštite.

2.2. Suradnja civilnih i vojnih zdravstvenih sustava

Nužno je razvijati intenzivnu vojno-civilnu zdravstvenu suradnju.

Sve resurse planirati dovoljno rano temeljem: (a) objektivnih procjena posljedica ugroze, (b) maksimalnih (lokalnih i zajedničkih-sveukupnih) prostornih kapaciteta zdravstvenih i drugih ustanova, (c) iskustva (empirije), (d) matematičkog modeliranja (i intuicije) i drugih čimbenika. Potrebno je donijeti kvalitetan protokol koji uključuje sve sastavnice državnih i javnih

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Josip Žunić, Opća bolnica Karlovac, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Sarajevska 6A, 47000 Karlovac; e-pošta: jkarlovac@gmail.com

službi. Protokoli moraju biti jasni te unaprijed definirani i testirani kako bi njihova implementacija bila moguća i svrsishodna. Moraju biti dostupni.

3. Edukacija

3.1. Predlažemo da medicinski fakulteti i fakulteti zdravstvenih studija organiziraju nastavu (obveznih) predmeta *Medicina u okolnostima katastrofa* i predmeta *Vojna medicina*.

Za studente je nužno tijekom fakulteta redovito obnavljati vještine BLS-a i osnovnog zbrinjavanja traume.

Nužno je reorganizirati specijalistička usavršavanja u smislu znatno većeg sudjelovanja specijalizanata u radu s pacijentima koji su respiratorno i kardiovaskularno ugroženi.

3.2. Tijekom prijema mladih zdravstvenih djelatnika na poslove u zdravstvene ustanove i ordinacije nužno ih je educirati u objedinjenom hitnom prijemu bolnice i odjelu intenzivne medicine.

Zdravstvene djelatnike nužno je vratiti na edukaciju na navedena radilišta (Objedinjeni hitni prijem bolnice, odjel intenzivne medicine) poslije određenog vremena.

3.3. Predlažemo intenziviranje specijalističkog usavršavanja prvostupnica/prvostupnika sestrinstva za područja anesteziologije, intenzivne medicine i respiratornih terapeuta i – ako je potrebno – osnivanje navedenih studijskih programa.

3.4. Zdravstvene djelatnike (prvenstveno izvanbolničke hitne službe i OHBP-a) treba intenzivno educirati tečajevima programa koji obrađuju problematiku medicine u okolnostima velikih nesreća i katastrofa (engl. MRMI – *Medical Response to Major Incidents & Disasters*, MIMMS – *Major Incident Medical Management & Support* i slični), ali ih i uputiti ih u različite centre u svijetu za koje je poznato da se bave navedenom problematikom.

3.5. Intenzivirati provođenje tečajeva prve pomoći u različitim službama koje sudjeluju u spašavanju i inicijalnom zbrinjavanju unesrećenih (policija, vatrogasci, Gorska služba spašavanja, Crveni križ, druge udruge).

3.6. Nezdravstveni djelatnici: provođenje tečajeva prve pomoći, uvježbavanje tema kao što su putevi evakuacije, različiti oblici prijenosa informacija u obrazovnim ustanovama, javnim, državnim i privatnim institucijama.

3.7. Nužno je provoditi tečajeve prve pomoći za stanovništvo, u školama i na primjeren način upoznati djecu u vrtićima s ozljedama.

3.8. Svima koji sudjeluju u spašavanju i zbrinjavanju unesrećenih nužno je osigurati odgovarajuću opremu.

3.9. Promoviranje tematike putem društvenih mreža, stručnih sastanaka, foruma, javnih tribina i publiciranjem.

Rasprave i slojevitost tematike koja je izašla na vidjelo tijekom Prvog simpozija *Medicina u okolnostima katastrofa jesmo li spremni?* ukazala je na potrebu nastavka organizacije sličnih simpozija s ciljem promišljanja i definiranja daljnjih smjernica vezanih uz ovu problematiku.

4. Kadrovi

Iskustva iz vremena Domovinskog rata i pandemije COVID-19 upozoravaju na učestalost pojedinih manjkavosti:

4.1. Nedostatak djelatnika (doktora specijalista hitne medicine, anesteziologije – intenzivne medicine, respiratornih terapeuta, prvostupnica sestrinstva sa specijalističkim studijima hitne medicine, anesteziologije i intenzivne medicine).

4.2. Kvalitetne preporuke za zbrinjavanje takvih bolesnika uključuju kliničke, logističke, pravne i etičke aspekte pružanja skrbi. Odluke temeljene na kvalitetnijem promišljanju racionalnije će planirati rad zdravstvenih djelatnika, pružiti višu razinu zdravstvene skrbi, a učestalost nastanka „*burnout* sindroma" bit će smanjena.

4.3. Informatička povezanost svih sudionika tijekom velike nesreće/katastrofe i vođenje primjerene dokumentacije.

5. Infrastruktura

Nužno je osigurati nesmetanu opskrbu zdravstvenih ustanova hranom, pitkom vodom, postojećim i alternativnim izvorima energije, lijekovima (i kisikom), medicinskim proizvodima, servisnim službama i drugim potrebnim sredstvima i uslugama. Nužno je osigurati zaštitu objekta.

Nužno je unaprijed odrediti odgovarajuće smještajne kapacitete u širem prostoru (grada, županije) za ozlijeđene/ranjene i/ili oboljele u drugim građevinskim objektima (sportske dvorane, hoteli, vatrogasni domovi, drugo). Liječnici s inženjerima i drugim stručnjacima moraju pregledati smještajne kapacitete. Mora se procijeniti statika, mogućnosti preinaka građevina, instalacije i druga građevinska obilježja, opskrba pitkom vodom, kanalizacija, odlaganje i odvoz otpada. Odrediti mjesta na koja će se odvesti otpad.

Značajna je procjena povezanosti objekta s bolnicom i drugim zdravstvenim ustanovama. Potreban je detaljan prikaz svih cesta s mogućim oštećenjima (odroni i drugo) i zaobilaznim cestama, mostovima i prostorima za slijetanje helikoptera.

LITERATURA

1. *Žunić J.* Symposium: Disaster medicine – are we ready? RAD Croatian Academy of Sciences and Arts – Medical Sciences. 2022;553:158–9.

In memoriam | Obituaries



Prim. dr. Tonica Turato
[22. veljače 1923. – 20. srpnja 2022.]

Dr. Tonica Turato bila je najstarija članica Hrvatskoga liječničkog zbora Podružnice Rijeka. U stotoj godini njezin se život ugasio u mjesecu srpnju 2022. godine. Bila je žrtva zaraze koronavirusom. Rođena je 22. veljače 1923. u Omišlju na otoku Krku. U Omišlju je polazila osnovnu školu. Gimnaziju je pohađala od 1933. do 1940. na Sušaku, a VII. i VIII. razred gimnazije pohađala je u Krku, s autobusnim prijevozom, što je bila prava blagodat u odnosu na putovanja brodom. Maturirala je u Krku 1942. godine, već pod talijanskom okupacijom. Pohađanje gimnazije na Sušaku bilo je skopčano sa svakodnevnim putovanjem brodom u jutarnjim satima iz Omišlja, po jugu, buri, zimskim uvjetima ili ljetnoj žegi. Kada brod ne bi mogao zbog nevremena pristati u Sušaku na Brajdici, nego u Porto Barošu, trebalo je katkada skoro trčeći doći do zgrade gimnazije da se ne zakasni na nastavu. U početku su bile samo dvije djevojčice koje su putovale brodom, a tek od drugog polugodišta pridružili su im se i drugi učenici, tako da ih je sljedeće godine bilo čak dvadesetoro. Zahvaljujući humanosti direktora tadašnje „Jadranske plovidbe", mjesečna vozna karta za učenike iznosila je 60 dinara, što je bilo vrlo povoljno.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala je prve poratne akademske godine 1945./1946. Te je godine bilo upisano oko 1200 studenata. Uvjeti studiranja bili su, skoro bi se moglo kazati, nemogući, na fakultetu koji je do tada upisivao oko 150 studenata. Da bi se dobilo mjesto u predavaonici moralo se doći mnogo ranije. Knjiga nije bilo, a učilo se iz skripata pripremljenih na brzinu, izvučenih na šapirografu. I uvjeti stanovanja u tim godinama velike poratne neimaštine bili su vrlo teški, a prehrana u menzi očajna. Ponekad se čekalo i po sat vremena da bi se došlo do mjesta za stolom. Hrana se posluživala u mokrim aluminijskim tanjurima, punim izbočina i udubina, s aluminijskim žlicama i vilicama, a nož se nije ni upotrebljavao. Usprkos mnogim gotovo nemogućim uvjetima Tonica Turato diplomirala je 1951. godine. Nakon pripravničkog staža u bolnici na Sušaku, njezino prvo radno mjesto bilo je mjesto liječnika opće prakse u Zdravstvenoj stanici Kastav (tri dana tjedno) i u Klani (dva dana tjedno). Nakon toga je 1954. započela specijalizaciju iz pedijatrije, a specijalistički ispit položila je u Zagrebu 1958. godine. Kao liječnik specijalist radila je u dječjem dispanzeru Zamet od 1959. do 1966. godine, a zatim u dječjem dispanzeru Stari grad (kasnije nazvan „Centar") u Cambierijevoj ulici od 1966. do umirovljenja 1988. godine. Generacijama djece i roditelja ostala je u sjećanju kao vrsna stručnjakinja, a također i velika humanistkinja. Posebno je imala sklonost prema socijalno ugroženoj djeci. Kao članica Pedijatrijske sekcije Hrvatskoga liječničkog zbora aktivno je s referatima sudjelovala na svim sastancima, kako regionalnim tako i onima na razini Hrvatske. Godine 1979. dodijeljen joj je naziv primarijusa. Nije se udavala niti je imala svoje djece, ali je kroz čitav svoj radni vijek bila povezana s djecom. Društvena zajednica prepoznala je njezin rad, pa je 1985. godine primila Nagradu grada Rijeke za životno djelo. Obrazloženje glasi: *za dugogodišnji predani rad na zaštiti i unapređivanju zdravlja male djece, a posebno za brigu o zdravlju socijalno ugrožene djece zbrinute u Domu za djecu i predškolski odgoj „Mira Raduna Ban" Rijeka.* I njezina općina Omišalj nagradila ju je 2008. godine nagradom za životno djelo s obrazloženjem *za liječenje generacija omišljanske djece.*

U mirovinu je pošla 1988. godine. Već u mirovini nekoliko je godina volontirala u Caritasovom domu „Sv. Ana" u Rijeci za djecu žrtve nasilja u obitelji. Živjela je u Rijeci, ali svako bi ljeto provodila u svome dragome Omišlju, gdje se najradije družila sa svojim mještanima i iseljenicima iz Amerike koji ljeti posjećuju Omišalj. Od prvih dana nakon diplomiranja pa do kraja života, punih je sedamdeset godina bila članica Hrvatskoga liječničkog zbora i u svojoj podružnici Rijeka uvijek je aktivno djelovala. Bila je u organizacijskom odboru osnivanja Kluba umirovljenih liječnika Rijeka. Kao umirovljenica redovito je bila sudionica na izletima Kluba, sve do svoje 96. godine života. Do tih je godina rado prošetala Rijekom i kupovala sve što joj je trebalo za svakodnevni život. Svima koji smo je poznavali i surađivali s njom ostala je u dobroj uspomeni.

Uime Kluba umirovljenih liječnika Hrvatskoga liječničkog zbora – Podružnica Rijeka
Doc. dr. sc. Vjekoslav Bakašun, dr. med.



Prof. dr. sc. Theodor Dürrigl
[10. listopada 1926. – 20. srpnja 2022.]

U mjesecu srpnju 2022. godine u 96. godini preminuo je naš Theodor Dürrigl, profesor, učitelj, gospodin, prijatelj, legenda hrvatske reumatologije, fizijatar, reumatolog, humanist, publicist, urednik, leksikograf, enciklopedist, poliglot, erudit, intelektualac *par excellence*.

Jedna sam od mnogih koji bi mogli pisati o profesoru Dürriglu i s ponosom sam prihvatila tu časnu zadaću. Ovo je osobni doživljaj moga prvog reuma-učitelja koji me se dojmio još u studentskim danima svojim jasnim i konciznim iznošenjem složenih, a na prvi pogled nezanimljivih tema. Bio je iznimno elokventan predavač, zanesen kliničar i znanstvenik. Učio nas je kliničkom radu na najljepši mogući način – svojim pristupom bolesniku. Približio nam je znanost učeći nas biranim riječima i lijepim rečenicama, nikada ni previše ni premalo. To je čovjek koji je mnoge uveo u svijet reumatologije i odgojio generacije liječnika koji su tako spoznali ozbiljnost i izazov „reume, kostobolje" u kliničkoj medicini. U njegovo vrijeme nije bilo „čudotvornih" bioloških lijekova za upalne reumatske bolesti pa je uz tadašnju farmakoterapiju isticao važnost ciljane kineziterapije i aplikacije fizikalnih agensa, a nadasve strpljenje bolesnika i liječnika. Njegovao je timski rad u kojemu mu je svaki član bio jednako vrijedan u ostvarenju terapijskoga cilja. Sve su to načela koja vrijede i danas. Hijerarhijski gledano, bio je na vrhu, a sa svima se ophodio jednako pristojno i toplo, neovisno o statusu. Širećи interes za bolesti sustava za kretanje ostvario je i poticao suradnju s drugim specijalnostima. U Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju održavali su se redoviti sastanci s radiolozima, ortopedima i internistima s traženjem najboljeg rješenja za reumatskog bolesnika. Znao je slušati i čuti sugovornika, što se vidjelo iz njegova živahnog pogleda iza naočala i katkada, opravdano, pomalo ciničnih pitanja i komentara. Rafinirana doza humora pratila je neformalna druženja na našim reumatološkim kongresima na kojima je bio je gost dokle god mu je to zdravlje dopuštalo. U svaki je razgovor unosio puno topline, razumijevanja i poštovanja. Cijeli radni vijek borio se za napredak reumatologije koja je tradicionalno bila zanemarena u odnosu na druge specijalnosti. Prvi se u Hrvatskoj počeo sustavno baviti reumatskim bolestima i njihovom farmakoterapijom, prvenstveno temeljnim liječenjem reumatoidnog artritisa. Theodor Dürrigl sa suradnicima napisao je 1966. prva skripta za učenje reumatologije, a treće i zadnje izdanje iz 1975. i danas čuvam. Kroz sve ove godine i „nevere" kojima je reumatologija u Hrvatskoj bila izložena stasala je ekipa vrsnih reumatologa pa danas hrvatska reumatologija ima svoje mjesto na europskoj i svjetskoj reumatološkoj karti. Osim reumatologije velika strast bilo mu je proučavanje hrvatskog jezikoslovlja, što dokazuje njegov neumorni rad u Hrvatskoj akademiji znanosti i umjetnosti (HAZU). Opuštao se uz klasičnu glazbu i umjetnost. Aktivni hobi bila mu je fotografija. Kada je odlazio u mirovinu u Klinici nam je velikodušno ostavio gomilu fotografija i dijapozitiva vezanih za nastavu. Dio svojih interesa prenio je na neke od nas želeći da mislimo i pišemo znanstveno i pismeno, klinički logično i etično te svaki radni dan pretvorimo u zanimljivo iskustvo. Bila je privilegija raditi s profesorom.

Rođen je u Zagrebu 10. listopada 1926., gdje se školovao i proveo praktično cijeli životni vijek. Nakon smrti prve supruge Zsuzse bio je brižan otac kćeri Marije-Ane koja na neki način ide očevim stopama, baveći se znanošću. Medicinski fakultet završio je u Zagrebu 1953., a potom stažirao u Zrenjaninu. Prvo radno mjesto u Zagrebu bila mu je Centralna reuma-stanica u Mihanovićevoj ulici (sada Poliklinika za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr. Drago Čop") u kojoj je radio od 1956. do 1966. godine. Ondje je specijalizirao fizikalnu medicinu i položio specijalistički ispit. Nakon toga odlazi u KBC Zagreb na Rebro, gdje je do 1991. bio predstojnik Zavoda za reumatske bolesti i rehabilitaciju, kasnije Klinike za reumatske bolesti i rehabilitaciju Kliničkoga bolničkog centra Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Umirovljen je 1992. godine.

Njegova bogata akademska karijera započinje obranom doktorske disertacije 1964. godine pod naslovom *Osobitosti reumatoidnog artritisa u muškaraca*. Godine 1966. izabran je za docenta na Medicinskom fakultetu za predmet Fizikalna medicina i rehabilitacija, a 1975. postaje redoviti profesor na Katedri za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju. Bio je član više fakultetskih povjerenstava i odbora te prodekan. Na inicijativu profesora Dürrigla i profesora Zdenka Radoševića oblikovan je

program studija reumatologije, pa je tako ona ušla u poslijediplomski nastavni plan Medicinskog fakulteta. Godine 1978. održan je prvi poslijediplomski studij iz reumatologije u suradnji Katedre za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju i Katedre za internu medicinu.

Redoviti član Akademije za medicinske znanosti Hrvatske (AMZH) bio je od njezina osnutka 1961. i njezin laureat za 2009. godinu; bio je i članom njezina Senata. Godine 1986. postaje član suradnik Razreda za medicinske znanosti Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti (HAZU), a od 2000. do smrti bio je voditelj njezina Obora za medicinsku leksikografiju. U Leksikografskom zavodu Miroslav Krleža bio je pomoćnik glavnog urednika *Medicinske enciklopedije*, *Medicinskog leksikona*, stručni urednik *Enciklopedijskog rječnika humanog i veterinarskoga medicinskog nazivlja* te urednik medicinske struke u *Hrvatskoj općoj enciklopediji*.

Godine 1967. u Hrvatskom liječničkom zboru (HLZ), a u okviru Sekcije za reumatologiju, fizikalnu medicinu i balneoklimatologiju osnovao je samostalnu Reumatološku sekciju HLZ-a (danas Hrvatsko reumatološko društvo, HRD/HLZ) čiji je predsjednik bio gotovo deset godina. Dugi niz godina održavao je nastavu budućim fizioterapeutima, pa je 2013. bio jednim od laureata Visokoga zdravstvenog učilišta u Zagrebu.

Od 1963. do 1991. bio je pokretač i glavni urednik časopisa *Reumatizam* koji i danas izlazi. Član uredništva ili uredničkog savjeta bio je u časopisima *Liječnički vjesnik*, *Acta medica Croatica*, *Zeitschrift für Rheumatologie*, *Archives of Interamerican Rheumatology* i drugima. Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko reumatološko društvo te njemačko, austrijsko, čehoslovačko, slovensko i argentinsko reumatološko društvo dodijelili su mu počasna članstva.

Teško je znati, a kamo li spomenuti sve njegove domete, radove, članstva u različitim odborima i povjerenstvima, uredništvima stručnih domaćih i stranih glasila, nagrade, priznanja, ordene i počasna članstva. Objavio je više od 470 znanstvenih i stručnih radova u domaćim i međunarodnim publikacijama, od toga sedam knjiga. Bio je pozvani autor 14 poglavlja u knjigama, domaćim i stranim udžbenicima. Održao je bezbroj divnih predavanja studentima, medicinskim sestrama i fizioterapeutima. Brojna izlaganja na kongresima čule su stotine liječnika različitih specijalnosti. Po umirovljenju još se kratko bavio kliničkim radom, objavio je nekoliko članaka i poglavlja u knjigama, a s prof. dr. sc. Kristinom Potočki napisao je 2011. sveučilišni udžbenik *Klinička reumatološka radiologija*. Do zadnjih dana života bio je posvećen leksikografiji.

Hvala, gospodine profesore, i počivali u miru!

Izv. prof. dr. sc. Đurđica Babić-Naglić, dr. med.
fizijatar-reumatolog u mirovini

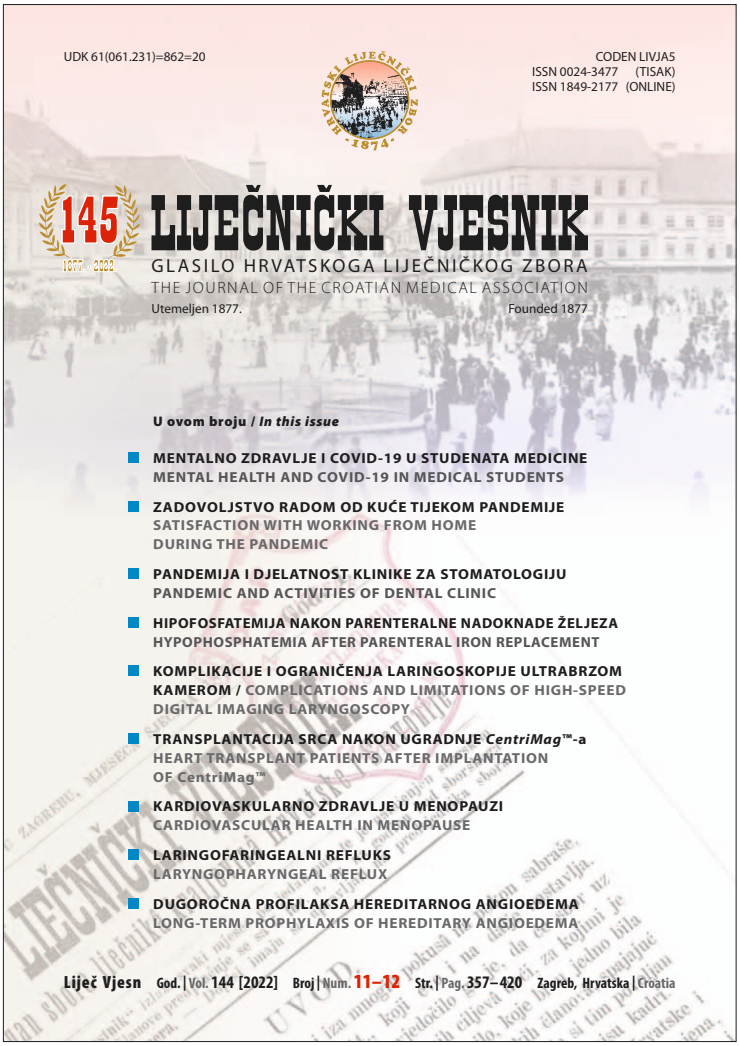
Izvori podataka:

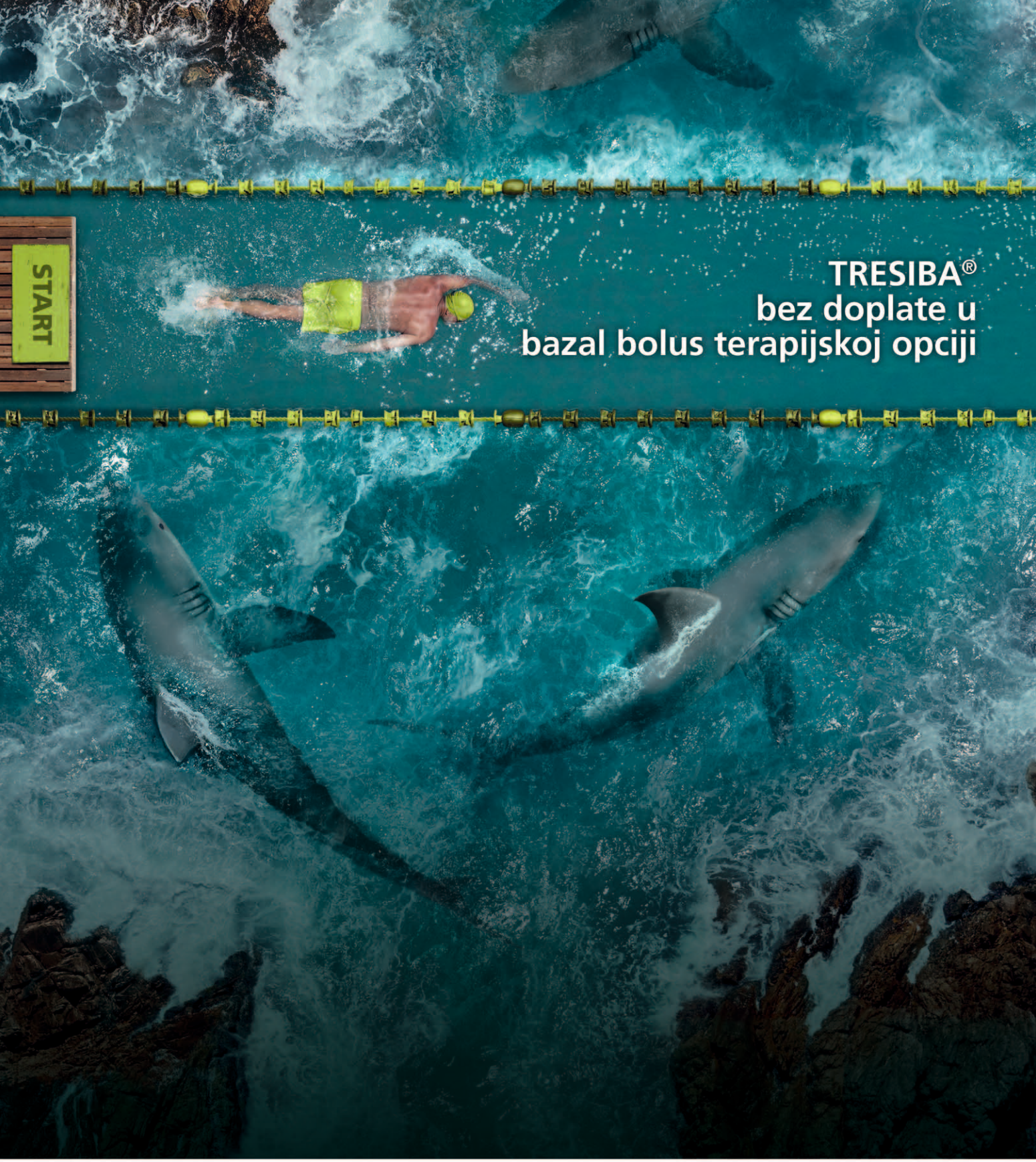
1. *Ivanišević G, ur.* Theodor Dürrigl. Sjećanja. Biografija. Bibliografija. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko reumatološko društvo; 2006, str. 220.
2. https://www.info.hazu.hr>clanovi

Ispravak | Erratum

U *Liječničkom vjesniku* br. 11-12/2022., u skraćenim naslovima radova na naslovnoj stranici, rad **Hipofosfatemija kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva nakon parenteralne nadoknade željeza: prikaz serije slučajeva** autora Dine Ljubas Kelečić, Mislava Jelakovića, Ane Barišić, Marka Brinara, Irene Karas, Darije Vranešić Bender i Željka Krznarića objavljen je pogrešan engleski prijevod naslova koji treba glasiti: HYPOPHOSPHATEMIA AFTER PARENTERAL IRON REPLACEMENT.

Uredički odbor se ispričava autorima članka i čitateljstvu na nenamjernoj pogrešci!







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

