UDK 61(061.231)=862=20

CODEN LIVJA5
ISSN 0024-3477 (TISAK)
ISSN 1849-2177 (ONLINE)

LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

Utemeljen 1877. Founded 1877

U ovom broju / *In this issue*

- **MATERNALNI MORTALITET U HRVATSKOJ 1994. – 2023.**
  MATERNAL MORTALITY IN CROATIA FROM 1994 TO 2023
- **POTENCIJAL SIVD-HR ZA RANO OTKRIVANJE POREMEĆAJA GLASA KOD UČITELJICA**
  POTENTIAL OF SIVD-HR FOR EARLY DETECTION OF VOICE DISORDERS IN FEMALE TEACHERS
- **ČEONI REŽANJ U REKONSTRUKCIJI NOSA**
  FOREHEAD FLAP FOR NOSE RECONSTRUCTION
- **HIPOPITUITARIZAM UZROKOVAN KORTIKOSTEROIDIMA**
  HYPOPITUITARISM INDUCED BY CORTICOSTEROID ABUSE
- **LIJEČIMO LI OSTEOPOROZU ILI SPRJEČAVAMO PRIJELOME? / ARE WE TREATING OSTEOPOROSIS OR PREVENTING FRACTURES?**
- **ULTRAZVUČNA PROCJENA DIJAFRAGME**
  ULTRASOUND GUIDED ASSESSMENT OF THE DIAPHRAGM
- **OKSIDACIJSKI STRES U BIOMEDICINI**
  OXIDATIVE STRESS IN BIOMEDICINE
- **ANESTEZIOLOŠKA SLUŽBA U MASOVNIM STRADANJIMA**
  ANESTHESIA SERVICE IN MASS CASUALTIES
- **POVIJEST NAZIVLJA KONGENITALNIH ANOMALIJA**
  THE HISTORY OF NOMENCLATURE FOR RARE CONGENITAL ANOMALIES

PURE intensity

UV-LED PRINTING

nove tehnologije tiska

PRINTERA

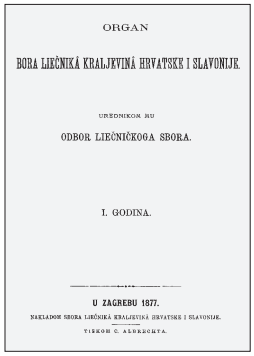
www.printera.hr

LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.

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


ORGAN

BORA LIEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.

UREDNIKOM BIU

ODBOR LIEČNIČKOGA SBORA.

I. GODINA.

U ZAGREBU 1877.

NAKLADOM SBORA LIEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.

TISKOM C. ALBRECHTA.

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

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

Osnivač i izdavač
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
Za izdavača
ŽELJKO KRZNARIĆ
Glavni i odgovorni urednik
BRANIMIR ANIĆ
Izvršni urednik
Dražen Pulanić
Tajnik uredničkog odbora
Željko Ferenčić
Tajnica redakcije
Draženka Kontek
Urednik web stranice
Alen Babacanli
Urednik suplemenata
Anko Antabak
Urednik smjernica
Mislav Planinc
Lektorica za hrvatski jezik
Silvija Brkić Midžić
Lektorica za engleski jezik
Mirjana Marečić
Deskriptori
Anamarija Laboš
Naslovnica
KONTRAST
Tehnički urednik
Goran Vlahović
Slog
„Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Hrvatska
Tisak
PRINTERA grupa – Položnica 2a, Sveta Nedelja, Hrvatska

SAVJET

Predsjednik
Nada Čikeš

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

UREDNIČKI ODBOR

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

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)

Naklada
3500 primjeraka

Zagreb, 2026.

Opis

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

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

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

Tiskano u Hrvatskoj

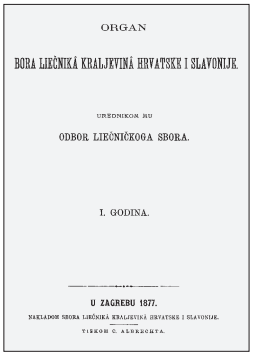
Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor.
Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima međunarodne licence *Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0*. Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju djela i dijele ih s drugima dokle god ističu Vaše autorstvo, ali ih ni na koji način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

LIJEČNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

Founded 1877

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


ORGAN

BORA LIEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.

UREDNIKOM SU

ODBOR LIEČNIČKOGA SBORA.

I. GODINA.

U ZAGREBU 1877.

NAKLADOM SBORA LIEČNIČKA KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.

TISKOM C. ALBRECHTA.

UDK 61(061.231)=862=20

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

Liječnički vjesnik printed edition ISSN 0024-3477

Liječnički vjesnik online edition ISSN 1894-2177

Founder and Publisher
CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION
For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ
Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ
Executive editor
Dražen Pulanić
Secretary of the Editorial Board
Željko Ferenčić
Secretary of the Editorial Office
Draženka Kontek
Website editor
Alen Babacanli
Editor of supplements
Anko Antabak
Guidelines Editor
Mislav Planinc
Croatian Language Revision
Silvija Brkić Midžić
English Language Revision
Mirjana Marečić
Descriptors
Anamarija Laboš
Front Page
KONTRAST
Technical Board
Goran Vlahović
Typesetting
"Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Croatia
Printed by
PRINTERA grupa – Položnica 2a, Sveta Nedelja, Croatia

ADVISORY BOARD

President
Nada Čikeš

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

EDITORIAL BOARD

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

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)

Edition
3500 copies
Zagreb 2026

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 RAD | *ORIGINAL ARTICLE*

Irena Barišić, Urelija Rodin, Željka Draušnik, Danijela Fuštin
Maternalni mortalitet u Hrvatskoj od 1994. do 2023. godine
Maternal mortality in Croatia from 1994 to 2023 1

Ana Bonetti, Luka Bonetti, Ivana Šimić
Hrvatska adaptacija *Upitnika za probir poremećaja glasa* SIVD za rano otkrivanje glasovnih teškoća kod učiteljica
Croatian version of the Screening Index for Voice Disorder questionnaire for early detection of voice disorders in female teachers 8

Marijan Kovačić, Ivan Kovačić
Ocjena uspješnosti rekonstrukcije velikoga bočnog defekta nosa primjenom dvaju modaliteta paramedijalnoga čeonog režnja
Evaluation of the success of reconstruction of large lateral nasal defect using two paramedial forehead flaps modalities 18

KLINIČKO ZAPAŽANJE | *CLINICAL OBSERVATION*

Jana Jelčić, Dina Jović, Tomo Lucijanić, Branka Aukst Margetić
Hipopituitarizam uzrokovan zloporabom kortikosteroida – prikaz bolesnika
Hypopituitarism induced by corticosteroid abuse – case report 23

LIJEKOVI I METODE | *DRUGS AND PROCEDURES*

Ivana Kraljević, Anela Novak
Kontroverze u osteoporozi – liječimo li koštanu gustoću ili sprječavamo prijelome?
Controversies in osteoporosis – are we treating bone density or preventing fractures? 29

Marcela Čučković, Jasminka Peršec
Ultrazvučna procjena dijafragme u predviđanju uspješnosti odvajanja od mehaničke ventilacije
Ultrasound guided assessment of the diaphragm in predicting success of weaning from mechanical ventilation 38

PREGLED | *REVIEW*

Suzana Borović Šunjić, Morana Jaganjac, Anita Stojanović Marković, Mirna Halasz, Josipa Vlainić, Petra Jurešić, Zlatko Marušić, Kamelija Žarković, Neven Žarković
Oksidacijski stres i lipidna peroksidacija – od molekularnih mehanizama do klinike
Oxidative stress and lipid peroxidation – from molecular mechanisms to clinic 45

ZDRAVSTVENA ZAŠTITA | *HEALTH CARE*

Nenad Karanović
Uloga i izazovi anesteziološke službe pri masovnim stradanjima
The role and challenges of anesthesia service in mass casualties 53

IZ HRVATSKE MEDICINSKE PROŠLOSTI | *FROM CROATIAN MEDICAL HISTORY*

Martin Kuhar, Silvija Brkić Midžić, Stella Fatović-Ferenčić
Nagrde, nakaze i monstrumi: povijest nazivlja rijetkih prirođenih (kongenitalnih) anomalija na stranicama *Liječničkog vjesnika*
Abominations, freaks and monsters: The history of nomenclature for rare congenital anomalies in the pages of Liječnički vjesnik 60

IN MEMORIAM | *OBITUARIES*

Marko Margaritoni, Livije Kalogjera 69

UPUTE AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

O ČASOPISU

Liječnički vjesnik (LV), službeni recenzirani časopis Hrvatskog 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, pod uvjetom da ti materijali 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 upotrebljavati u nastavne i istraživačke svrhe, uz potpuno navođenje izvora. Svaka druga uporaba sadržaja zabranjena je bez izričitog pisanog dopuštenja izdavača.

PREDAJA RADA / OBJAVA RUKOPISA

LV pridržava se preporuka za pripremu rukopisa koje su objavljene u tekstu Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (na engl. *International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE; http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf) i Svjetske udruge medicinskih urednika (na engl. *World Association of Medical Editors*, WAME; http://www.wame.org) te savjetuje autorima da se također pridržavaju navedenih uputa. Etički standardi sukladni su onima Odbora publicističke etike (na engl. *Committee on Publication Ethics*, COPE; https://publicationethics.org/resources) i Vijeća znanstvenih urednika (*Council of Science Editors*, CSE; https://www.csescienceeditor.org/.

Zahtijeva se upotreba dvostrukog proreda, veličine slova 11 točaka, a sadržaj mora biti naveden na jednoj strani lista. Svaki dio rukopisa treba započeti na novoj stranici. Uz rukopis je obavezno priložiti popratne dokumente koji su dostupni na mrežnoj stranici https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr i koji su navedeni u nastavku:

1. podsjetnik autorima
2. izjava o sukobu interesa
3. izjava o autorstvu i prijenosu autorskih prava
4. izjava o korištenju umjetne inteligencije (UI).

Rukopisi upućeni bez priloženih dokumenata neće se razmatrati.

Radovi se ne objavljuju prema redoslijedu prispijeća rukopisa u uredništvo časopisa. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali ne vraćaju se pošiljateljima.

Čitav rukopis, uključujući sve priloge, treba poslati u jednom tiskanom primjerku na adresu: Uredništvo *Liječničkog vjesnika*, Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb. (Telefon +385 1 46 93 310) te na adresu e-pošte: (lijecnicki-vjesnik@hlz.hr).

AUTORSTVO

Osobe određene kao autori moraju ispunjavati određene uvjete kako bi bile podobne za autorstvo. Sukladno preporukama Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (na engl. *International Committee of Medical Journal Editors*, ICMJE) autori uz rukopis trebaju priložiti pisanu izjavu da su znatno sudjelovali u koncepciji ili nacrtu rada ili u prikupljanju, analizi i interpretaciji podataka, napisali prvu verziju rada ili ga kritički revidirali u znatnom dijelu intelektualnog sadržaja i odobrili završnu verziju rada te se složili oko toga da su odgovorni za sve značajke rada uz jamstvo da će se pitanja koja se odnose na točnost i integritet bilo kojeg dijela rada prikladno istražiti i riješiti (na engl. *The ICMJE recommends that authorship be based on the following 4 criteria: 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 reviewing 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 (na engl. *intellectual assistance*), tehničku pomoć (na engl. *technical help*) pri pisanju rada ili osigurale specijalnu opremu i materijale (na engl. *provided special equipment or materials*), treba navesti u dijelu *Zahvale*.

Uz rukopis treba priložiti pisanu izjavu da rad nije objavljen niti 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.

KORIŠTENJE TEHNOLOGIJE POTPOMOGNUTE UMJETNOM INTELIGENCIJOM (UI)

Sukladno preporukama za pisanje Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (engl. *International Committee of Medical Journal Editor*, ICMJE) https://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html

Prilikom slanja rada, autori trebaju navesti jesu li upotrebljavali tehnologije potpomognute umjetnom inteligencijom (UI), poput velikih jezičnih modela *chatbota* ili alata za stvaranje slika. Ako su upotrebljavali UI, trebaju opisati na koji su način to učinili i navesti to u propratnom pismu i u odgovarajućem dijelu rada. Na primjer, pomoć UI pri pisanju rada treba navesti u odjeljku *Postupci (metode)*, dok uporabu UI za prikupljanje podataka, analizu ili izradu grafikona treba opisati u metodologiji.

Chatboti (poput ChatGPT-a) ne mogu biti autori jer ne mogu preuzeti odgovornost za točnost, integritet i originalnost rada. Odgovornost za sve materijale nastale uz pomoć UI snose ljudi. Autori trebaju pažljivo pregledati i urediti sadržaj jer UI može generirati tekst ili slike koje se mogu činiti pouzdanima, a zapravo predstavljaju netočan, nepotpun ili pristran sadržaj. UI ili alati potpomognuti UI ne smiju biti navedeni kao autori niti suautori, niti se smiju citirati kao autori. Autori također moraju osigurati da u radu nema plagijata i da su svi citati i prikazi materijala pravilno atribuirani.

PLAGIRANJE I POVLAČENJE RADA

Svi se radovi provjeravaju u svrhu dokazivanja originalnosti i odsutstva plagijata, te se provjerava postoji li umnažanje, dupliciranje i prekomjerna prijava/publikacija teksta i slikovnih prikaza iz drugih izvora (s pomoću, primjerice, 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/guidance/guideline/retraction-guidelines).

Prvi i dopisni autor obavezni su izvršiti prijavu na ORCID (https://orcid.org) te prilikom prijave rada dostaviti ORCID-ov identifikacijski broj (ID) koji će, u svrhu bolje vidljivosti autorstva i publiciranja, biti naveden u dijelu prije *Literature*.

Svi koji su sudjelovali u stvaranju rada, a nisu autori trebaju biti spomenuti u dijelu *Zahvale*.

KATEGORIZACIJA, FORMAT I OPSEG RADOVA

Liječnički vjesnik objavljuje vrste radova za koje je potrebna recenzija određenog područja (na engl. *peer-reviewed articles*): uvodnike, originalne znanstvene radove, stručne radove, kratka priopćenja, preliminarna izvješća, pregledne radove i detaljno dokumentirane prikaze bolesnika.

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

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

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

Pregledni rad *(Review)*: maksimalno 10000 riječi; do 8 slika i 8 tablica, oblik znanstvenog rada, predstavlja znanstveni rad zato 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.

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, reviews on drugs and methods used, preliminary scientific and professional communications, commentaries, letters to the editor, book reviews, and other contributions, provided that 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

LV follows the guidelines for 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 states that all authors should follow these practices. The ethical standards comply with the standards set by the Committee on Publication Ethics (COPE) https://publicationethics.org/resources) and with those set by the Council of Science Editors (CSE) https://www.csescienceeditor.org/.

The text in the manuscript should be double-spaced, typed in 11-point font size, and printed on one side. Each section of the manuscript should begin on a new page. It is required to attach the following documents to the manuscript (available at: https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr):

1. Checklist for Authors,
2. Conflict of Interest Statement,
3. Statement of Authorship and Copyright Transfer,
4. Statement on the Use of Artificial Intelligence (AI).

Manuscripts submitted without the above mentioned 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.

The entire manuscript, including all attachments, should be sent in one hard copy to the following address: Editorial Board of the *Liječnički vjesnik* journal (in Croatian: *Uredništvo Liječničkog vjesnika*), Hrvatski liječnički zbor, Šubićeva 9, 10000 Zagreb. (Phone: +385 1 46 93 310), and it should be sent electronically, to the following e-mail address: (lijecnicki-vjesnik@hlz.hr).

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 a written statement with the manuscript, 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 fail to 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 a written statement with the manuscript 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 it, and the statement that there is no financial or any other conflict of interest. In addition to that, it is required to include a statement indicating that the authors of the paper agree to transfer their copyright to the journal.

ARTIFICIAL INTELLIGENCE (AI)-ASSISTED TECHNOLOGY

(In line with the recommendations by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) https://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html)

At submission of their paper, the authors must disclose whether they have used artificial intelligence (AI)-assisted technologies, such as chatbots or image creators, in the production of submitted work. Authors who have used such technology should describe, in both the cover letter and the submitted work in the appropriate section if applicable, how they used it. For example, if AI was used for writing assistance, the authors should describe this in the *Procedures (methods)* section and if AI was used for data collection, analysis, or figure generation, authors should describe this use in the *Methods* section.

Chatbots (such as ChatGPT) should not be listed as authors because they cannot be responsible for the accuracy, integrity, and originality of the work. Therefore, humans are responsible for any submitted material that included the use of AI-assisted technologies. Authors should carefully review and edit the content of their work because AI can generate texts or images that may seem dependable but can in fact be incorrect, incomplete or biased. Authors should not list AI and AI-assisted technologies as authors or co-authors, nor cite AI as an author. Authors should be able to assert that there is no plagiarism in their paper and ensure there is appropriate attribution of all quoted material, including images and citations.

PLAGIARISM AND RETRACTION OF PAPERS

All papers are screened for originality and plagiarism, copying, duplication and redundant submission/publication of texts and images from other sources (with checker tools such as Duplichecker, Plagiarism Checker, Plagium, PlagScan). Plagiarised papers or papers unethically published in any other way will be retracted in line with the COPE Retraction Guidelines https://publicationethics.org/guidance/guideline/retraction-guidelines).

The first author and the corresponding author must complete their ORCID registration (https://orcid.org), and, at submission of their paper, they must provide their ORCID ID number that will be stated at the end of the paper, above the *References* section, in order to provide access to information on authorship and publications.

All individuals who have participated in the paper and who are not authors should be mentioned under *Acknowledgements.*

CATEGORIZATION, FORMATTING AND WORD LIMIT FOR PAPERS

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

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

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

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

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

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 Literature Review) should be written in accordance with the CARE case report guidelines: https://www.care-statement.org/ 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*, Editorial Board (in Croatian: *Uredništvo*), Croatian Medical Association (in Croatian: *Hrvatski liječnički zbor*), Šubićeva 9, 10000 Zagreb or via e-mail to: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr

Prikaz bolesnika (s pregledom literature) ***(Case Report (with Literature Review))*** treba biti pisan prema smjernicama za prikaz bolesnika CARE case report guidelines: https://www.care-statement.org/: 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

PRIPREMA RADA / RUKOPISA

Rukopis mora sadržavati sljedeće:

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 kojim se Urednički odbor može dopisivati. Na dnu stranice potrebno je predložiti skraćeni naslov članka koji će se tiskati kao tekući naslov.
2. ***Sažetak i ključne riječi***

Druga stranica treba sadržavati strukturirani sažetak na hrvatskom i engleskom jeziku (do 300 riječi) u kojem su navedeni cilj studije/istraživanja, materijal (ispitanici) i metode, rezultati i zaključci.
Sažetak mora biti pisan u skladu 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 potrebno je služiti se pojmovima navedenima u popisu *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 navođenje isključivo relevantnih referencija, bez podataka ili zaključaka iz rada.

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

Navode se odabir i sve važne karakteristike ispitanika ili laboratorijskih životinja koje sudjeluju u studiji ili opservaciji. Za lijekove i kemikalije moraju se upotrebljavati generička imena. Sve veličine trebaju biti izražene u SIO jedinicama. U tekstovima na hrvatskom jeziku upotrebljava se decimalni zarez.
Postupci poznati iz literature opisuju se okvirno, uz navođenje podataka iz literature. 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 potrebno je navesti statistički program koji se upotrebljavao pri radu. U slučaju istraživanja koja se provode na ljudima potrebno je navesti sukladnost s etičkim načelima Helsinške deklaracije iz 2000. godine te njenim dopunama iz 2002. i 2004. godine. Isto tako treba navesti koje je etičko povjerenstvo dalo pristanak za provođenje istraživanja, ako je takav pristanak pribavljen. Ne smiju se navoditi imena, inicijali ili matični brojevi ispitanika.

5. ***Rezultati***

Značajnost rezultata potrebno je statistički potkrijepiti. Potrebno je služiti se SIO jedinicama i iscrpno opisati statističke metode da bi se educiranom čitatelju koji ima pristup izvornim podatcima dala mogućnost da potvrdi navedene rezultate. U slučajevima u kojima je to moguće zaključke treba kvantificirati i prezentirati odgovarajuće indikatore pogreške ili odstupanja od mjerenja.
Rezultati se moraju navoditi logičnim redoslijedom u tekstu, tablicama i ilustracijama. U tekstu se ne ponavljaju svi podaci iz tablica ili ilustracija već se naglašavaju ili sažimaju samo bitna opažanja.

6. ***Rasprava***

Treba naglasiti nove i bitne aspekte studije te zaključke koji proizlaze 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. Uz to, potrebno je izbjegavati navođenje izjava i zaključaka koji nisu potpuno potvrđeni dobivenim podacima. Opažanja iz ove studije treba usporediti s ostalim relevantnim studijama. U slučajevima u kojima je to potrebno, mogu se navesti nove hipoteze uz jasno naglašavanje da se radi o novim pretpostavkama.

7. ***Zaključci***

Zaključci se izvode na temelju vlastitih rezultata, u posebnom dijelu koji slijedi 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. U slučajevima u kojima je to moguće zaključke treba kvantificirati i prezentirati odgovarajuće indikatore pogreške ili odstupanja od mjerenja. Treba navesti naziv računalnog programa koji se upotrebljavao u stvaranju rada.

9. ***Etika i etički standardi***

*Etički standardi Odbora publicističke etike (na engl. Committee on Publication Ethics – COPE; https://publicationethics.org/resources)
U radovima koji se bave temom istraživanja koja se provode na ljudima jasno treba navesti jesu li postupci provedeni u skladu s etičkim standardima institucijskog ili regionalnog odbora odgovornog za provođenje istraživanja na ljudima te u skladu s Helsinškom deklaracijom iz 2000. godine, revidiranom 2002. i 2004. godine. Ne smije se navoditi ispitanikovo ime i/ili prezime, osobito u ilustrativnim materijalima. U radovima koji se bave istraživanjima na životinjama treba navesti da je poštovan institucionalni ili nacionalni pravilnik o brizi o laboratorijskim životinjama i njihovom korištenju prilikom provođenja istraživanja.
U slučaju sumnje na plagijat Uredнички odbor će, nakon vlasite procjene problema, materijal uputiti nadležnom etičkom povjerenstvu ili povjerenstvu za akademski integritet (načelno prema afilijacijama autora).

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. Treba izbjegavati korištenje kratica u naslovu rada.

11. ***Simboli***

Simboli iz teksta moraju se objasniti. Detaljan popis simbola može se navesti u dodatku.

12. ***Tablice***

Naslovi tablica i tekstualni dijelovi tablica moraju biti dvojezični, napisani na hrvatskom i engleskom jeziku.
Tablice se navode na posebnoj stranici. Ne smiju se slati kao fotografije. Svaka tablica mora imati naslov i redni broj u skladu sa svojim redoslijedom u tekstu. Tablica mora biti pregledna i jednostavna. Legende tablica trebaju biti napisane ispod tablice, uz navođenje oznake u superskriptu u samoj tablici. U tablici se ne bi trebali ponavljati rezultati koji su navedeni u drugom dijelu rada (npr. u nekoj slici). Uz tablice preuzete iz drugih izvora potrebno je navesti dozvolu za njihovu objavu ishođeno od njihovih izdavača/autora.
Poželjno je da se tablice ne dostavljaju u obliku slika, već da se integriraju u tekst. Preporuča se oblikovati tablice na najjednostavniji mogući način.

13. ***Slike***

Opisi slika i tekstualni dio slika moraju biti dvojezični, napisani na hrvatskom i engleskom jeziku.
Sve slike trebaju biti profesionalno nacrtane ili snimljene. Slova, brojevi i simboli moraju biti čitki i u smanjenom obliku u kojem će se kasnije i objaviti. Na svakoj slici mora biti naveden broj u skladu s njegovim redoslijedom u tekstu, ime autora i oznaka gornje strane. Na svakom crtežu mora biti naveden broj u skladu s njegovim redoslijedom u tekstu i oznaka gornje strane. Crteži trebaju biti dovoljno kvalitetno izrađeni za objavu u tisku. Fotokopije slika ili fotografija nisu pogodne za reprodukciju. Fotografije osoba mogu se objaviti samo uz pisano dopuštenje osobe na fotografiji (ili njezinog skrbnika) ili osoba na fotografiji mora biti neprepoznatljiva (moraju joj se prekriti oči ili lice i sl.). Uz slike preuzete iz drugih izvora potrebno je navesti dozvolu za njihovu objavu ishođenu od njihovih 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, grafikoni, crteži) autori moraju dostaviti zasebno i u što boljoj kvaliteti i što višoj rezoluciji (.tif, .png). Svaka slika koja se nalazi u tekstu mora imati svoj generički naziv (npr. Slika 1) uz svoj vlastiti naziv. Generički naziv treba sadržavati redni broj zapisan arapskim znamenkama po redu pojavljivanja u tekstu. Naziv slike i opis smatraju se sastavnim dijelom teksta, a ne slike, stoga se navode u samom tekstu, a ne na slici.

ARTICLE / MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscript should include:

1. ***Title page*** with the title written in Croatian and in English, and including the name(s) and surname(s) of the author(s). The name of the authors' affiliation(s), and the name of the institution(s) where the work was performed should be stated below that part. The name and surname of each author should be repeated, along with their academic title, and the name of the institution which is their current workplace. It is required to include the address of the corresponding author which would serve as the point of contact for the Editorial Board. 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 abstract in Croatian and in English (up to 300 words), with the following parts: aim of the study/ research, the material (participants) and methods, results and conclusions.
The abstract must be written in accordance with the ICMJE Recommendations.
New and important aspects of the study or research should be emphasized in the abstract. Four to six keywords or short terms in Croatian and in English should be added below the abstract in order to serve as assistance in indexing the article and to be published with the abstract. Terms from the *Medical Subject Headings* (MeSH) list published by Index Medicus should be used as 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 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 texts written in Croatian, a decimal comma should be used.
The familiar procedures found in the literature should be described in general outline, providing full reference details. Devices should be identified, with the inclusion of the manufacturer's name and address stated in parentheses. Statistical procedures should be described in detail in order 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 include a statement specifying that the research was conducted following the ethical standards stated in the 2000 revision of the Declaration of Helsinki, as amended in 2002 and 2004. The name of any ethical committee that has given its approval for the research to be conducted should also be stated. Participants' names, initials or ID numbers should not be included.

5. ***Results***

The relevance of data used 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. In situations where this is 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. 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 any data or any other material stated 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, while avoiding 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 they must clearly be labelled as such.

7. ***Conclusions***

The conclusions are drawn based on the authors' own results, in a separate section following 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 in order to verify the reported results. In situations where this is 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***

*Ethical standards set by the Committee on Publication Ethics (COPE); https://publicationethics.org/resources)
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 2000 revision of the Declaration of Helsinki, as revised in 2002 and 2004. Participants' names and/or surnames should not be published, particularly in illustrative materials. Papers dealing with experiments on animals should include a statement indicating that an institutional or national standard for the care and use of laboratory animals was followed.
If plagiarism is suspected in any paper, the Editorial Board shall assess the issue and refer the material to the Ethics Committee responsible for such matters or to the Academic Integrity Committee (in accordance with the author's affiliations).

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 stated in an appendix.

12. ***Tables***

Table titles and texts stated in the tables should be bilingual, written in Croatian and in English.
Tables should be presented on a separate page. They should not be submitted as images. 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 written below the table, and should include a reference to the 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, written in Croatian and in English.
All figures should be professionally drawn or photographed. Letters, numbers, and symbols on figures should be clear enough to remain legible when the figure is reduced for publication. Each figure should be numbered consecutively according to the order in which it appears in the text, state the author's name and have a clear mark indicating the upper side of the figure. Each illustration should be numbered consecutively according to the order in which it appears in the text, and have a clear mark indicating 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 their legal guardian). In other instances, the individual photographed should be rendered unrecognisable (by concealing their eyes, face, etc.). If a figure is taken from other sources, permission for such reproduction obtained from the respective editor/ author should be submitted.
If submitted in electronic format, figures/illustrations should be in a high resolution TIFF or JPEG file format, with a minimum width of 1,500 pixels. Figures/illustrations submitted in other formats should 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 aforementioned requirements.

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

14. ***References***

LV strictly follows the *Vancouver citation style (International Committee of Medical Journal Editors – Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample references* http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

14. ***Popis literature***

LV u potpunosti prihvaća upute za citiranje literature prema Vancouverskom stilu (na engl. *International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample references* http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Literatura se navodi uz redni broj, prema redoslijedu citiranja u tekstu (prva referencija navedena je uz 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 navoditi kraticama kojima su navedene u bazi podataka Medline (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 broj telefona (fiksni/mobilni) autora koji će komunicirati s Uredničkim odborom *LV*-a te biti odgovoran za dogovaranje potrebnih izmjena s ostalim autorima. U pismu je potrebno navesti o kojoj se vrsti članka radi. Uz pismo je potrebno priložiti ispunjeni podsjetnik, izjavu o autorstvu te izjavu o sukobu interesa (https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr). Bez ovih priloga rukopisi se neće razmatrati.

Zahvale i mogući sukob interesa

http://www.icmje.org/ ethical_4conflicts.html

Trebaju se jasno objaviti svi izvori financiranja (privatni, javni, komercijalni) radova upućenih za objavljivanje, doprinos autora *(koncepcija ili nacrt rada; prikupljanje, analiza i inerpretacija podataka; pisanje teksta; kritička revizija u znatnom dijelu intekeltualnog sadržaja)* kao i mogući sukobi interesa autora (neformalni dogovori s privrednim subjektima, ugovori o konzultantskim angažmanima, izvođenje sponzoriranih predavanja u ime proizvođača ili prodavača predmetnih materijala). Na kraju teksta, u dijelu *Zahvale*, navode se pojedinci koji su pomogli u stvaranju studije ili pripremi teksta, ali koji nisu suautori rada.

PROCES OCJENE RADA

Svaki će se rukopis obrađivati kao strogo povjerljiv materijal, a proces ocjene rada provodit će se anonimno. Prispjele rukopise najprije procjenjuje Uredнички odbor te ih potom šalje najmanje dvojici recenzenata na anonimnu procjenu. Svaki upućeni rad mora imati svoj broj i oznaku (ID), a autori će biti obaviješteni o zaprimanju rada i njegovom broju. Autori su dužni upotrebljavati spomenuti ID broj u svakoj budućoj korespondenciji. Autor kojega su ostali autori imenovali kao autora za korespondenciju djeluje u ime ostalih autora u postupku za objavu 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 primjedbi popravljeni rukopis može se ponovno uputiti na recenziju istim recenzentima. Prihvaćeni radovi ne moraju se objavljivati onim redoslijedom kojim pristižu. Izneseni stavovi predstavljaju mišljenje autora.

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

Svakom objavljenom članku dodjeljuje se DOI (*Digital Object Identifier*) koji je jedinstven za svaki članak objavljen u *Liječničkom vjesniku*. Uredništvo će svakom autoru (ili autoru koji je zadužen za korespondenciju ako je grupa autora prijavila rad) osigurati po jednu kopiju *Liječničkog vjesnika*.

References are cited in ordinal numbers, according to the order in which the reference appears in the text (the first reference cited is number 1). In manuscripts with six or less authors, all authors should be listed, and if there are seven authors or more, the first six authors should be listed, followed by "et al.". Journals should be cited with abbreviations as used by Medline (http://www.pubmed.gov).

Citing references – examples:

Journal article

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

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, p. 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, p. 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):[around p. 3]. Available from: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm

15. ***Letter of submission*** should include the name, address and telephone number (landline and mobile) of the corresponding author who will communicate with the Editorial Board of the LV journal, and who will be responsible for arranging the necessary amendments with the 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.

Acknowledgements and possible conflicts of interest

http://www.icmje.org/ ethical_4conflicts.html

All sources of funding (including private, public and commercial) of papers submitted for publication, authors' contributions *(conception or design of the work, acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; drafting of the work, critical revision of the work for important intellectual content)* as well as possible authors' conflict of interest (informal agreements with commercial companies, consultancy work. and sponsored lectures on behalf of manufacturers or dealers of pertaining materials) must be clearly disclosed. In the final part of the manuscript, under the *Acknowledgements* heading, individuals who have assisted in the study or manuscript preparations (and who are not listed as co-authors) are listed.

REVIEW PROCESS

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

After all the submitted reviews have been considered by the Editorial Board, they will be returned to the author(s) who will perform an overview of the review and make any possible amendments. 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 to the original sender, and all printed contributions are owned by the Croatian Medical Association. The contents of the *Liječnički vjesnik* journal may be reproduced under the condition that the source is acknowledged in the following form: "taken from the *Liječnički vjesnik* journal".

Each published article is assigned a DOI (Digital Object Identifier), a unique identifier assigned to every article published in *Liječnički vjesnik*. The Editorial Board shall provide one copy of the *Liječnički vjesnik* journal to each author (or a corresponding author, if the manuscript was submitted by a group of authors).

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

Liječnički vjesnik svake godine objavljuje ograničen broj suplemenata sa sažecima prezentacija održanih na stručnim ili znanstvenim skupovima. U pravilu riječ je o najviše 6 suplemenata godišnje (uz suplement studentske sekcije HLZ-a) bez obzira na to je li riječ o tiskanom i/ili e-obliku suplementa. U suplementima se objavljuju isključivo sažeci napisani prema pravilima Liječničkog vjesnika.

Svi koji su zainteresirani za izdavanje suplementa u Liječničkom vjesniku (stručna društva HLZ, organizatori stručnih/znanstvenih skupova) trebaju iskazati svoj interes za izdavanje suplementa najmanje 6 mjeseci prije željenog termina. Odluku o izdavanju suplementa donosi uredнички odbor Liječnikog vjesnika. Brigu o kvaliteti suplemenata vodi urednik za suplemente koji je ujedno član uredničkog odbora Liječničkog vjesnika. Troškove izdavanja suplementa podmiruje organizator skupa na kojem su prezentirani sažeci.

Sažetak mora biti pisan u skladu s preporukama ICMJE Recommendations.

U suplementu Liječničkog vjesnika moguće je objavljivanje sažetaka na hrvatskom ili engleskom jeziku. Sažetak namijenjen za suplement smije imati maksimalno 2700 znakova. Sažetak mora biti strukturiran što znači da mora imati barem sljedeće podnaslove: cilj, metode, rezultati, zaključci. Uz sažetak može biti priložena najviše jedna tablica. Sažetak ne smije sadržavati kratice niti reference.

Sažetak ovisno o jeziku na kojem je napisan mora imati naslov na istom jeziku, a ispod naslova treba navesti imena i prezimena autora. Ispod toga treba navesti ustanove u kojima autori rade označene odgovarajućom brojkom u superskriptu kako su označene uz prezimena te navesti adresu e-pošte autora za korespondenciju. Akademske titule autora se ne navode.

Ispod sažetka autori trebaju navesti četiri do šest ključnih riječi ili kratkih pojmova na hrvatskom i engleskom jeziku koji će pomoći pri pretraživanju i indeksiranju. Za ključne riječi treba se koristiti pojmovima iz popisa *Medical Subject Headings* (MeSH). Općenite, pluralne i mnogostruke koncepte (primjerice uz uporabu „i", „ili") treba izbjegavati.

Upute za pisanje sažetka jednako vrijede za pisanje sažetaka na hrvatskom i engleskom jeziku.

Nadalje, upute za pisanje sažetka jednako vrijede za pisanje sažetaka koji će biti objavljeni u tiskanom i/ili e-obliku. Za jezičnu ispravnost teksta odgovorni su autori sažetaka ako se drugačije ne dogovori s urednikom.

Every year, a limited number of supplements with abstracts of presentations held at professional or scientific meetings are published in the professional journal of the Croatian Medical Association, "Liječnički vjesnik". Generally, this includes a maximum of 6 supplements per year (in addition to the supplement of the Student Section of the Croatian Medical Association), regardless of whether the supplement is in printed or electronic form. Only abstracts written in accordance with the rules of the "Liječnički vjesnik" journal shall be published in the supplements.

All parties interested in publishing a supplement in the "Liječnički vjesnik" journal (professional societies of the Croatian Medical Association, organizers of professional/scientific meetings) should express their interest in publishing a supplement at least 6 months before the desired date. The final decision on whether a supplement will be published is made by the Editorial Board of the "Liječnički vjesnik" journal. The quality of supplements is assessed by the Editor for Supplements who is also a member of the Editorial Board of the "Liječnički vjesnik" journal. The costs of supplement publishing shall be covered by the organizer of the meeting at which the abstracts are presented.

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

Abstracts written in Croatian or English can be published in the supplement of the "Liječnički vjesnik" journal. The abstract that is to be used in the supplement can contain a maximum of 2700 characters. The abstract must be structured, which means that it must include at least the following subheadings: objective, methods, results, conclusions. A maximum of one table can be attached to the abstract. The summary must not contain any abbreviations or references. The title of the abstract must be in the same language as the language in which the abstract is written, and the names and surnames of the authors should be listed below the title. Below that part, the institutions where the authors work should be listed, marked with the appropriate number in superscript as indicated next to their surnames, as well as the e-mail addresses of the corresponding authors. The academic titles of the authors shall not be stated.

Below the abstract, authors should list four to six keywords or short terms in Croatian and English to assist in the searching and indexing. Terms from the Medical Subject Headings (MeSH) list should be used for keywords. General, plural and multi-word concepts (e.g. use of "and", "or") should be avoided.

The instructions for writing abstracts are equally valid for writing abstracts in Croatian and English.

Furthermore, the instructions for writing abstracts are equally valid for writing abstracts that will be published in printed and/or electronic form. The authors of the abstracts are responsible for the linguistic correctness of the manuscript, unless otherwise agreed with the Editor.

Liječ Vjesn 2026;148:1–7
https://doi.org/10.26800/LV-148-1-2-1

Izvorni rad | Original article

Maternalni mortalitet u Hrvatskoj od 1994. do 2023. godine

Maternal mortality in Croatia from 1994 to 2023

Irena Barišić[1]✉, Urelija Rodin[1], Željka Draušnik[1], Danijela Fuštin[1]

[1] Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb

Deskriptori
MATERNALNA SMRTNOST – trend;
UZROK SMRTI – trend;
KOMPLIKACIJE U TRUDNOĆI – smrtnost;
KRVARENJE – smrtnost;
TROMBOEMBOLIJA – smrtnost;
HIPERTENZIJA – smrtnost;
HRVATSKA – epidemiologija

SAŽETAK. *Cilj istraživanja:* Analiza kretanja maternalnog mortaliteta zbog komplikacija u trudnoći, porođaju i babinju kroz tri desetogodišnja razdoblja, između 1994. i 2023. godine u Hrvatskoj. *Materijal i metode:* Analizirani su podatci Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo o umrlim majkama u razdoblju od 1994. do 2023. godine. Uzroci smrti su šifrirani prema 10. međunarodnoj klasifikaciji bolesti. Izračunate su i uspoređene stope direktnog, indirektnog i ukupnog maternalnog mortaliteta za svako od tri razdoblja, a uspoređeni su i direktni uzroci smrti. *Rezultati:* U promatranom tridesetogodišnjem razdoblju porođeno je 1 248 207 žive novorođenčadi, a umrlo je 90 žena (stopa maternalnog mortaliteta 7,21/100 000 živorođenih). U razdoblju 1994. – 2003. umrlo je 37 žena, u razdoblju 2004. – 2013. 38 žena, a u razdoblju 2014. – 2023. 15 žena. Stope ukupnog maternalnog mortaliteta podjednake su za razdoblje 2004. – 2013. u odnosu na prethodno razdoblje, a značajno niže u razdoblju 2014. – 2023. Utvrđen je značajno manji omjer vjerojatnosti za maternalni mortalitet u razdoblju 2014. – 2023. u odnosu na razdoblje 1994. – 2003. Stopa indirektnog maternalnog mortaliteta iznosila je 0,61/100 000 živorođenih u razdoblju 1994. – 2003., 4,03/100 000 živorođenih 2004. – 2013. i 1,14/100 000 živorođenih u razdoblju 2014. – 2023. Prosječna vrijednost za cijelo razdoblje iznosila je 2,00/100 000 živorođenih. Prednjače tri direktna uzroka smrti: krvarenje (24,0%), tromboembolijski incidenti (28,6%) i hipertenzivni poremećaji (24,2%). U neznačajnom su porastu tromboembolijski incidenti, a učestalost hipertenzivnih poremećaja i krvarenja kao uzroka smrti još uvijek je nepromijenjena kroz protekla tri desetljeća. *Zaključci:* Stopa ukupnoga maternalnog mortaliteta u značajnom je padu u posljednjem desetljeću istraživanja, a u neznačajnom padu u razdoblju 1994. – 2013. godine. U razdoblju 2004. – 2013. stopa indirektnog maternalnog mortaliteta značajno je porasla, za razliku od druga dva promatrana desetljeća. Među direktnim uzrocima smrti majki u neznačajnom su porastu tromboembolijski incidenti, a krvarenje i hipertenzivni poremećaji ostaju stalni i nepromijenjeni uzroci direktnoga maternalnog mortaliteta.

Descriptors
MATERNAL MORTALITYY – trends;
CAUSE OF DEATH – trends;
PREGNANCY COMPLICATIONS – mortality;
HEMORRHAGE – mortality;
THROMBOEMBOLISM – mortality;
HYPERTENSION – mortality;
CROATIA - epidemiology

SUMMARY. *Objective:* To analyze maternal mortality trends due to complications during pregnancy, childbirth, and the postpartum period across three 10-year intervals between 1994 and 2023 in Croatia. *Materials and methods:* Maternal death data were retrospectively collected from the Croatian Institute of Public Health. Causes of death were classified as direct or indirect, according to the 10th Revision of the International Classification of Diseases (ICD-10). Direct, indirect, and combined maternal mortality rates were calculated and compared for each decade. Trends in indirect maternal mortality and the distribution of direct causes were analyzed. *Results:* During the 30-year period, 1,248,207 live births were recorded, and 90 maternal deaths occurred (maternal mortality rate 7.21/ 100,000 liveborn children). There were 37 deaths in the period 1994–2003, 38 in 2004–2013, and 15 in 2014–2023. Total maternal mortality rates were similar in 2004–2013 period compared to the previous decade, but significantly lower in 2014–2023. A significantly lower odds ratio for maternal mortality was found in 2014–2023 compared to 1994–2003. Indirect maternal mortality rates were 0.61/ 100,000 live births in 1994–2003, 4.03 in 2004–2013, and 1.14 in 2014–2023. The mean value for all three decades was 2.00/100,000 liveborn children. The leading direct causes of death were haemorrhage (24.0%), thromboembolic events (28.6%), and hypertensive disorders (24.2%). Thromboembolic events showed a non-significant increase, while the frequency of hypertensive disorders and haemorrhage related deaths remained unchanged over the years. *Conclusions:* The total maternal mortality rate showed significant decline over the last decade of investigation. The rate of indirect maternal mortality significantly increased over the 2004–2013 period, contrary to the rates in two remaining decades. Among direct causes of maternal deaths, thromboembolic events showed a non-significant increase over the years, while hypertensive disorders and hemorrhage remained a constant cause of maternal deaths throughout all three decades.

U maternalne smrti ubrajaju se smrti žena tijekom trudnoće, porođaja ili unutar 42 dana od završetka trudnoće, bez obzira na trajanje ili smještaj trudnoće, zbog bilo kojeg uzroka koji je povezan s trudnoćom ili pogoršan tijekom trudnoće ili njezina zbrinjavanja, ali ne zbog nesretnih slučajeva ili nezgoda.[1] Maternalna

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Irena Barišić, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-0243-6767
Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Rockefellerova 7, 10000 Zagreb,
e-pošta: irena.barisic@hzjz.hr

Primljeno 9. srpnja 2025., prihvaćeno 8. prosinca 2025.

smrtnost ili maternalni mortalitet (MM), prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) i *Ciljevima održivog razvoja* Ujedinjenih naroda (UN) koji se odnose na sigurno majčinstvo, jedan je od najvažnijih pokazatelja dostupnosti i kvalitete porodničke zaštite i zdravlja žena u reproduktivnoj dobi.[1]

SZO preporučuje da se u nacionalne svrhe osim maternalnih smrti tijekom trudnoće i do 42 dana od završetka trudnoće prate i tzv. kasne maternalne smrti zbog izravnih ili neizravnih porodničkih uzroka, koje su nastupile nakon više od 42 dana, ali manje od jedne godine nakon završetka trudnoće.

Prema uzroku su maternalne smrti podijeljene u dvije skupine: direktne i indirektne. Direktne ili izravne maternalne smrti posljedica su komplikacija trudnoće, porođaja ili babinja, zahvata, propusta, neodgovarajućeg liječenja ili niza događaja koji su rezultat bilo čega prethodno navedenoga. Indirektne ili neizravne su posljedica bolesti koja je prije postojala ili se razvila tijekom trudnoće i koja nije izravno izazvana porodničkim uzrocima, ali je pogoršana fiziološkim djelovanjem trudnoće.[2]

Za izračun omjera i stopa maternalne smrtnosti koje se koriste u međunarodnim usporedbama uzimaju se samo podatci o smrtima koje su nastupile unutar 42 dana od završetka trudnoće.

Pri objavljivanju stopa MM-a uvijek treba definirati brojnik (broj zabilježenih maternalnih smrti) koji može biti broj izravnih maternalnih smrti ili zbroj izravnih i neizravnih maternalnih smrti. Nazivnik za izračunavanje MM-a treba biti definiran ili kao broj živorođenih ili kao broj ukupno rođenih (živorođeni i mrtvorođeni). Ako su na raspolaganju oba podatka, stopa se izračunava i objavljuje za oba, ali međunarodne organizacije (SZO, Svjetska banka, OECD) za usporedbe među zemljama češće koriste izračune stopa MM-a na 100 000 živorođenih.

Stalnim poboljšavanjem kvalitete zdravstvene skrbi u većini europskih država od sredine do kraja 20. stoljeća postignut je izniman napredak u snižavanju stopa MM-a. Naime, stope MM-a su u razdoblju 1951. – 1960. iznosile između 43 i 189/100 000 živorođenih, a već krajem stoljeća između 1,6 i 13/100 000 živorođenih.[3] Iako je MM na svjetskoj razini snižen za 40% u razdoblju od 2000. do 2023. godine (sa 328/100 000 živorođenih na 197/100 000 živorođenih), još uvijek je u zemljama u razvoju neprihvatljivo visok. Naime, globalno se stopa MM-a kreće u rasponu od 3/100 000 živorođenih u Australiji i Novom Zelandu do 453/100 000 živorođenih u zemljama Subsaharske Afrike.[4] Stoga UN uvrštava među zdravstvene ciljeve održivog razvoja snižavanje stope globalnog MM-a na razinu ispod 70/100 000 živorođenih do 2030. godine.[4] Danas se stope MM-a u zemljama Europske unije kreću od 2,7/100 000 živorođenih u Norveškoj do 10,9/100 000 živorođenih u Slovačkoj.[5]

Među osnovnim mjerama sigurnog majčinstva ističe se potreba za pružanjem stručne pomoći pri porođaju, mjere planiranja obitelji kojima će se utjecati na razmak između dva porođaja te ukupnog broja porođaja tijekom života. Sve ove mjere i pokazatelji u uvjetima dobro razvijene porodničke zaštite s 99-postotnim rađanjem u bolničkim ustanovama, kao što je to u Hrvatskoj, više nisu od prioritetnog značaja za procjenu sigurnog majčinstva kao što su to mjere sprječavanja, suzbijanja i ranog otkrivanja komplikacija u trudnoći.[6,7] Hrvatska je među zemljama s niskim MM (6,9/100 000 živorođenih u 2008. i 2009. godini)[3], ali zbog povremenih oscilacija u kretanju stope MM-a (14,2/100 000 živorođenih u 2007. godini)[3] potrebno je i dalje kontinuirano pratiti kretanje ovog pokazatelja porodničke skrbi.[8] Periodične analize MM-a nužne su radi poboljšanja kvalitete kliničkog rada i „*quality management*" u porodništvu. Budući da se u Hrvatskoj na godišnjoj razini dobiva premalo podataka za zaključke, pouzdanije je analizirati podatke prikupljene kroz dulje razdoblje.[8]

U ovom istraživanju analiziramo tri desetogodišnja razdoblja, između 1994. i 2023. godine. Cilj istraživanja je utvrditi kretanje ukupnoga maternalnog mortaliteta, analizirati raspodjelu izravnih i neizravnih uzroka maternalnih smrti te njihovo kretanje kroz tri navedena razdoblja.

Materijal i metode

Analizirani su podatci za razdoblje 1994. – 2023. godine dobiveni retrospektivno iz javnozdravstvenih baza porođaja, pobačaja i bolesničko-statističkih zapisa Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo te podatci iz mortalitetne statistike Državnog zavoda za statistiku. Uzroci smrti se šifriraju temeljem podataka s liječničkih potvrda o uzroku smrti u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo. U maternalne smrti su ubrojene sve smrti uzrokovane ili pogoršane trudnoćom, porođajem ili babinjem, do 42 dana nakon porođaja, kako je preporučeno za međunarodne usporedbe. Razlikovanje direktnih i indirektnih uzroka smrti utvrđeno je prema preporukama Khana i suradnika.[2]

Direktni maternalni mortalitet računa se kao omjer u kojem je u brojnik uvršten broj umrlih majki s direktnim uzrokom smrti u jednoj godini, a u nazivnik ukupan broj živorođene djece u istoj godini. Prema preporukama SZO-a za šifriranje direktnih uzroka maternalnih smrti koriste se sljedeće šifre Međunarodne klasifikacije bolesti – 10. revizija[9,10]: trudnoća završena pobačajem (N96; O00-O08), hipertenzivni poremećaji u trudnoći, porođaju ili babinju (O10-O16), krvarenje u trudnoći, porođaju ili babinju (O20; O44-O46; O62; O67; O72), infekcija u trudnoći, porođaju ili babinju (O23, O85-O86; O91), zastoj u porođaju (O32, O33; O63-O66; O71), drugi izravni uzroci (N98; O21, O22; O26; O28-O31; O34-O36; O40-O43;

Tablica 1. Godine, broj živorođenih, razdioba uzroka smrti majki, ukupan broj umrlih majki i ukupna stopa maternalnog mortaliteta (MMR) za razdoblje 1994. – 2023.

Table 1. Years, number of live births, distribution of causes of maternal death, total number of maternal deaths, and total maternal mortality rate (MMR) for the period 1994–2023.

Godina Year	Živorođeni Live births	Direktni uzroci smrti majki Direct causes of maternal death	Indirektni uzroci smrti majki Indirect causes of maternal death	Umrle majke ukupno Total number of maternal deaths	MMR
1994.	48584	5	0	5	10,29
1995.	50182	6	0	6	11,96
1996.	53811	1	0	1	1,86
1997.	55501	5	1	6	10,81
1998.	47068	2	1	3	6,37
1999.	45179	4	1	5	11,07
2000.	43746	3	0	3	6,86
2001.	40993	1	0	1	2,44
2002.	40094	4	0	4	9,98
2003.	39668	3	0	3	7,56
2004.	40307	2	1	3	7,44
2005.	42492	1	2	3	7,06
2006.	41446	2	2	4	9,65
2007.	41910	3	3	6	14,32
2008.	43753	1	2	3	6,86
2009.	44577	6	0	6	13,46
2010.	43361	1	3	4	9,23
2011.	41197	3	1	4	9,71
2012.	41771	1	2	3	7,18
2013.	39939	1	1	2	5,01
2014.	39566	1	0	1	2,53
2015.	37503	1	0	1	2,67
2016.	37537	1	0	1	2,66
2017.	36556	0	0	0	0,00
2018.	36945	0	0	0	0,00
2019.	36135	1	1	2	5,53
2020.	35845	1	1	2	5,58
2021.	36508	1	3	4	10,95
2022.	33883	2	0	2	5,90
2023.	32170	2	0	2	6,22

O47; O48; O60; O61; O68-O70; O73-O75;O87-O90; O92; O95). Stopa direktnoga maternalnog mortaliteta izračunava se na 100 000 živorođene djece.

Indirektni maternalni mortalitet računa se kao omjer u kojem je u brojnik uvršten broj umrlih majki s indirektnim uzrokom smrti u jednoj godini, a u nazivnik ukupan broj živorođene djece u istoj godini. Prema Međunarodnoj klasifikaciji – 10. revizija, za šifriranje indirektnih uzroka preporučene su određene šifre iz poglavlja *Trudnoća, porođaj, babinje* (O00-O99: O24, O25; O98; O99). Stopa indirektnoga maternalnog mortaliteta se izračunava na 100 000 živorođene djece.

Ukupan maternalni mortalitet definiran je kao omjer u kojem je u brojnik uvršten ukupan broj umrlih majki od direktnih i indirektnih uzroka u jednoj godini, a u nazivnik ukupan broj živorođene djece u istoj godini. Stopa ukupnog maternalnog mortaliteta se izračunava na 100 000 živorođene djece.

Specifični maternalni mortalitet od pojedinog uzroka smrti definiran je kao omjer u kojem je u brojnik uvršten broj umrlih majki zbog navedenog uzroka smrti (na primjer zbog tromboembolije) u jednoj godini, a nazivnik ukupan broj živorođene djece u istoj godini.

Prema navedenoj metodologiji izračunate su stope ukupnog, direktnog i indirektnog maternalnog mortaliteta.

Statistička analiza. Za usporedbu stopa maternalnog mortaliteta (ukupnog, direktnog i indirektnog) kroz tri desetljeća te razlike u distribuciji direktnih uzroka smrti korištena je statistička programska podrška MedCalc verzija 23.1.7 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgija; https://www.medcalc.org; 2025). Za analizu razlika između stopa maternalnog mortaliteta prema dijagnozi te dekadama korišten je hi-kvadrat test te z-statistika za izračun omjera izgleda (OR) uz 95-postotni raspon pouzdanosti, a za analizu vremen-

Tablica 2. Promjene u razdiobi direktnih uzroka smrti majki po desetogodišnjim razdobljima
Table 2. Changes in the distribution of direct causes of maternal death across three 10-year periods

Direktni uzrok smrti majke po klasifikaciji MKB-10 / Direct cause of maternal death (ICD-10)	1994.–2003.	2004.–2013.	2014.–2023.	p-vrijednost p-value
Krvarenje (šifra: O44, O45, O67, O70, O71, O72) / Hemorrhage (code: O44, O45, O67, O70, O71, O72)	11 (33%)	4 (19%)	2 (20%)	0,448
Sepsa (šifra: O85) / Sepsis (code: O85)	1 (3%)	2 (9,5%)	1 (10%)	0,547
Tromboembolija (šifre: O87, O88) / Thromboembolism (code: O87, O88)	6 (18%)	8 (38%)	3 (30%)	0,262
Hipertenzivni poremećaji (šifre: O10-O15) / Hypertensive disorders (code: O10-O15)	8 (23,5%)	4 (19%)	2 (30%)	0,448
Komplikacije u porodu nesvrstane drugdje (šifre: O75,O95) / Other complications of labor and delivery (code: O75, O95)	5 (14,6%)	0	1 (10%)	0,260
Komplikacije u babinju nesvrstane drugdje (šifra: O90) / Other complication of the puerperium (code: O90)	3 (8,8%)	3 (14%)	1 (10%)	0,093
UKUPNO / TOTAL	34	21	10	

skih trendova među dekadama korištena je analiza kovarijance i homogenost regresijskih krivulja. P<0,05 je uzet kao statistički značajan za sve analize.

Rezultati

U 30-godišnjem razdoblju 1994. – 2023. godine zabilježeno je ukupno 1 248 207 živorođenih, a zbog komplikacija nastalih ili pogoršanih utjecajem trudnoće, poroda ili babinja je umrlo 90 žena, MM iznosi 7,21/100 000 živorođenih. U razdoblju između 1994. i 2003. porođeno je 464 826 živorođenih, a umrlo je 37 žena. Između 2004. i 2013. rođeno je 420 733 djece, a umrlo 38 žena. U razdoblju između 2014. – 2023. godine rođeno je 362 648 djece, a umrlo 15 žena.

Stope ukupnoga maternalnog mortaliteta su podjednake za razdoblje 2004. – 2013. (srednja stopa 8,97/100 000 živorođenih) u odnosu na prethodno razdoblje (medijan 8,87/100 000 živorođenih), a značajno niže u razdoblju 2014. – 2023. (medijan 3,24/100 000 živorođenih) (hi kvadrat = 7,050; df = 2; p = 0,0294). Utvrđen je statistički značajno manji omjer izgleda za maternalni mortalitet u razdoblju 2014. – 2023. u odnosu na razdoblje 1994. – 2003. godine (OR = 0,52; 95% CI, 0,29 do 0,95; z-statistika = 2,139; p = 0,033).

Ukupno nisu zabilježene razlike između mortaliteta prema direktnim uzrocima maternalnih smrti (hi kvadrat = 12,401; df = 10; p = 0,259). Prednjače tri direktna uzroka smrti: krvarenje (u porodu i neposredno nakon poroda djeteta), tromboembolijski incidenti i hipertenzivni poremećaji. Učestalost krvarenja kao uzroka smrti u neznačajnom je padu kroz protekla tri desetljeća (p = 0,448). U neznačajnom su porastu tromboembolijski incidenti (p = 0,262), a učestalost hipertenzivnih poremećaja kao uzroka smrti još je uvijek nažalost nepromijenjena (p = 0,448) (tablica 2).

Specifična stopa maternalnog mortaliteta za krvarenje je snižena s 2,3/100 000 živorođenih u prvom promatranom desetljeću preko 0,9/100 000 živorođenih u razdoblju 2004. – 2013. na 0,5/100 000 živorođenih u posljednjem desetljeću. Specifična stopa maternalnog mortaliteta od tromboembolije je u porastu s 1,3 u razdoblju 1994. – 2003. na 1,9/100 000 živorođene djece u razdoblju 2004. – 2013., ali u padu na 0,8/100 000 živorođene djece u razdoblju 2014. – 2023. Specifična stopa maternalnog mortaliteta za hipertenzivne poremećaje iznosila je 2,3 u razdoblju 1994. – 2003. godine, 0,9 u razdoblju 2004. – 2013. godine i 0,5/100 000 živorođene djece u razdoblju 2014. – 2023. godine.

Prosječne vrijednosti stopa indirektnoga maternalnog mortaliteta iznosile su 0,61/100 000 živorođenih za razdoblje 1994. – 2003., 4,03/100 000 živorođenih za razdoblje 2004. – 2013. i 1,14/100 000 živorođenih za razdoblje 2004. – 2023. (tablica 3). U razdoblju 2004. – 2013. bile su značajno više u odnosu na razdoblje 1994. – 2003., kao i u odnosu na razdoblje 2014. – 2023. godine (F = 6,390; p = 0,006; analiza kovarijance).

Rasprava

U Hrvatskoj su stope ukupnoga maternalnog mortaliteta kroz proteklih trideset godina u kontinuiranom padu, da bi u proteklom desetljeću bio zabilježen značajan pad maternalnog mortaliteta s medijanom stope ukupnoga maternalnog mortaliteta od 3,24/100 000 živorođene djece. U istom vremenskom razdoblju evidentiran je pad broja živorođenih s 464 826 u razdoblju 1994. – 2003. godine na 362 648 djece u proteklom desetljeću. Činjenica da se u razdoblju 2014. – 2023. godine rodilo 102 178 djece manje nego u razdoblju 1994. – 2003. godine ukazuje na znatno smanjenje broja rođenih koje istodobno, uz postupni porast broja umrlih, dovodi do velikoga depopulacijskog problema i zahtijeva promjene u populacijskoj politici.

Broj umrlih žena zbog komplikacija u trudnoći, porođaju i babinju u razdoblju 1994. – 2023. godine u Hrvatskoj je nizak, od nijedne umrle žene 2017. i 2018. godine do šest umrlih žena u 1995., 1997., 2007. i 2009.

Tablica 3. Godišnje stope indirektnog mortaliteta (na 100 000 živorođene djece) i udio (%) indirektnog mortaliteta u ukupnom maternalnom mortalitetu te godišnje stope direktnog i ukupnog maternalnog mortaliteta (na 100 000 živorođene djece) za razdoblje 1994. – 2023.

Table 3. Annual rates of indirect maternal mortality (per 100,000 live births), proportion (%) of indirect mortality in total maternal mortality, and annual rates of direct and total maternal mortality (per 100,000 live births) for the period 1994–2023.

Godina Year	Stopa indirektnog MM Indirect MMR	Udio indirektnih uzroka MM (%) Proportion of indirect causes of maternal mortality (%)	Stopa direktnog MM Direct MMR	Ukupan MMR Total MMR
1994.	0	0%	10,3	10,3
1995.	0	0%	11,9	11,9
1996.	0	0%	1,9	1,9
1997.	1,8	17%	9	10,8
1998.	2,1	33%	4,3	6,4
1999.	2,2	20%	8,8	11
2000.	0	0%	6,9	6,9
2001	0	0%	2,4	2,4
2002.	0	0%	9,9	9,9
2003	0	0%	7,6	7,6
2004.	2,5	34%	4,9	7,4
2005.	4,7	67%	2,3	7
2006.	4,8	50%	4,8	9,6
2007.	7,1	49%	7,1	14,3
2008.	4,6	67%	2,3	6,9
2009.	0	0%	13,4	13,4
2010.	6,9	75%	2,3	9,2
2011.	2,4	24%	7,3	9,7
2012.	4,8	67%	2,4	7,2
2013.	2,5	50%	2,5	5
2014.	0	0%	2,5	2,5
2015.	0	0%	2,7	2,7
2016.	0	0%	2,7	2,7
2017.	0	0%	0	0
2018.	0	0%	0	0
2019.	2,7	49%	2,8	5,5
2020.	2,8	50%	2,8	5,6
2021.	8,2	75%	2,7	10,9
2022.	0	0%	5,9	5,9
2023.	0	0%	6,2	6,2

godini, što se odražava i na kretanje stope MM-a. Međutim, usporedbe među zemljama se provode temeljem relativnih pokazatelja, odnosno stopa MM-a koji uz kontinuirano prisutni pad broja živorođenih može porasti. Važno je napomenuti da se i Hrvatska pridržava predloženih kriterija SZO-a da se u ukupne maternalne smrti uvrštavaju direktni i indirektni uzroci. Prikupljeni podatci kao i kretanje MM-a ukazuju na dobru kvalitetu zdravstvene skrbi za majke i djecu. Usporedba s drugim europskim zemljama pokazuje da, iako je od pada Berlinskog zida i podjele Europe na zemlje Zapadne Europe i zemlje takozvanog Istočnog bloka prošlo više od trideset godina, još uvijek postoji znatna razlika u stopama MM-a između ovih dviju skupina zemalja. Naime, stope MM-a u proteklom razdoblju u Norveškoj (2,7/100 000 živorođenih za razdoblje 2014. – 2018.)[5], Austriji (2,6/100 000 živorođenih u 2017.)[11] i Danskoj (3,4/100 000 živorođenih za razdoblje 2013. – 2017.)[5] značajno su niže od onih u Češkoj (7,0/100 000 živorođenih u 2017.)[11] i Mađarskoj (15,3/100 000 živorođenih u 2017.)[11]. Podatci o kretanju stopa ukupnoga maternalnog mortaliteta u susjednim zemljama u proteklih dvadeset godina pokazuju ili sniženje (Slovenija s padom medijana stope ukupnoga maternalnog mortaliteta s 10,1 na 5/100 000 živorođenih, Češka s 8 na 6/100 000 živorođenih) ili relativno niske stabilne vrijednosti (Austrija 2,7 do 5,5/100 000 živorođenih, Mađarska s medijanom od 10,1 do 11/100 000 živorođenih)[11]. Podatci pokazuju da je maternalni mortalitet u razvijenim zemljama Europske Unije na povijesno niskim razinama te je dostignut stadij IV ili V opstetričke tranzicije[12] u kojoj većina smrti majki ima indirektni uzrok. Rezultati prikazani u našem istraživanju pokazuju da i Hrvatska

ima slične trendove. Naime, u prvom analiziranom desetljeću (1994. – 2003.) udio indirektnoga maternalnog mortaliteta u ukupnom maternalnom mortalitetu kretao se između 0 i 33%, s prosječnom vrijednosti od 7% (tablica 3), odnosno s prosječnom vrijednošću stope indirektnoga maternalnog mortaliteta od 0,61/100 000 živorođene djece. U drugom je promatranom desetljeću udio indirektnoga maternalnog mortaliteta u ukupnom maternalnom mortalitetu porastao i iznosio je između 0 i 75%, s prosječnom stopom od 4,03/100 000 živorođenih. Kretanje indirektnoga maternalnog mortaliteta u trećem promatranom desetljeću teško je analizirati zbog malog broja umrlih žena u ovom razdoblju (tablica 1), osim za 2021. godinu, u kojoj su umrle tri žene s infekcijom virusom SARS-CoV-2. Važno je napomenuti da autori koji su u nizu studija analizirali uzroke smrti majki u vrijeme pandemije upozoravaju o potrebi detaljne analize uzroka smrti ovih pacijentica.[13] SZO u svojim preporukama posebno naglašava važnost točnog šifriranja uzroka smrti.[14] Načelno je pitanje točnog šifriranja uzroka smrti majki stalna tema jer postoje značajne razlike u udjelima indirektnih uzroka smrti objavljenim u istraživanjima u različitim zemljama.[15,16] Kardiovaskularne bolesti i pridruženi komorbiditeti poput metaboličkog sindroma zadnjih dvadeset godina dominiraju kao vodeći indirektni uzrok smrti u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), Velikoj Britaniji i Nizozemskoj.[17] Ovakav porast je posljedica rasta broja stečenih srčanih bolesti kako trudnice postaju sve starije, sve češće adipozne i sve češće s hipertenzijom. Najčešće se radi o kardiomiopatijama koje se pogoršavaju u trudnoći.[17]

Dinamika u razdiobi direktnih uzroka smrti majki u Hrvatskoj u proteklom tridesetogodišnjem razdoblju prikazana je u tablici 2. Krvarenje je još uvijek važan i stalan uzrok smrti u Hrvatskoj. Iako je specifična stopa maternalnog mortaliteta od krvarenja snižena s 2,3/100 000 živorođenih u prvom promatranom desetljeću na 0,5/100 000 živorođenih u posljednjem desetljeću, taj pad nije statistički značajan. Krvarenje u trudnoći, porođaju i babinju još uvijek je dominantan uzrok smrti u Italiji, Irskoj i Švicarskoj.[5,17,18] Naši rezultati pokazuju da je u blagom, statistički neznačajnom porastu broj smrti majki zbog tromboembolijskih incidenata. Naime, vidljiv je porast u udjelu direktnoga maternalnog mortaliteta u ukupnom maternalnom mortalitetu s 18% iz razdoblja 1994. – 2003. godine na 38% u drugom promatranom razdoblju te na 30% u posljednjem desetljeću (tablica 2), što odgovara specifičnoj stopi maternalnog mortaliteta od tromboembolije od 1,3/100 000 živorođenih u prvom analiziranom desetljeću, te 1,9/100 000 živorođene djece u razdoblju 2004. – 2013., i 0,8/100 000 živorođene djece u razdoblju 2014. – 2023. Naši rezultati su slični podatcima iz Velike Britanije, Nizozemske i Mađarske.[5,19] Embolija plodnom vodom drugi je najčešći uzrok smrti u Švicarskoj, odmah iza krvarenja[18], kao i u Francuskoj[5]. Prema Bergu i suradnicima[20], specifična stopa maternalnog mortaliteta za tromboembolijske incidente u SAD-u je u razdoblju 1998. – 2005. iznosila između 1,34 i 1,48/100 000 živorođenih. Isti autori tvrde da je rizik od duboke venske tromboze u trećem trimestru trudnoće šest puta viši, a u babinju 22 puta viši nego izvan trudnoće. Clark i suradnici[21] su analizirali sve smrti majki u SAD-u u razdoblju između 2000. i 2006. godine, u kojem je rođeno skoro 1,5 milijuna djece. Zaključili su da su se određene smrti majki mogle spriječiti boljom individualnom skrbi u trudnoći, porodu i u babinju. Autori tvrde međutim da je stopu maternalnog mortaliteta moguće sustavno sniziti samo smanjenjem broja smrti izazvanih plućnom embolijom, što se postiže primjenom niskomolekularnog heparina prema stručnim smjernicama kod poroda carskim rezom.

Hipertenzivni poremećaji su još uvijek znatan uzrok smrti i u Hrvatskoj (tablica 2), i u Nizozemskoj[5], kao i u Velikoj Britaniji[5], iako su specifične stope maternalnog mortaliteta za hipertenzivne poremećaje u Hrvatskoj u padu sa 2,3/100 000 živorođenih u razdoblju 1994. – 2003. na 0,5/100 000 u posljednjem desetljeću. Zabrinjavajuće je da je u zemljama Europske Unije[5] i u Švicarskoj[18], za razliku od Hrvatske, suicid visoko na listi uzroka smrti.

Starija životna dob majki i porod carskim rezom povisuju rizik teškog morbititeta i mortaliteta majki.[5,8,22] Maternalni mortalitet je u državama Europske unije skoro četiri puta viši među ženama starijima od 35 godina u usporedbi sa ženama u dvadesetim godinama života.[5,22] U usporedbi s vaginalnim porodom, maternalni je mortalitet nakon carskog reza tri puta viši.[22,23] Dražančić međutim u svom istraživanju o kretanju MM-a u Hrvatskoj u razdoblju između 1991. i 2003. godine prikazuje da je mortalitet pri porodu carskim rezom bio osam puta viši (46,5/100 000 živorođenih) u odnosu na mortalitet pri vaginalnom porodu (4,0/100 000 živorođenih).[8] Najčešći uzroci smrti majke pri carskom rezu jesu tromboembolijski incidenti, krvarenje i preeklampsija/eklampsija.[8,22] U jedne od deset smrti majki pri porodu carskim rezom upravo je kirurški zahvat pokrenuo slijed poremećaja koji su doveli do fatalnog ishoda.[23] Budući da iz naših rutinsko-statističkih izvora nisu bili u potpunosti dostupni podatci o životnoj dobi i načinu dovršetka poroda za sve umrle majke, u radu nisu provedene i ove analize, što smatramo temeljnim nedostatkom našeg istraživanja. Naime, registrirani podatci o smrti majki proteklog su desetljeća postali sve kvalitetniji, ali su još uvijek u pojedinim prijavama smrti majki nepotpuni. Upravo zbog toga je važno naglasiti da značaj analize stopa maternalnog mortaliteta i uzroka smrti majki leži u činjenici da umrle žene predstavljaju „vrh ledene

sante“ teškog morbiditeta majki. Procjenjuje se da za svaku smrt majke dvadeset do trideset trudnica doživi komplikacije opasne po život, koje prežive, ali s mogućim blažim ili težim posljedicama po zdravlje.[24] Stoga napominjemo da primarni zadatak istraživanja maternalnog mortaliteta nije samo izračun brojeva, stopa i postotaka, već analiza direktnih i indirektnih uzroka smrti majki te analiza preventabilnih smrti koje se nisu trebale dogoditi u cilju definiranja strategija za daljnje poboljšanje zdravstvene skrbi majki i djece.[12]

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: IB

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: IB, UR, ŽD, DF

Pisanje prve verzije rada: IB, UR

Kritička revizija: IB, UR, ŽD, DF

ETIČKO ODOBRENJE

Sukladno važećim etičkim smjernicama, odobrenje Etičkog povjerenstva Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo nije bilo potrebno jer su korišteni isključivo anonimizirani podatci.

LITERATURA

1. *World Health Organization.* Trends in maternal mortality 2000 to 2020: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and UNDESA/Population Division [Internet]. Dostupno na: https://www.who.int/publications/i/item/9789240068759. Geneva: WHO; 2023. [Pristupljeno 25. veljače 2025.].
2. *Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF.* WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet. 2006;367(9516):1066–74.
3. *Kopić D, Karanović N, Elezović N, Roje D.* Why do mothers die in Croatia? Period Biolog. 2001;113(2):157–61.
4. *World Health Organization.* Trends in maternal mortality estimates 2000 to 2023: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and UNDESA/Population Division [Internet]. Dostupno na: https://www.who.int/publications/i/item/9789240108462. Geneva: WHO; 2025. [Pristupljeno 25. veljače 2025.].
5. *Diguisto C, Saucedo M, Kallianidis A, Bloemenkamp K, Bødker B, Buoncristiano M i sur.* Maternal mortality in eight European countries with enhanced surveillance systems: descriptive population based study. Brit Med J. 2022;379:e070621.
6. *Rodin U.* Pokazatelji zdravstvenog stanja i zdravstvene zaštite majki i djece u Hrvatskoj. Dostupno na: https://hrcak.srce.hr/298068. Hrvatski časopis za javno zdravstvo [Internet]. 2005; 2(1). [Pristupljeno 20. veljače 2025.].
7. *Rodin U, Cerovečki I, Barišić I, Jezdić D.* Porodi u zdravstvenim ustanovama u Hrvatskoj 2023. godine. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2024, str. 11.
8. *Dražančić A.* Maternalni mortalitet. Gynaecol Perinatol. 2005; 14(1):7–17.
9. *World Health Organization.* International statistical classification of diseases and related health problems. 10. revizija, 2. izd. Geneva: WHO; 2004.
10. *World Health Organization.* The WHO Application of ICD-10 to deaths during pregnancy, childbirth and the puerperium: ICD-MM [Internet]. Dostupno na: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/70929/9789241548458_eng.pdf. Geneva: WHO; 2012. [Pristupljeno 25. veljače 2025.].
11. *OECD.* Maternalna i dojenačka smrtnost [Internet]. OECD Data Explorer. Dostupno na: https://data-explorer.oecd.org [Pristupljeno 5. ožujka 2025.]
12. *Souza JP, Tunçalp Ö, Vogel JP, Bohren M, Widmer M, Oladapo OT i sur.* Obstetric transition: the pathway towards ending preventable maternal deaths. Brit J Obstetr Gynecol. 2014; 121(Suppl 1):1–4.
13. *Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, Kalafat E, van der Meulen J, Gurol-Urganci I i sur.* Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2022;10(6): e759–72.
14. *World Health Organization.* Certification of deaths during pregnancy, childbirth, or the puerperium where confirmed or suspected COVID-19 is a cause of death. [Internet]. WHO: Human Reproduction Programme; 2022. Dostupno na: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2022-COVID19-maternal-death-certification [Pristupljeno 21. veljače 2025.].
15. *Storm F, Agampodi S, Eddleston M, Brandt Sorensen J, Konradsen F, Rheinlander T.* Indirect causes of maternal death. Lancet. 2014;2(10):e566.
16. *van den Akker T, Nair M, Goedhart M, Schutte J, Schaap T, Knight M.* Maternal mortality: direct or indirect has become irrelevant. Lancet Glob Health. 2017;5(12):e1181–2.
17. *Tessmer-Tuck JA, Arendt KW, Craigo PA.* Update on Maternal Mortality in the Developed World. Curr Anesthesiol Rep. 2013;3:256–63.
18. *Perotto L, Zimmermann R, Quack Loetscher KC.* Maternal mortality in Switzerland 2005–2014. Swiss Med Wkly. 2020; 150:w20345.
19. *Rigo JJ, Csakany G, Laky M, Nagy B, Horvath E, Joo JG.* Trends in maternal mortality in Hungary between 1978 and 2010. Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol. 2014;173:29–33.
20. *Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, Henderson Z.* Pregnancy-related mortality in the United States,1998 to 2005. Obstetr Gynecol. 2010;116(6):302–9.
21. *Clark SL, Belfort MA, Dildy GA, Herbst MA, Meyers JA, Hankins GD.* Maternal death in the 21st century: causes, prevention and relationship to cesarean delivery. Am J Obstetr Gynecol. 2008;199(1):36.e1–5.
22. *Alexander S, Wildman K, Zhang W, Langer M, Vutuc C, Lindmark G.* Maternal health outcomes in Europe. Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol. 2003;111:78–87.
23. *Kallianidis AF, Schutte JM, van Roosmalen J, van den Akker T.* Maternal mortality after cesarean section in Netherlands. Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol. 2018;229:148–52.
24. *United Nations Population Fund.* Maternal Health. [Internet]. UNFPA. Dostupno na: https://www.unfpa.org/maternal-health [Pristupljeno 23. veljače 2025.].

Liječ Vjesn 2026;148:8–17
https://doi.org/10.26800/LV-148-1-2-2

Izvorni rad | Original article

Hrvatska adaptacija *Upitnika za probir poremećaja glasa* SIVD za rano otkrivanje glasovnih teškoća kod učiteljica

Croatian version of the *Screening Index for Voice Disorder* questionnaire for early detection of voice disorders in female teachers

Ana Bonetti[1], Luka Bonetti[2]✉, Ivana Šimić[1]

[1] Odsjek za logopediju, Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb
[2] Odsjek za oštećenja sluha, Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori
POREMEĆAJI GLASA – dijagnoza, epidemiologija;
KVALITETA GLASA;
UČITELJI – statistički podatci;
UPINICI I ANKETE;
PONOVLJIVOST REZULTATA;
HRVATSKA – epidemiologija

SAŽETAK. *Uvod i cilj:* Učiteljice su u riziku od poremećaja glasa, koji negativno utječe na profesionalnu učinkovitost te kvalitetu života. Najučinkovitiji tretmanski ishodi povezani su s ranim otkrivanjem poremećaja glasa, za što se učinkovitim pokazuju upitnici samoprocjene, poput upitnika *Screening Index for Voice Disorder* (SIVD). Cilj ovog rada bio je kreirati i validirati njegovu hrvatsku inačicu (SIVD-HR) te ispitati njezin potencijal za predikciju bio-psiho-socijalnih posljedica poremećaja glasa kvantificiranih već adaptiranim i validiranim upitnikom *Indeks vokalnih teškoća* (VHI-HR). *Ispitanici i metode:* SIVD-HR sadrži dvanaest simptoma čija se izraženost samoprocjenjuje na Likertovoj ljestvici. Uvijek ili gotovo uvijek prisutan simptom boduje se jednim bodom, a veći broj bodova ukazuje na veći rizik poremećaja glasa. SIVD-HR je nakon informiranog pristanka ispunilo 109 učiteljica, podijeljenih u skupine s dijagnozom poremećaja glasa (VP) i bez dijagnoze poremećaja glasa (BVP) dobivene do unatrag dvije godine od vremena prikupljanja podataka. *Rezultati:* Izraženost simptoma prosječno je procijenjena niskom, a njihov bio-psiho-socijalni utjecaj blagim, no u oba slučaja procjena VP skupine bila je značajno nepovoljnija. Barem jedan simptom (gotovo) uvijek osjeća gotovo 50% učiteljica VP skupine i tek svaka osma učiteljica BVP skupine. Korelacije SIVD-HR s dobi, stažem i dnevnim radnim opterećenjem nisu pronađene. Pokazalo se da je SIVD-HR pouzdan te da posjeduje diskriminacijsku, konvergentnu i prediktivnu valjanost. Područje ispod krivulje operativnih karakteristika od 0,672 pri granici od dva ili više bodova te osjetljivost od 46,2% i specifičnost od 84% upućuju na klinički nedostatnu točnost SIVD-HR u identifikaciji učiteljica s ranije postavljenom dijagnozom poremećaja glasa kao rizičnih i stoga na njegovu ograničenu iskoristivost. Međutim, SIVD-HR značajno i snažno predviđa izraženost bio-psiho-socijalnih posljedica vokalnih problema pa ga je uputno validirati na većem broju vokalnih profesionalaca. *Zaključak:* Rezultati sugeriraju neosviještenost učiteljica o simptomima promjena kvalitete glasa i prihvaćanje njihovih posljedica kao otegotnih okolnosti posla, što upućuje na potrebu sustavnog obrazovanja učitelja o vokalnom zdravlju.

Descriptors
VOICE DOSORDERS – diagnosis, epidemiology;
VOICE QUALITY;
SCHOOL TEACHERS – statistics and numerical data;
SURVEYS AND QUESTIONNAIRES;
REPRODUCIBILITY OF RESULTS;
CROATIA – epidemiology

SUMMARY. *Introduction and aim:* Female teachers are at risk of voice disorders, which negatively affect professional effectiveness and quality of life. The most effective treatment outcomes are associated with early detection of voice disorders, for which self-assessment questionnaires, such as the Screening Index for Voice Disorder (SIVD), have been shown to be effective. The aim of this study was to create and validate its Croatian version (SIVD-HR) and to examine its potential for predicting the bio-psycho-social consequences of voice disorders quantified by the already adapted and validated Voice Handicap Index (VHI-HR). *Subjects and methods:* The SIVD-HR contains 12 symptoms whose severity is self-assessed on a Likert scale. A symptom that is always or almost always present is scored with one point, and a higher number of points indicates a higher risk of voice disorders. The SIVD-HR was completed, after informed consent, by 109 female teachers, divided into groups with (VP) and without (BVP) diagnosis of voice disorder obtained up to two years from the time of data collection. *Results:* The severity of symptoms was assessed as low on average, and their bio-psycho-social impact as mild, but in both cases the assessment of the VP group was significantly less favorable. At least one symptom is (almost)always felt by nearly 50% of teachers in the VP group and only one in eight teachers in the BVP group. Correlations with age, experience and daily workload were not found. The SIVD-HR was shown to be reliable and to have discriminant, convergent and predictive validity. The area under the *receiver* operating characteristic curve of 0.672 at a cut-off of two or more points, with sensitivity of 46.2% and specificity of 84%, indicate that the SIVD-HR is not accurate enough in identifying teachers with a previously diagnosed voice disorder as at risk, and therefore has limited clinical usefulness. However, the SIVD-HR significantly and strongly predicts the severity of the bio-psycho-social consequences of vocal problems, so it is advisable to validate it on a larger number of vocal professionals. *Conclusion:* The results suggest that teachers are unaware of the symptoms of voice quality changes and accept their consequences as aggravating circumstances at work, which indicates the need for systematic education of teachers about vocal health.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof. dr. sc. Luka Bonetti,
https://orcid.org/0000-0003-1379-5239
Sveučilište u Zagrebu,
Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet,
Borongajska cesta 83f, 10000 Zagreb,
e-pošta: luka.bonetti@erf.unizg.hr

Primljeno 4. lipnja 2025.,
prihvaćeno 3. studenoga 2025.

Poznato je da su učitelji zbog intenzivnoga vokalnog opterećenja u povećanom riziku od razvijanja poremećaja glasa.[1,2,3] Okosnica učiteljskog posla jest govorna interakcija s učenicima pa poremećaj glasa izravno negativno utječe na profesionalnu učinkovitost, na što se mogu nadovezati fizičke, financijske te emocionalne posljedice koje kompromitiraju financijske, privatne i društvene aspekte života.[4,5]

Povećan rizik od pojave poremećaja glasa kod učitelja rezultat je nepripremljenosti za dugotrajno govorenje[6], okolinskih čimbenika (pozadinske buke, loše akustike i mikroklime učionica) i osobnih reakcija na postavljene profesionalne zahtjeve (umora, anksioznosti i stresa koji nosi kontrola učenika i javno govorenje, emocionalne preopterećenosti uslijed radnog opterećenja i pojačane potrebe za profesionalnim priznanjem).[7,8] S obzirom na to da učiteljski posao uglavnom obavljaju žene[9], otežavajući je čimbenik i veća sklonost žena razvoju poremećaja glasa, u odnosu na muškarce.[10]

Sve navedeno povezano je s biomehaničkim kompenzacijama[11] koje proizvodnju glasa opterećuju funkcionalno (prvenstveno kao vokalni zamor i mišićna tenzijska disfonija) te s posljedičnim strukturnim reakcijama tkiva na suprafiziološke fonacijske uvjete i fonotraume.[12,13]

Otkrivanje ranih znakova pojave poremećaja glasa i rana implementacija tretmanskih opcija od velikog su značaja za uklanjanje ili ublažavanje vokalnih problema, odnosno prevenciju njihovog napredovanja prema klinički ozbiljnijim posljedicama.[14] Standardnim dijagnostičkim protokolom koji uključuje medicinsku procjenu i evaluaciju kvalitete glasa teško je otkriti najranije znakove njegovog poremećaja. Međutim, poremećaje glasa u visokorizičnim populacijama moguće je neinvazivno, brzo, ekonomično te rano otkrivati primjenom upitnika samoprocjene.[15] Primjerice, instrument razvijen upravo u svrhu otkrivanja poremećaja glasa dok on još nije uznapredovao jest upitnik *Screening Index for Voice Disorder* (SIVD).[16] SIVD se sastoji od dvanaest simptoma poremećaja glasa čija samoprocjena izraženosti ukazuje na rizik od postojanja poremećaja glasa. Upitnik ima odgovarajuće psihometrijske karakteristike[3,17,18] te može biti iskorišten za procjenu utjecaja različitih terapijskih tehnika na kvalitetu glasa[19,20] i u planiranju budućih terapijskih postupaka i prevenciji pogoršanja simptoma.[16]

Zbog međunarodne usporedbe kliničkih studija često je potrebno izraditi nekoliko inačica specifičnih mjerenja na različitim jezicima[21], kako bi se rezultati mogli uspoređivati, a zaključci generalizirati[22]. Jezične/kulturološke adaptacije originalnih instrumenata za samoprocjenu kvalitete glasa dobrodošle su i zbog činjenice da prisutnost i percipirana izraženost simptoma poremećaja glasa može biti različita u različitim jezicima.[23]

S obzirom na to da SIVD još nije adaptiran na hrvatski jezik, prvi cilj rada bio je ispitati dijagnostičke metrijske karakteristike hrvatske inačice (SIVD-HR). Drugi cilj odnosio se na procjenu potencijala SIVD-HR za predikciju rezultata upitnika *Indeks vokalnih teškoća* (VHI-HR)[24], budući da istraživanja sugeriraju kako učiteljice često pokazuju nisku razinu zabrinutosti za kvalitetu glasa i simptome doživljavaju kao uobičajenu posljedicu rada.[24,26] Poseban naglasak stavljen je na razliku između SIVD-HR, koji se temelji isključivo na simptomima, i VHI-HR, koji obuhvaća opisne čestice i procjenjuje psihosocijalni utjecaj poremećaja glasa.[27–32] Usporedba s VHI-HR omogućila je ispitivanje sklonosti sudionica da podcjenjuju značaj vokalnih simptoma u vlastitoj samoprocjeni.

Metode

Sudionici

Slijedeći populaciju na kojoj je validiran izvorni SIVD te uzimajući u obzir da je u hrvatskim školama prisutna izrazita feminizacija učiteljske struke[9], sudionice ovog istraživanja bile su žene u dobi od 23 do 63 godine (M = 40,72; SD = 11,16) zaposlene u osnovnim školama, s radnim stažom od 1 do 42 godine (M = 16,06; SD = 12,07) i tjednim nastavnim opterećenjem od 5 do 40 sati (M = 22,17; SD = 2,63).

Sudionice su regrutirane na predavanjima o poremećajima glasa i vokalnoj higijeni u organizaciji županijskih stručnih vijeća na području grada Zagreba, čija su vodstva bila upoznata da je prikupljanje demografskih podataka i podataka o zdravlju glasa sastavni dio ovih stručnih aktivnosti. Sudionicama je prije početka predavanja objašnjen cilj istraživanja i način njegovog provođenja, nakon čega je svaka dobrovoljno mogla odlučiti o nastavku suradnje potpisom informiranog pristanka. Na sudjelovanje su se odlučile sve učiteljice (N=109) koje su pohađale spomenute radionice u nastavnoj godini 2023./2024. te su im podijeljeni materijali koje su trebale ispuniti: upitnik s demografskim podatcima i podatcima o zdravlju glasa te SIVD-HR i VHI-HR. Prikupljanje podataka provođeno je sukladno načelima Deklaracije iz Helsinkija iz 2000. godine i njenim dopunama iz 2002. i 2004. godine.[33]

Dijagnostička svojstva testa uobičajeno je provjeravati usporedbom sa zlatnim standardom, odnosno standardiziranim dijagnostičkim postupkom.[34] Zato su sudionice istraživanja bile pitane jesu li u zadnje dvije godine dobile dijagnozu poremećaja glasa[35], na što su pozitivno odgovorile čak 52 sudionice (47,7%), dok preostalih 57 sudionica (52,3%) nije prijavilo dijagnozu poremećaja glasa u protekle dvije godine. Sudionice koje su odgovorile pozitivno formirale su skupinu s vokalnim problemima (grupa VP), a one koje nisu imale dijagnozu formirale su skupinu bez vokalnih problema (grupa BVP). Grupa VP je potom zamo-

ljena da naknadno službenu dijagnozu, postavljenu od strane specijalista otorinolaringologa, upiše u *online* upitnik putem poveznice poslane na njihove adrese e-pošte. Na taj način dijagnoze nisu mogle biti povezane s pojedinom osobom, već su samo mogle biti deskriptivno analizirane: dijagnozu funkcionalnog poremećaja glasa navelo je dvadeset učiteljica, vokalne nodule osamnaest učiteljica, LPR pet učiteljica, mišićnu tenzijsku disfoniju četiri učiteljice, polip na glasnicama tri učiteljice te Reinkeov edem dvije učiteljice.

Mjerni instrumenti

Demografskim upitnikom prikupljeni su podatci o dobi, duljini radnog staža i satima tjednoga radnog opterećenja te informacije o dijagnozi poremećaja glasa, odnosno iskustvu s problemima s glasom.

Za ranu identifikaciju rizika poremećaja glasa korišten je SIVD[16] koji se sastoji od dvanaest simptoma: promuklost, gubitak glasa, pucanje glasa, glas niske frekvencije, sekret, suhi kašalj, kašalj sa sekrecijom, bol pri govorenju, bol pri gutanju, sekrecija u grlu, suho grlo i napet govor. SIVD daje mogućnost ocjene učestalosti pojave svakog simptoma na Likertovoj ljestvici s odgovorima „nikada“ i „ponekad“ kodiranima kao 0 (simptom nije prisutan) i odgovorima „gotovo uvijek“ i „uvijek“ kodiranima kao 1 (simptom je prisutan). U bodovanju se raspon kreće od 0 do 12, a rezultati od 5 i više potencijalno su rizični za nastanak poremećaja glasa te se preporučuje konzultacija s logopedom ili otorinolaringologom u svrhu procjene glasovnih teškoća.[16]

Adaptacija izvornog SIVD-a[16] započela je nezavisnim prijevodom dvanaest simptoma od strane tri logopeda s preko deset godina kliničkog iskustva s poremećajima glasa. Prijevod je zatim pregledao nezavisan iskusni stručnjak otorinolaringolog iz jednoga zagrebačkoga kliničkoga bolničkog centra. Učinjena je usporedba svih mišljenja te je, s obzirom na slaganje uključenih stručnjaka oko prvog prijevoda simptoma sadržanih u SIVD-u, bilo moguće kreirati prvu hrvatsku inačicu upitnika. Drugi nezavisan iskusni stručnjak otorinolaringolog iz istoga zagrebačkoga kliničkoga bolničkog centra preveo je hrvatsku inačicu SIVD-a natrag na engleski jezik te je učinjena usporedba tog prijevoda i originalnog SIVD-a. Dva su se prijevoda slagala u potpunosti pa daljnje modifikacije hrvatske inačice SIVD-a (SIVD-HR) nisu bile potrebne i ta je inačica korištenja za prikupljanje podataka (slika 2).

VHI-HR[24] hrvatska je adaptacija jednog od najšire korištenih upitnika u području poremećaja glasa – upitnika *Indeks vokalnih teškoća*[36] – razvijenog za kvantifikaciju pacijentove percepcije problema s glasom i njihovog utjecaja na svakodnevni život. Sadrži trideset pitanja raspoređenih u tri podskale: funkcionalnu, fizičku i emocionalnu. Odgovori se boduju na sljedeći način: „nikad“ kao 0, „gotovo nikad“ kao 1, „ponekad“ kao 2, „gotovo uvijek“ kao 3, a „uvijek“ kao 4. Ukupni rezultat kreće se od 0 do 120 bodova.

Metode obrade podataka

Odgovori na SIVD-HR i VHI-HR bodovani su i zbrojeni u sumarne varijable.

Nakon deskriptivne analize učinjena je Spearmenova korelacijska analiza sumarnih rezultata SIVD-HR i VHI-HR u svrhu ispitivanja konvergentne valjanosti SIVD-HR. Neparametrijskim Mann-Withneyevim U-testom testirane su razlike u rezultatima na SIVD-HR između grupe VP i grupe BVP, kako bi se ispitala njegova diskriminacijska valjanost.

Za ispitivanje valjanosti upitnika SIVD-HR korišten je generalizirani linearni model koji je testirao predikciju pripadnosti grupi VP ili BVP putem dobivenih ukupnih rezultata. Iskoristivost SIVD-HR u predviđanju psihosocijalnih posljedica poremećaja glasa kvantificiranih s VHI-HR ispitana je linearnom regresijskom analizom.

Pouzdanost je provjerena računanjem Cronbachove alfe, a ponovljivost rezultata računanjem Intraklasnog korelacijskog koeficijenta (ICC) kao omjer varijance između sudionika i ukupne varijance.[37] Vrijednosti Cronbachove alfe kategorizirane su kao prihvatljive (>0,7), dobre (>0,8) ili odlične (>0,9).[38] Vrijednosti ICC kategorizirane su kao umjerene (0,5 – 0,75), dobre (0,75 – 0,9) ili odlične (>0,9).[39]

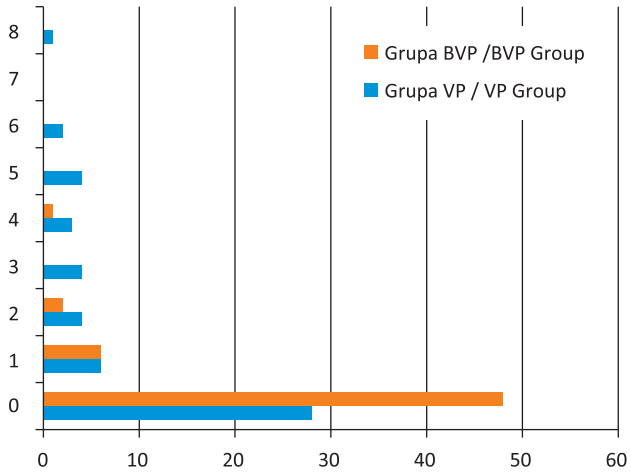
Analizom krivulje operativnih karakteristika (ROC) definirano je područje ispod krivulje (AUC) te valjanost, pouzdanost, osjetljivost i specifičnost SIVD-HR u identifikaciji pojedinaca u riziku od problema s glasom. Mogućnost diskriminacije sudionika pomoću vrijednosti AUC kategorizirana je kao: nepostojeća (≤0,5), vrlo loša (0,5 – 0,6), loša (0,6 – 0,7), prihvatljiva (0,7 – 0,8), odlična (0,8 – 0,9) i izvanredna (≥0,9).[40]

Statistička analiza napravljena je u programu IBM SPSS Statistics (*IBM Corporation*, Armonk, NY, SAD), a odabrana razina značajnosti za sve statističke postupke bila je $p < 0,05$.

Rezultati

Deskriptivni rezultati pokazuju da su sudionice u prosjeku prijavile 0,84 simptoma (SD 1,65), koji su se kretali u rasponu od 0 do 8 simptoma. U grupi VP sudionice su u prosjeku prijavile 1,50 simptom (SD 2,10) u rasponu od 0 do 8 simptoma, a u grupi BVT tek 0,25 simptoma (SD 0,69), u rasponu od 0 do 4 simptoma. Ove kvantitativne podatke dopunjuje slika 1, koja sadrži frekvencije ukupnih rezultata SIVD-HR u obje grupe i iz kojih je vidljiva razlika između grupa u ukupnom broju simptoma čije se pojavljivanje percipira „gotovo uvijek“ i „uvijek“.

Na slici 2 prikazane su frekvencije odabira pojedinih simptoma SIVD-HR u obje grupe sudionica (VP i BVP). Kao najučestaliji simptomi u grupi VP prijavljeni su promuklost, sekret, sekrecija u grlu, suho grlo i napet govor, a grupa BVP također je često prijavljivala probleme sa sekretom te suhi kašalj, čak podjednako kao i grupa VP, a među njihovim češćim simptomima još se mogu vidjeti i suho grlo i promuklost.



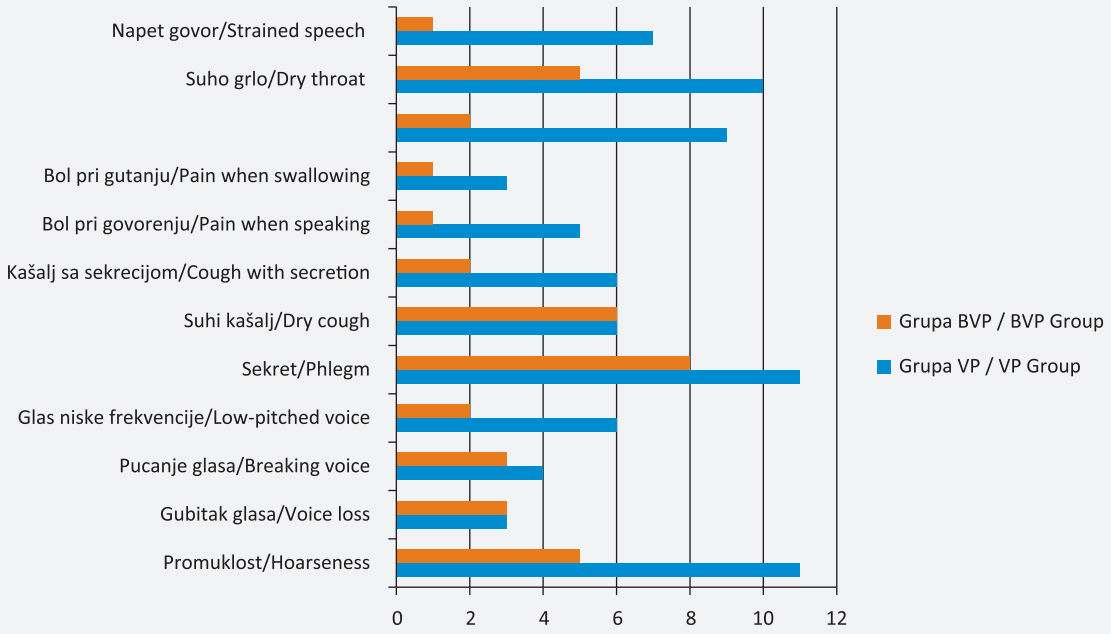
Slika 1. Ukupan broj simptoma SIVD-HR čija se prisutnost percipira kao „gotovo uvijek“ ili „uvijek“ u grupi s vokalnim problemima (grupa VP) i bez vokalnih problema (grupa BVP)

Figure 1. Total number of SIVD-HR symptoms whose presence is perceived as “almost always” or “always” in the group with (VP group) and without vocal problems (BVP group)

Ukupni prosječni rezultati na VHI-HR, kao i na tri njegove podskale – funkcionalnoj (VHI-HRf), fizičkoj (VHI-HRp) i emocionalnoj (VHI-HRe), u čitavom uzorku ukazuju na blage bio-psiho-socijalne posljedice vokalnih problema. Međutim, iz tablice 1 vidljivo je da su prosječne vrijednosti grupe VP na SIVD-HR i na tri od četiri mjere samprocjene utjecaja vokalnih teškoća na kvalitetu života (VHI-HR, VHI-HRp i VHI-HRe) bile statistički značajno više od onih u grupi BVP. Navedeno ukazuje na smisleno grupiranje sudionica prema kriteriju postavljene dijagnoze poremećaja glasa unatrag dvije godine.

Tablica 2 prikazuje značajne rezultate Spearmenove korelacijske analize, kojom je ispitivan odnos između prosječnih rezultata na SIVD-HR te na VHI-HR za sve sudionice, odnosno za VP i BVP grupe. Utvrđene su statistički značajne, umjerene i pozitivne korelacije između SIVD-HR i drugih mjera samoprocjene (VHI-HR i njegove tri podskale), što dokazuje konvergentnu valjanost SIVD-HR. Korelacije SIVD-HR s dobi, stažem i dnevnim radnim opterećenjem nisu bile izražene u stupnju niti značajne ni u jednoj grupi sudionica.

Kako se može vidjeti iz tablice 3, rezultati primjene generaliziranoga linearnog modela potvrđuju prediktivnu valjanost SIVD-HR: Waldova statistika je značajna na odabranoj razini značajnosti, a s obzirom na



Slika 2. Frekvencija odgovora na SIVD-HR sudionica u grupi s vokalnim problemima (grupa VP) i bez vokalnih problema (grupa BVP)

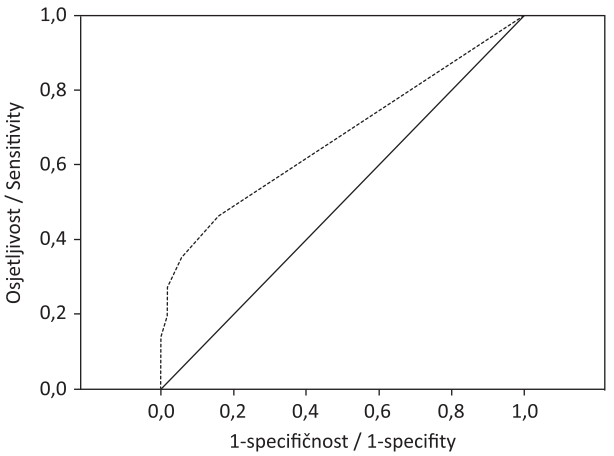
Figure 2. Frequency of responses on the SIVD-HR of participants in the group with (VP group) and without vocal problems (BVP group)

Tablica 1. Deskriptivni podatci o rezultatima na SIVD-HR te na VHI-HR i njegovim podskalama (VHI-HRf, VHI-HRp i VHI-HRe) za grupu VP i grupu BVP (masno otisnuti brojevi značajni su na razini p < 0,05)
Table 1. Descriptive data on the SIVD-HR and on the VHI-HR and its subscales (VHI-HRf, VHI-HRp and VHI-HRe) for the VP group and the BVP group (bold numbers are significant at the p < 0.05)

	Sve sudionice / All participants (N=109)				Grupa VP / VP Group (N=52)				Grupa BVP / BVP Group (N=57)				Mann-Whitney U-test	
	M	Min	Max	SD	M	Min	Max	SD	M	Min	Max	SD	U	p
SIVD-HR	0,84	0	8	1,65	1,50	0	8	2,10	0,25	0	4	0,69	**973,5**	**0,002**
VHI-HRf	5,63	0	25	5,18	6,17	0	21	5,60	5,14	0	25	4,77	1356	0,44
VHI-HRp	8,87	0	37	7,58	11,35	0	37	8,33	6,61	0	24	5,06	**970**	**0,002**
VHI-HRe	3,29	0	26	5,17	4,52	0	26	6,06	2,18	0	18	3,93	**1 013,5**	**0,003**
VHI-HR	17,88	0	69	16,06	22,06	0	69	17,75	14,07	0	67	13,40	**1 073,5**	**0,013**

Tablica 2. Rezultati Spearmenove korelacijske analize: korelacije rezultata SIVD-HR i rezultata za VHI-HR i njegove tri podskale (VHI-HRf, VHI-HRp i VHI-HRe) za grupu VP i grupu BVP (svi koeficijenti u tablici značajni su na razini p < 0,05)
Table 2. Results of Spearman's correlation analysis: correlations of SIVD-HR scores and scores of VHI-HR and its three subscales (VHI-HRf, VHI-HRp and VHI-HRe) for the VP group and the BVP group (all coefficients in the table are significant at the p < 0.05)

	SIVD-HR		
	Sve sudionice / All participants (N=109)	Grupa VP / VP Group (N=52)	Grupa BVP / BVP Group (N=57)
VHI-HRf	0,40	0,41	0,42
VHI-HRp	0,55	0,59	0,47
VHI-HRe	0,42	0,41	0,32
VHI-HR	0,52	0,54	0,48



Slika 3. Krivulja operativnih karakteristika za SIVD-HR
Figure 3. Receiver operating characteristics curve for SIVD-HR

to da je kod za grupu BVP bio 0, negativni predznak procjene ukazuje da sudionice s višim ukupnim rezultatom SIVD-HR imaju manju vjerojatnost pripadnosti grupi BVP, odnosno imaju veću vjerojatnost prisutnosti vokalnih teškoća. Analiza primjerenosti modela, prikazana u istoj tablici, potvrđuje njegovu primjerenost za predikciju pripadnosti grupi VP ili BVP, budući da su skalirane vrijednosti devijance i Personovog HI2 niske.

Cronbachova alfa za SIVD-HR iznosila je 0,80, a ICC 0,80 uz 95-postotni interval pouzdanosti (95% CI) između 0,74 i 0,85, indicirajući dobru internu konzistenciju skale. Korigirane korelacije pojedinih čestica s ukupnim rezultatom kretale su se između 0,39 (simptom „glas niske frekvencije") i 0,62 (simptom „suhi kašalj"), a Cronbachova alfa uz izostavljanje po-

Tablica 3. Rezultati primjene generaliziranoga linearnog modela u testiranju prediktivne valjanosti SIVD-HR: modelirana vjerojatnost da su vokalni problemi odsutni, odnosno da će rezultat biti povezan s grupom BVP
Table 3. Results of the generalized linear regression in testing the predictive validity of the SIVD-HR: modeled probability that vocal problems are absent, i.e. that the result will be associated with the BVP group

	Procjena / Estimate	Standardna pogreška / Standard error	Waldova statistika / Wald statistics	Značajnost / Significance
Presjecište / Intercept	0,559	0,228	5,982	0,014
SIVD-HR	–0,708	0,218	10,561	0,001
Prikladnost modela / Goodness of fit	Skalirana devijanca / Scaled deviance (df 97): 1,232 Skaliran Pearsonov HI2 / Scaled Pearson's HI2 (df 97): 0,991			

jedine čestice kretala se između 0,77 (simptom „suhi kašalj“) i 0,82 (simptom „glas niske frekvencije“).

Analiza krivulje operativnih karakteristika (ROC) (slika 3) pokazala je da je najbolja proporcija pozitivnih i lažno pozitivnih rezultata između jednog i dva prijavljena simptoma, odnosno između ukupno jednog i ukupno dva ostvarena boda. Sukladno tomu, probirne osobine SIVD-HR analizirane su za bodovnu granicu od ≥2 kao indikaciju rizika poremećaja glasa, pri kojoj je područje ispod krivulje ili ukupna točnost predikcije skale (AUC) bilo 0,672 (95% CI 0,568-0,775), osjetljivost 0,462, a specifičnost 0,158. Dakle, rezultat od dva ili više bodova (dva ili više simptoma) na SIVD-HR smatran je indikacijom povećanog rizika od razvoja problema glasa, odnosno indikacijom za detaljniji pregled zdravlja glasa, pri čemu je opća točnost skale u diskriminaciji pojedinaca sa samoprocijenjenim vokalnim problemima i bez njih, u usporedbi sa slučajnom odlukom – slaba.[40]

Točnost klasifikacije sudionika u grupu VP ili BVP pomoću rezultata SIVD-HR može se analizirati iz tablice 4. Sudionice bez postavljene dijagnoze poremećaja glasa u protekle dvije godine klasificirane su u grupu BVP s visokih 84% točnosti, dok je točnost klasifikacije sudionica s postavljenom dijagnozom poremećaja glasa u protekle dvije godine na slabih 46%, što je ukupnu točnost klasifikacije svelo na 66%.

U tablici 5 nalaze se rezultati regresijske analize primijenjene za ispitivanje iskoristivosti SIVD-HR u predviđanju psihosocijalnih posljedica glasovnih teškoća kvanitificiranih s VHI-HR. Koeficijent multiple korelacije R iznosi 0,614, koeficijent determinacije (R2) iznosi 0,337, a korigirani koeficijent determinacije 0,371. Analiza varijance potvrđuje da je regresijski model značajan (F (1,107) = 64,802; p = 0,000). Snaga doprinosa rezultata SIVD-HR predikciji rezultata VHI-HR, utvrđena pomoću statistički značajne vrijednosti (p = 0,000) nestandardiziranoga regresijskog koeficijenta (B) od 5,976 upućuje da se sa svakim prijavljenim simptomom na SIVD-HR rezultat na VHI-HR u prosjeku poveća za oko pet bodova. Stoga, sigurno je reći da ukupni rezultati SIVD-HR značajno i snažno (beta = 0,614, p = 0,000) sudjeluju u predviđanju izraženosti psihosocijalnih posljedica vokalnih problema, i to na način da se 33,7% varijabilnosti rezultata na VHI-HR može objasniti rezultatima SIVD-HR.

Kako bi se utvrdila moguća pristranost regresijskog modela, istraženo je postoji li u podatcima problem multikolinearnosti, autokorelacije te ekstremnih sirovih vrijednosti reziduala. Multikolinearnosti u modelu nije bilo, budući da je vrijednost tolerancije u analizi parcijalnih korelacija iznosila 1, odnosno bila veća od 0,10.[41] Autokorelacije nije bilo, s obzirom na to da je izračunata vrijednost Durbin-Watsonovog testa bila blizu 2[42], odnosno iznosila je 2,153. Sirovi reziduali nisu odstupali više od ±3 standardne devijacije, a analizom Cookovih udaljenosti među rezidualima utvrđena je maksimalna vrijednost od 0,133, što je manje od gornje dozvoljene granice od 0,5.[41] Prema tome, rezultati regresijske analize nisu pod utjecajem pojedinih ekstremnih rezultata.

Tablica 4. Točnost klasifikacije sudionica u grupu VP ili BVP temeljem rezultata SIVD-HR

Table 4. Accuracy of classification of participants into the VP or BVP group based on SIVD-HR results

	Točnost klasifikacije / Accuracy of classification (%)	Grupa BVP / BVP Group	Grupa VP / VP Group
Grupa BVP / BVP Group	84,21 (95% CI 72,13% – 92,52%)	48	9
Grupa VP / VP Group	46,15 (95% CI 32,23% – 60,53%)	28	24
Ukupno / Total	66,06 (95% CI 56,36% – 74,85%)		

Tablica 5. Rezultati regresijske analize primijenjene za ispitivanje iskoristivosti SIVD-HR u predviđanju bio-psiho-socijalnih posljedica simptoma vokalnih teškoća kvanitificiranih s VHI-HR

Table 5. Results of the regression analysis applied to examine the utility of the SIVD-HR in predicting the bio-psycho-social consequences of voice disorder symptoms quantified with the VHI-HR

	Koeficijent korelacije / Correlation coefficient (R) = 0,614 Koeficijent determinacije / Coefficient of determination (R2) = 0,377 Prilagođeni koeficijent determinacije / Adjusted coefficient of determination (aR2) = 0,371 F test (1,107) = 64,802 Značajnost / Significance (p) < 0,000 Standardna pogreška procjene / Standard Error of Estimate: 12,736					
	Beta	Standardna pogreška Bete / Standard Error of Beta	B	Standardna pogreška B / Standard Error of B	t(107)	Značajnost / Significance (p)
Presjecište / Intercept			12,837	1,371	9,360	0,000
SIVD-HR	0,614	0,076	5,976	0,742	8,050	0,000

Rasprava

Temeljem rezultata deskriptivne analize podataka moguće je uvidjeti da učiteljice na SIVD-HR u prosjeku prijavljuju manje od jednog simptoma poremećaja glasa, a one među njima koje već imaju povijest problema s glasom u prosjeku prijavljuju tek nešto više: jedan do dva simptoma poremećaja glasa. Njihova je percepcija utjecaja tih simptoma na kvalitetu života (rezultati VHI-HR) u prosjeku tek – blaga, no ipak je značajno snažnija među sudionicama s iskustvom poremećaja glasa, nego kod onih bez tog iskustva.

Analiza frekvencija ukupnih rezultata SIVD-HR u grupi VP i BVP, to jest broja simptoma poremećaja glasa čija se prisutnost percipira „gotovo uvijek" ili „uvijek" u pojedinoj grupi, otkriva da je modalna vrijednost, koja je u obje skupine iznosila 0, u grupi VP odabrana u 53,8% slučajeva, a u grupi BVP čak u 84,2% slučajeva. Ovaj podatak upućuje na to da je gotovo svaka druga osoba kojoj je u protekle dvije godine dijagnosticiran poremećaj glasa prijavila jedan ili više simptoma povezanih s poremećajem glasa koji se pojavljuju „gotovo uvijek" ili „uvijek", dok je isto učinila otprilike tek svaka osma osoba bez dijagnoze poremećaja glasa.

Frekvencije odabira pojedinih simptoma za skupinu učiteljica s glasovnim problemima djelomično se poklapaju s rezultatima ranijih istraživanja[3], koja izvještavaju da su među učiteljicama promuklost i suhoća grla najčešće pritužbe vezane za vokalno zdravlje. Čest odabir simptoma „sekret" znakovit je jer se nakupljanje sekreta može dovesti u vezu s upalom glasnica uslijed hiperfunkcionalne produkcije glasa[43], karakterističnom za učiteljice[12], zatim s pojavom GERB-a i/ili LPR-a[44] koji mogu pratiti stres i anksioznost na poslu[7] te s infekcijama gornjih dišnih puteva, koje su među učiteljicama češće nego među ostalom populacijom[45].

Neočekivan rezultat je izostanak korelacije SIVD-HR s dobi, stažem i dnevnim radnim opterećenjem sudionica, koji se smatraju jakim i stabilnim doprinositeljima povećanju rizika razvoja simptoma poremećaja glasa među učiteljicama.[14]

Rezultati statističke analize podataka pokazuju da je SIVD-HR pouzdan (Cronbachova alfa od 0,80) te da posjeduje diskriminacijsku, konvergentnu i prediktivnu valjanost. Vrijednost Cronbachove alfe za SIVD-HR manja je od ranije prijavljenih vrijednosti od 0,86[16], odnosno 0,87[35]. Ipak, uz ICC vrijednost od 0,80, interna konzistetnost SIVD-HR od 0,80 može se smatrati dobrom. Uz povoljne rezultate provjere valjanosti skala se može smatrati prihvatljivom za daljnju ograničenu uporabu te potencijalno korisnim kliničkim insrumentom, nakon rigoroznije validacije na većem uzorku sudionika. Međutim, analiza ROC krivulje ukazala je da su probirne karakteristike SIVD-HR nepovoljne u odnosu na podatke za originalan upitnik prema kojima je AUC 0,826, osjetljivost 0,94 i specifičnost 0,664 pri granici od pet ili više bodova kao indikacijom rizika postojanja poremećaja glasa[16], to jest na tursku adaptaciju za koju je AUC 0,758, osjetljivost 0,552, a specifičnost 0,860 pri granici od četiri ili više bodova kao indikacijom rizika postojanja poremećaja glasa[35]. AUC od 0,672, izračunat za SIVD-HR pri granici od dva ili više bodova kao indikacijom rizika postojanja poremećaja glasa ne opravdava njegovu široku klinički primjenu jer sugerira (pre)skromnu točnost u diferenciranju osoba s poremećajem glasa i bez poremećaja glasa.[46] Osjetljivost SIVD-HR od 0,462 upućuje na to da se samoprocjenom simptoma poremećaja glasa među hrvatskim učiteljicama dobiva preko 50% lažno negativnih rezultata. Puno povoljniji podatak jest specifičnost SIVD-HR, prema kojoj se više od 84% sudionica bez dijagnoze zaista i identificiraju kao osobe koje nisu u riziku od poremećaja glasa. Drugim riječima, rezultat od dva ili više bodova na SIVD-HR ostvarilo je samo 34,62% sudionica u grupi VP, ali je čak 84,20% sudionica u grupi BVP ostvarilo manje od dva boda. Ovi podatci upućuju na činjenicu da nedostatak veće točnosti u identifikaciji učiteljica s ranije postavljenom dijagnozom poremećaja glasa kao rizičnih (onih koje postižu dva ili više bodova na SIVD-HR) može biti posljedica njihove niske percepcije učestalosti simptoma. Budući da je glas kulturalni konstrukt, percepcija poremećaja glasa i njegovih posljedica pod utjecajem je kulturalnih uvjerenja, odnosno kulturom uvjetovanog identiteta i sustava vrijednosti.[47] Primjerice, u anketi studenata završnih godina sveučilišnog studija primarnoga obrazovanja u Hrvatskoj ustanovljeno je da su obilježja idealnih učitelja, pored jasnoće i razgovijetnosti govora, i u tečnosti izražavanja, bogatstvu rječnika te uporabi pravilnoga književnog jezika, odnosno da su prilično šira od same kvalitete glasa.[48] Izgleda da budući učitelji idealnog govornika najprije povezuju s govorništvom i ukupnim govorničkim umijećem, to jest tek posredno s kvalitetom glasa. Istovremeno se u 65% slučajeva smatraju tek djelomično dobrim govornicima[49], što ističe njihovu usmjerenost na sadržajne i prezentacijske aspekte govora, prije nego na njegova akustička obilježja.

Moguće je i da je manja osjetljivost SIVD-HR, u odnosu na navode drugih autora,[16,35] odraz prosječno većeg prihvaćanja utjecaja profesionalnih zahtjeva na kvalitetu glasa među sudionicama ovog istraživanja. Prema nekim autorima, preko 70% ispitanih učitelja u Hrvatskoj smatra kako je bavljenje učiteljskom profesijom uzrokovalo poteškoće u glasu koje osjećaju, ali ih tek 17% traži stručnu pomoć zbog tog problema.[50] Ovaj podatak može usmjeriti na zaključak da učiteljice u Hrvatskoj simptome poremećaja glasa smatraju uobičajenom posljedicom svojeg posla te im zato pridaju manju važnost, a tomu u prilog ide i nalaz ovog istraživanja o neznačajnim korelacijama između SIVD-HR te dobi, staža i dnevnoga radnog opterećenja, usprkos epidemiološkim potvrdama da među učiteljicama

rizik razvoja poremećaja glasa raste s duljim trajanjem karijere.[51] Međutim, samo u 5% slučajeva, među svim sudionicama istraživanja, odgovor „nikada" bio je odabran za svih dvanaest ili za jedanaest simptoma sadržanih u SIVD-HR, što ukazuje da gotovo sve sudionice imaju povremeno iskustvo s barem dva simptoma poremećaja glasa koje nije bodovano, a to je sukladno i blagim[52] bio-psiho-socijalnim posljedicama glasovnih teškoća na koje ukazuje njihov prosječni VHI. Ukupni rezultati SIVD-HR značajno i snažno (beta = 0,614, p = 0,000) sudjeluju u predviđanju izraženosti bio-psiho-socijalnih posljedica vokalnih problema, i to na takav način da se 33,7% varijabilnosti rezultata na VHI-HR može objasniti rezultatima SIVD-HR. Dakle, sudionice pokazuju tendenciju da simptome vokalnih problema i njihove bio-psiho-socijalne posljedice samoprocijene dosljedno (češću pojavu simptoma prati veća izraženost njihovih posljedica). Blaga osjetljivost na simptome i posljedice poremećaja glasa može biti potaknuta istim inherentnim razlogom: stvaranjem navike na pojavu simptoma poremećaja glasa, odnosno slabljenjem senzibiliteta za promjene kvalitete glasa i/ili razvojem kompenzacijskih mehanizama, uslijed čega sudionice tendiraju umanjiti njihov značaj.

Pri donošenju zaključaka o rezultatima ovog istraživanja u obzir treba uzeti i njegova ograničenja. Utvrđena skromna probirna obilježja SIVD-HR svakako trebaju biti provjerena na reprezentativnijem uzorku sudionika, a tu daljnju provjeru opravdavaju pouzdanost i valjanost potvrđene u ovom radu. Moguće je pretpostaviti da bi se na većem broju sudionika dobile jasnije informacije o odnosu samopercepcije simptoma poremećaja glasa i dobi, radnog staža, dnevnoga radnog opterećenja te vrste radnog ambijenta (vrtić, osnovna i srednja škola). Uputno je u budućim istraživanjima ispitati odnos rezultata SIVD-HR i: spola; različitih dijagnoza poremećaja glasa i različitih tretmana poremećaja glasa (poput konzumacije lijekova); različitih profila vokalnih profesionalaca (na primjer glumci, svećenici, sportski treneri, radijski i televizijski voditelji i drugi); različitih životnih navika (na primjer konzumacije alkohola, određenih vrsta hrane ili nikotina, psihofizičkog stanja); skupine sudionika s različitim stupnjevima informiranosti o higijeni glasa; drugih mjernih instrumenata (*Indeksa vokalnih teškoća*, *Indeksa vokalnog zamora*) i metoda procjene glasa (objektivnih i perceptivnih), a kako bi se stekao kritičan broj raznovrsnih informacija bitnih za organizaciju i provođenje kliničkog rada i preventivnih aktivnosti među vokalnim profesionalcima.

Zaključak

Epidemiološki gledajući,[51] među učiteljicama koje su sudjelovale u ovom istraživanju poremećaji glasa zastupljeni su u očekivanom omjeru. Usprkos tomu, one prosječno prijavljuju malu učestalost pojave simptoma poremećaja glasa i njihove blage posljedice. Utjecaj poremećaja glasa na profesionalnu učinkovitost te na fizičke, društvene, financijske, emocionalne i mentalne aspekte života učitelja desetljećima je znanstveno dokumentiran te je postao opće znanje, što upućuje na malu vjerojatnost da su učiteljice u Hrvatskoj jednostavno otpornije ili bolje pripremeljene na profesionalna opterećenja rizična za zdravlje njihovog glasa, nego njihove kolegice u drugim zemljama. Umjesto toga, razumnije je zaključiti da dobiveni podatci odražavaju neosviještenost sudionica o promjenama u kvaliteti glasa i prihvaćanje njihovih posljedica kao otegotne okolnosti njihovog posla. Navedeno upućuje na potrebu sustavnog obrazovanja učitelja o vokalnom zdravlju, ranim simptomima njegove ugroze te tehnikama vokalne higijene i drugim tehnikama samopomoći kojima se poremećaji glasa u ovoj visokorizičnoj populaciji mogu prevenirati ili ublažiti te time blagotvorno djelovati na radnu učinkovitost i kvalitetu života.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

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

LITERATURA

1. *Leão SH, Oates JM, Purdy SC, Scott D, Morton RP.* Voice Problems in New Zealand Teachers: A National Survey. J Voice. 2015;29(5):645.e1–645.e13. doi: https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2014.11.004
2. *Pereira ER, Tavares EL, Martins RH.* Voice Disorders in Teachers: Clinical, Videolaryngoscopical, and Vocal Aspects. J Voice. 2015;29(5):564–571. doi: https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2014.09.019
3. *de Brito Mota AF, Giannini SPP, de Oliveira IB, Paparelli R, Dornelas R, Ferreira LP.* Voice Disorder and Burnout Syndrome in Teachers. J Voice. 2019;33(4):581.e7–581.e16. doi: https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2018.01.022
4. *Giannini SP, Latorre MR, Fischer FM, Ghirardi AC, Ferreira LP.* Teachers' voice disorders and loss of work ability: a case-control study. J Voice. 2015;29(2):209–17. doi: https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2014.06.004
5. *Alva A, Machado M, Bhojwani K, Sreedharan S.* Study of Risk Factors for Development of Voice Disorders and its Impact on the Quality of Life of School Teachers in Mangalore. J Clin

Diagn Res. 2017;11(1):MC01-MC05. doi: https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/17313.9234

6. *Eastman SE, Ghasemzadeh H, Van Stan J, Hillman RE, Mehta DD.* Quantifying the Occupational Voice Use of Teachers. Perspectives of the ASHA special interest groups. 2023;8(6): 1363–79. doi: https://doi.org/10.1044/2023_persp-23-00084
7. *Iriarte Redín C, Erro-Garcés A.* Stress in Teaching Professionals across Europe. Int J Educ Res. 2020;103:Article 101623. doi: https://doi.org/10.1016/j.ijer.2020.101623
8. *Brust Nemet M, Velki T.* Odnos nekih demografskih i razrednih karakteristika te školske klime i socijalne podrške prema stresu učitelja. Nova prisutnost. 2020;18(3):501–14. doi: https://doi.org/10.31192/np.18.3.5
9. *Jukić R.* „Ženska pedagogija" i feminizacija nastavničke struke kao čimbenici skrivenog kurikula. Dostupno na: https://hrcak.srce.hr/112417. Škol Vjesn. 2013;62(4):541–58. [Pristupljeno 2. veljače 2025.].
10. *INSERM Collective Expertise Centre.* The voice and its disorders in teachers. Institut national de la santé et de la recherche médicale. 2006. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7119/ [Pristupljeno 2. veljače 2025.].
11. *Vertanen-Greis H, Löyttyniemi E, Uitti J.* Voice Disorders are Associated With StressAmong Teachers: A Cross-Sectional Study in Finland. J Voice. 2020;34(3):488.e1–488.e8. doi: https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2018.08.021
12. *Aghadoost S, Jalaie S, Dabirmoghaddam P, Khoddami SM.* Effect of Muscle Tension Dysphonia on Self-perceived Voice Handicap and Multiparametric Measurement and Their Relation in Female Teachers. J Voice. 2022;36(1):68–75. doi: https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2020.04.011
13. *Moreno M, Calvache C, Cantor-Cutiva LC.* Systematic Review of Literature on Prevalence of Vocal Fatigue Among Teachers. J Voice. 2025;39(1):105–12. doi: https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2022.07.029
14. *Byeon H.* The Risk Factors Related to Voice Disorder in Teachers: A Systematic Review and Meta-Analysis. International journal of environmental research and public health. 2019; 16(19):3675. doi: https://doi.org/10.3390/ijerph16193675
15. *Awan SN, Roy N, Zhang D, Cohen SM.* Validation of the Cepstral Spectral Index of Dysphonia (CSID) as a Screening Tool for Voice Disorders: Development of Clinical Cutoff Scores. J Voice. 2016;30(2):130–44. doi: https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2015.04.009
16. *Ghirardi AC, Ferreira LP, Giannini SP, Latorre M.* Screening index for voice disorder (SIVD): development and validation. J Voice. 2013;27(2):195–200. doi: https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2012.11.004
17. *Francis DO, Daniero JJ, Hovis KL, Sathe N, Jacobson B, Penson DF i sur.* Voice-Related Patient-Reported Outcome Measures: A Systematic Review of Instrument Development and Validation. J Speech Lang Hear Res. 2017;60(1):62–88. doi: https://doi.org/10.1044/2016_JSLHR-S-16-0022
18. *Scheffel L, De Veney SL.* Prevalence and risk factors of voice disorder symptoms in university professors: A pilot studyin Nebraska. J Curricul Teach Learn Leader Educ. 2022;7(1). doi: https://doi.org/10.32873/uno.dc.ctlle.07.01.1089. Dostupno na: https://digitalcommons.unomaha.edu/ctlle/vol7/iss1/3. [Pristupljeno 12. prosinca 2024.].
19. *Masson MLV, de Araújo TM.* Protective Strategies Against Dysphonia in Teachers: Preliminary Results Comparing Voice Amplification and 0.9% NaCl Nebulization. J Voice. 2018;32(2):257.e1–257.e10. doi: https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2017.04.013
20. *de Sousa E, Goel HC, Fernandes VLG.* Study of Voice Disorders Among School Teachers in Goa. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;71(1):679–83. doi: https://doi.org/10.1007/s12070-018-1479-0
21. *Swaine-Verdier A, Doward LC, Hagell P, Thorsen H, McKenna SP.* Adapting quality of life instruments. Value in health J Int Soc Pharmacoeconom Outcom Res. 2004;7(1):S27–S30. doi: https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2004.7s107.x
22. *Monzani D, Galeazzi GM, Genovese E, Marrara A, Martini A.* Psychological profile and social behaviour of working adults with mild or moderate hearing loss. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2008;28(2):61–6.
23. *Nguyen DD, Kenny DT, Tran ND, Livesey JR.* Muscle tension dysphonia in Vietnamese female teachers. J Voice. 2009;23 (2):195–208. doi: https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2007.09.003
24. *Bonetti A, Bonetti L.* Cross-cultural adaptation and validation of the Voice Handicap Index into Croatian. J Voice. 2013;27 (1):130.e7–130.e14. doi: https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2012.07.006
25. *Jara Cabrera G, Cumilaf Ampuero C, Cárdenas Pacheco E.* Meaning of Voice Disorders. A Qualitative Study from the Perspective of Elementary School Teachers. Revista De Investigación E Innovación En Ciencias De La Salud. 2023;5(1): 46–59. doi: https://doi.org/10.46634/riics.177
26. *Gautam R, Nayak S, Devadas U.* Perception of Primary School Teachers Towards Voice Problems and Vocal Health-Seeking Behaviors: A qualitative study. J Voice. 2024;38(5):1252.e11–1252.e19. doi: https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2022.03.022
27. *Solomon NP, Helou LB, Henry LR, Howard RS, Coppit G, Shaha AR i sur.* Utility of the voice handicap index as an indicator of postthyroidectomy voice dysfunction. J Voice. 2013;27(3):348–54. doi: https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2012.10.012
28. *Moradi N, Pourshahbaz A, Soltani M, Javadipour S.* Cutoff point at voice handicap index used to screen voice disorders among persian speakers. J Voice. 2013;27(1):130.e1–130.e5. doi: https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2012.08.007
29. *Behlau M, Madazio G, Moreti F, Oliveira G, Dos Santos L de M, Paulinelli BR i sur.* Efficiency and Cutoff Values of Self-Assessment Instruments on the Impact of a Voice Problem. J Voice. 2016;30(4):506.e9–506.e18. doi: https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2015.05.022
30. *Tafiadis D, Chronopoulos SK, Siafaka V, Drosos K, Kosma EI, Toki EI i sur.* Comparison of Voice Handicap Index Scores Between Female Students of Speech Therapy and Other Health Professions. J Voice. 2017;31(5):583–8. doi: https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2017.01.013
31. *Tafiadis D, Kosma EI, Chronopoulos SK, Papadopoulos A, Drosos K, Siafaka V i sur.* Voice Handicap Index and Interpretation of the Cutoff Points Using Receiver Operating Characteristic Curve as Screening for Young Adult Female Smokers. J Voice. 2018;32(1):64–9. doi: https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2017.03.009
32. *Tafiadis D, Chronopoulos SK, Kosma EI, Voniati L, Raptis V, Siafaka V i sur.* Using Receiver Operating Characteristic Curve to Define the Cutoff Points of Voice Handicap Index Applied to Young Adult Male Smokers. J Voice. 2018;32(4): 443–8. doi: https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2017.06.007
33. *World Medical Association General Assembly (2004).* World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. Int J Bioethics. 2004;15(1):124–9.

34. *Manikandan R, Dorairajan LN.* How to appraise a diagnostic test. Indian J Urol. 2011;27(4):513–9. doi: https://doi.org/10.4103/0970-1591.91444
35. *Arslan-Sarımehmetoğlu E, Tuaç Y, Çınar R.* Reliability and Validity of the Turkish Version of the Screening Index for Voice Disorder (SIVD-TR). J Voice. 2024; Dostupno na: sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0892199724002315. [Pristupljeno 12. travnja 2025.].
36. *Jacobson B, Johnson A, Grywalski C, Silbergleit A, Jacobson G, Benninger M i sur.* The Voice Handicap Index (VHI): Development and Validation. Am J Speech-Lang Pathol. 1997;6(3):66–70. doi: https://doi.org/10.1044/1058-0360.0603.66
37. *Streiner DR, Norman GR, Cairney L.* Health Measurement Scales: A Practical Guide to their Development and Use. 5. izd. Oxford: Oxford University Press; 2003.
38. *George D, Mallery P.* SPSS for Windows StepbyStep: A Simple Guide and Reference. 11.0 Update. 4. izd. Boston: Allyn & Bacon; 2003.
39. *Koo TK, Li MY.* A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. J Chiropract Med. 2016;15(2):155–63. doi: https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012
40. *Mandrekar JN.* Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. Journal of thoracic oncology. 2010;5(9);1315–6. doi: https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181ec173d
41. *Pallant J.* SPSS survival manual: a step-by-step guide to data analysis using SPSS for Windows, 3. izd. Maidenhead: Open University Press; 2007.
42. *Jurun E.* Kvantitativne metode u ekonomiji. Split: Ekonomski fakultet u Splitu; 2007, str. 23–8.
43. *Bonilha HS, White L, Kuckhahn K, Gerlach TT, Deliyski DD.* Vocal fold mucus aggregation in persons with voice disorders. J Commun Dis. 2012;45(4):304–11. doi: https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2012.03.001
44. *Krause AJ, Greytak M, Burger ZC, Taft T, Yadlapati R.* Hypervigilance and Anxiety are Elevated Among Patients with Laryngeal Symptoms With and Without Laryngopharyngeal Reflux. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(11):2965–2967.e2. doi: https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.10.017
45. *Tak S, Groenewold M, Alterman T, Park RM, Calvert GM.* Excess risk of head and chest colds among teachers and other school workers. J School Health. 2011;81(9):560–5. doi: https://doi.org/10.1111/j.1746-1561.2011.00627.x
46. *Çorbacıoğlu ŞK, Aksel G.* Receiver operating characteristic curve analysis in diagnostic accuracy studies: A guide to interpreting the area under the curve value. Turk J Emerg Med. 2023;23(4):195–8. doi: https://doi.org/10.4103/tjem.tjem_182_23
47. *Timmons Sund L, Morton-Jones ME, Castro ME.* Exploring Culturally Responsive Voice Care: Introduction. Perspectives of the ASHA Special Interest Groups. 2024;9(5):1280–2. doi: https://doi.org/10.1044/2024_PERSP-23-00126 [Pristupljeno 1. travnja 2025.]
48. *Rački Ž, Šijačić Ž.* Idealan učitelj i osobine dobrog govornika. U: Knjiga sažetaka. Dani Ive Škarića, 2nd International Conference on Rhetoric, 23. – 26. 4. 2014. Postira: Croatian Philological Association; 2014, str. 93–4.
49. *Topić J.* Učitelj kao idealan govornik u nastavi (Diplomski rad). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Učiteljski fakultet; 2022. Dostupno na: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:147:522607 [Pristupljeno 1. travnja 2025.].
50. *Pijetlović S.* Važnost obrazovanja učitelja u području vokalne tehnike (Diplomski rad). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Učiteljski fakultet; 2020. Dostupno na: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:147:875284 [Pristupljeno 1. travnja 2025.].
51. *Roy N, Merrill RM, Thibeault S, Parsa RA, Gray SD, Smith EM.* Prevalence of voice disorders in teachers and the general population. J Speech Lang Hear Res. 2004;47(2):281–93. doi: https://doi.org/10.1044/1092-4388(2004/023
52. *Grässel E, Hoppe U, Rosanowski F.* Graduierung des Voice-Handicap-Index [Grading of the Voice Handicap Index]. HNO. 2008;56(12):1221–8. doi: https://doi.org/10.1007/s00106-007-1594-9

Liječ Vjesn 2026;148:18–22
https://doi.org/10.26800/LV-148-1-2-3

Izvorni rad | Original article

Ocjena uspješnosti rekonstrukcije velikoga bočnog defekta nosa primjenom dvaju modaliteta paramedijalnoga čeonog režnja

Evaluation of the success of reconstruction of large lateral nasal defect using two paramedial forehead flaps modalities

Marijan Kovačić[1,2]✉, Ivan Kovačić[3]

[1] Odjel za bolesti uha grla i nosa, Opća bolnica Zadar
[2] Poliklinika „Pupillam" Zadar
[3] Služba za kirurgiju, Opća bolnica Zadar

Deskriptori
STEČENI DEFORMITETI NOSA – etiologija, kirurgija;
REKONSTRUKCIJSKI KIRURŠKI ZAHVATI – metode;
RINOPLASTIKA – metode;
KIRURŠKI REŽNJEVI – kirurgija;
NOSNA PREGRADA – kirurgija;
ČELO – kirurgija;
TUMORI NOSA – kirurgija;
KOŽNI TUMORI – kirurgija;
ISHOD LIJEČENJA

SAŽETAK. U ovom radu imali smo za cilj prikazati naše iskustvo korištenja paramedijalnoga čeonog režnja u rekonstrukciji potpunog, heminazalnog defekta nosa, nastalog nakon ablacije rezidualnih i recidivnih tumora kože. Koristili smo dva modaliteta. U jednom smo presavijali režanj, a u drugom smo rekonstrukciju nadopunili primjenom intranazalnoga septalnog režnja kao potporu i nadomjestak sluznice. Procijenili smo postignute funkcionalne i estetske rezultate uzevši u obzir ocjene samih bolesnika kao i neovisnih liječnika. Ukupno smo uključili devet bolesnika podijeljenih u dvije grupe. Svi su bolesnici imali tri ili više komorbiditeta, aktivni ili bivši pušači u dobi od 62 do 81 godine. Svi režnjevi su formirani kontralateralno od defekta i preneseni u punoj debljini. Niti u jednom slučaju nismo imali komplikacije, nekroze, krvarenja, serom ili infekciju. Bolesnici i liječnici povoljnije su ocijenili kombiniranu metodu rekonstrukcije od metode presavijanja režnja. Paramedijalni čeoni režanj snažna je metoda rekonstrukcije velikog defekta nosa bez obzira na njegov modalitet. Primjenom intranazalnog septalnog režnja u dvostupanjskom postupku postiže se gotovo izvorni oblik nosa, dok za istovjetni rezultat rekonstrukcija s modalitetom presavijanja režnja zahtijeva višestupanjski postupak koji ovisi o odluci i pristanku bolesnika.

Descriptors
NOSE DEFORMITIES, ACQUIRED – etiology, surgery;
PLASTIC SURGERY PROCEDURES – methods;
RHINOPLASTY – methods;
SURGICAL FLAPS – surgery;
FOREHEAD – surgery;
NASAL SEPTUM – surgery;
NOSE NEOPLASMS – surgery;
SKIN NEOPLASMS – surgery;
TREATMENT OUTCOME

SUMMARY. In this paper, we aimed to present our experience using the paramedial frontal flap in the reconstruction of a complete heminasal defec resulting from the ablation of residual and recurrent skin tumours. We used two modalities. In first one, we folded the flaps, and in the other, we supplemented the reconstruction with an intranasal septal flap, as a support and replacement for the mucosa. We evaluated the achieved functional and aesthetic results, as assessed by the patients themselves and by independent physicians. We included a total of nine patients divided into two groups. All patients had three or more comorbidities, they were active or former smokers, and were aged 62 to 81 years. All flaps were formed contralateral to the defect and transferred in full thickness. We did not have complications, necrosis, haemorrhage, seroma, or infection in any of our cases. Patients and physicians rated the combined reconstruction method more favourably than the flap folding method. The paramedial frontal flap is a powerful method for reconstructing large nasal defects regardless of its modality. The application of the intranasal septal flap in two stages achieves an almost original nasal shape, while for an identical result with the flap folding modality, a multi-stage procedure is required, which depends on the patient's decision and consent.

Stoljećima je čovjek bio svjestan funkcionalne i estetske važnosti nosa. Njegov istureni centralni smještaj na licu, njegova trodimenzionalnost, bitno utječe na doživljaj cjelokupnog izgleda osobe. Omogućava kvalitetnu funkciju disanja, njuh i bitno utječe na kvalitetu glasa.[1] Svaka promjena veličine, oblika, asimetrije, boje kože zaokuplja pažnju bolesnika, njegove okoline pa i slučajnog promatrača, dok veći ili manji gubitak tkiva može imati ozbiljne psihosocijalne posljedice.[2] Defekti nosa obično nastaju kao posljedica traume, infekcije, onkoloških zahvata te zahtijevaju kirurški popravak i postizanje što boljega estetskog rezultata.[3] Razlikuju se po obliku, dubini, položaju, veličini, mogu zahvaćati jednu ili više nosnih podjedinica i još uvijek predstavljaju izazovno područje rekonstruktivne kirurgije.[4] Iako je većina autora definirala algoritam za velike defekte nosa i ustoličila paramedijalni čeoni režanj kao metodu izbora, još uvijek se njegovi razni oblici primjenjuju ovisno o nastalom defektu.[4–9] U ovom radu iznosimo svoja iskustva i valoriziramo postignute estetske i funkcionalne rezultate usporedbom dvaju modaliteta paramedijalnoga čeonog režnja u rekonstrukciji jednostranoga potpunog defekta nosa.

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

Primljeno 4. ožujka 2025., prihvaćeno 29. rujna 2025.

Bolesnici i metode

U ovu retrospektivnu, opservacijsku studiju uključili smo devet bolesnika koji su kirurški liječeni zbog pojavnosti recidiva ili rezidualnoga bazocelularnog (BCC) ili planocelularnog (PCC) karcinoma kože iste lokacije, bočnog zida i vestibuluma nosa. Podatci za svakog bolesnika uključivali su spol, dob, tip kože (Fitzpatrickova klasifikacija), broj i vrstu komorbiditeta i histološki tip tumora. Svi su operirani u općoj anesteziji s jednokratnom prijeoperacijskom dozom antimikrobne terapije. Kompozitna resekcija kod svih je bila istovjetna i uključivala je veći dio bočne stijenke i alarno-facijalne brazde, potpunu alu i/ili dio fasete mekog tkiva, polovinu dorzuma i dio vrha nosa. U istom aktu izvršili smo i rekonstrukciju nastalog defekta upotrebom paramedijalnoga čeonog režnja (PMČR) koji je formiran kontralateralno od defekta, kao i sanaciju donorskog mjesta standardnom linearnom tehnikom zatvaranja sa slobodnim kožnim transplantatom ili bez njega. Bolesnike smo podijelili u dvije grupe. U grupi 1 koristili smo metodu presavijanja režnja za rekonstrukciju unutrašnjeg sloja defekta, a u grupi 2 to smo postigli uz potporu zglobnoga kontralateralnog režnja nosne pregrade. Vrijeme primarnog zahvata mjerili smo od prvog reza do zadnjeg šava. Kod svih bolesnika rekonstrukciju smo završili drugim zahvatom u lokalnoj anesteziji, nakon tri tjedna, presijecanjem peteljke režnja i postavljanjem kožnih šava. Tijekom tog razdoblja ambulantno je proveden postupak njege i identifikacije mogućih komplikacija. Praćenje bolesnika bilo je periodično, prve godine svaki mjesec. Potom tri i šest mjeseci tijekom prosječnog vremena od 42 mjeseca. Nakon prve godine od operacije bolesnici su iznijeli osobne stavove o postignutom estetskom rezultatu nosa, ožiljku na donorskom mjestu i mogućnosti disanja na rekonstruiranu nosnicu. Ispunili su upitnik Likertove ljestvice od pet stupnjeva: vrlo loše, loše, dobro, vrlo dobro, izvrsno. Istovremeno su dva kirurga koji nisu sudjelovali u liječenju ocijenili simetričnost nosa (dorzum, interdomalna area, alarne stijenke i nosne aperture), prisutnost donje i gornje alarne i alarno-facijalne brazde, podudarnost pigmentacije, ventralno-dorzalnu promjenu nosnog krila, glabele i nazofrontalnog kuta. Dobivene podatke usporedili smo po grupama i ocijenili ova dva modalitetima PMČR-a.

Rezultati

U ovoj grupi od devet bolesnika pet (55,5%) su bili muškarci, a četiri žene (44,5%), u dobi raspona od 62 do 81 godine (medijan dobi = 74 god.). Svi bolesnici su bili bljeđe puti, po Fitzpatrickovoj ljestvici tip I i II. Medijan komorbiditeta u obje grupe bio je tri, od kojih su glavni bili arterijska hipertenzija (78%), dijabetes (neovisan o inzulinu) 55%, kronična opstruktivna bolest pluća (44%), angina pektoris (30%). Šest njih (65%) bili su aktivni pušači, a troje apstinenti od pušenja više od godine dana. Svi su ranije operirali kožne karcinome u području nosnog krila ili vestibuluma nosa u rasponu od jedne do pet godina u našoj ili nekoj drugoj ustanovi (BCC, n = 4; PCC, n = 5). Nakon ablacije tumora (heminazalnom resekcijom) kod svih je bio istovjetan kompozitni defekt kože, potkožnog tkiva mišića, hrskavice, vestibularne kože i nosne sluznice. U grupi 1 imali smo pet bolesnika (četiri žene i jednog muškarca), a u grupi 2 svi su bili muškog spola. Vrijeme prvoga primarnog zahvata bilo je podjednako po grupama i kretalo se u rasponu 60 – 90 minuta (medijan = 72 minute). Režnjevi su bili različite duljine, u grupi 1 dulji od grupe 2, i prelazili su liniju kose u tri slučaja kod kojih smo izvršili kirurška epilaciju i tretman elektrolize. Donorsko mjesto u grupi 2 primarno je zatvoreno kod svih bolesnika, a u grupi 1 u dva slučaja koristili smo slobodni kožni transplantat pune debljine. Ni u jednom slučaju nismo zabilježili komplikacije (krvarenje, nekrozu, infekciju, serom). Tijekom praćenja kod svih bolesnika onkološki ishod kirurškog liječenja bio je isti. Niti u jednom slučaju nismo zabilježili povrat bolesti. Osobni stav bolesnika po grupama razlikovao se u estetskom smislu i u funkciji rekonstruirane nosnice. U grupi 1, gdje smo koristili presavijanje režnja, postignuti su lošiji rezultati od grupe 2, gdje smo rekonstrukciju nadopunili režnjem nosne pregrade. Stav o ožiljku u području nosa i mjesta donora bio je podjednak bez obzira na korištenje slobodnoga kožnog transplantata u dva slučaja grupe 1 (tablica 1). Ni kod jednog bolesnika nije zabilježena depigmentacija, hipertrofija ožiljka niti keloid. Ocjena postignutog rezultata od strane liječnika razlikovala se samo u obliku, veličini i debljini alarnog ruba nosnog otvora. (tablica 2, slika 1, slika 2)

Rasprava

Paramedijalni čeoni režanj najstarija je zabilježena kirurška tehnika rekonstrukcije nosa. Tijekom povijesti od šestog stoljeća pr. n. e. do danas mijenjala se raznim preinakama (mjesto formiranja, debljina režnja, njegova duljina, dizajn, širina peteljke). U tome su sudjelovali etablirani kirurzi Warren, Kazanjian, Millard, Shumrick i Smith i drugi, te su ovaj režanj ustoličili kao zlatni standard za rekonstrukciju velikog defekta nosa.[7,10–12] Temelji se na supratrohlearnoj arteriji i lako se može koristiti u *random* formi. Najsigurniji je kao aksijalni režanj i standardno se primjenjuje u dva ili više stupanjskih postupaka, s ciljem postizanja što boljih estetskih i funkcionalnih rezultata.[12–14] Njegova primjena našla je mjesto i u rekonstrukciji baze lubanje i periorbitalne regije.[15,16] Burget i Menick[17,18] osim formiranja koncepta estetskih jedinica nosa, važnog alata za njegovu rekonstrukciju, odigrali su značajnu

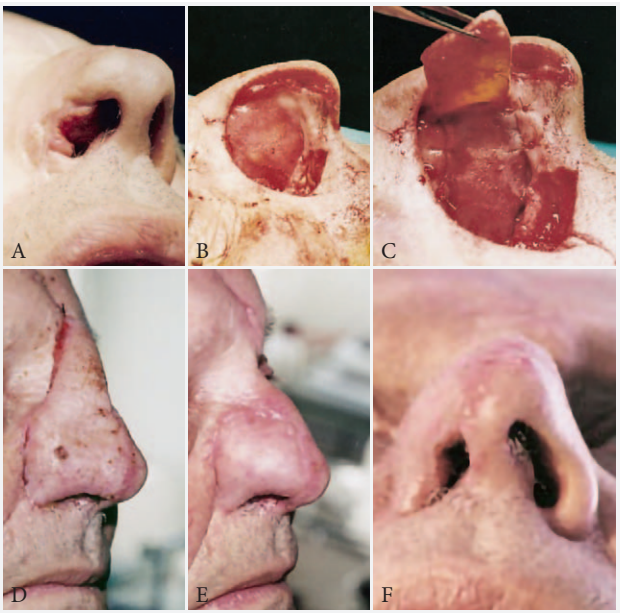
Tablica 1. Osobne ocjene bolesnika o uspjehu kirurškog zahvata, upotrebom Likertove ljestvice od pet stupnjeva
Table 1. Personal evaluations of the patient about the success of the surgical procedure using a 5-point Likert scale

Bolesnici / patients n = 9	Grupa / group 1 n = 5					Grupa / group 2 n = 4				
Stupnjevanje* / degrees	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Estetski izgled / aesthetic appearance			⌂;⌂;⌂ 60%	⌂;⌂ 40%				⌂ 20%	⌂;⌂;⌂; ⌂/80%	
Prohodnost nosnice / nasal potency		⌂;⌂ 40%	⌂;⌂;⌂ 60%						⌂;⌂;⌂; 80%	⌂ 20%
Ožiljak čela / forehead scar			⌂;⌂;⌂ 60%	⌂;⌂ 40%				⌂;⌂;⌂; ⌂/80%	⌂ 20%	

* Stupnjevi / degrees: 1 = vrlo loše/very bad; 2 = loše/bad; 3 = dobro/good; 4 = vrlo dobro/very good; 5 = izvrsno/excellent: ⌂ = 1 bolesnik/patient

Tablica 2. Ocjene neovisnih kirurga o postignutim rezultatima dvaju različitih modaliteta paramedijalnog čeonog režnja
Table 2. The evaluations of independent surgeons on the results achieved by two different modalities of paramedian forehead flap

Ocjena / rating da / ne (yes / no)	Grupa / group 1	Grupa / group 2
Simetričnost / symmetry:		
dorzuma / dorsum	da / yes	da / yes
vrha / top	da / yes	da / yes
krila / wings	ne / no	ne / no
otvora / aperture	ne / no	da / yes
Prisutnost brazde / presence of groove:		
alarne / alar	ne / no	ne / no
alarno-facijalne / alar-facial	ne / no	ne / no
Podudarnost pigmentacije / pigmentation match	da / yes	da / yes
Promjene /change		
širina krila / wings width	da / yes	da / yes
glabele / glabella	ne / no	ne / no
nosnofrontalnog kuta / nasofrontal angle	ne / no	ne / no



Slika 1. A – recidiv PCC-a nosnog vestibuluma; B – nastali defekt (heminazalna ablacija); C – formirani zglobni kontralateralni režanj hrskavice i sluznice nosne pregrade; D – pozicionirani PMČR, prvi stupanj; E – izgled bolesnika nakon drugog stupnja operacije; F – bazalna projekcija nosa, postignuti alarni rub i formirani nosni otvor
Figure 1. A – recurrence of BCC of nasal vestibule; B – resulting defect (heminasal ablation); C – contralateral cartilage-mucosal nasal septum flap; D – first step, flap positioning; E – patient's appearance after the second stage of reconstruction; F – basal projection (appropriate alar rim thickness and nasal aperture)

ulogu u popularizaciji PMČR-a. Spuštanjem reza njegove baze ispod orbitalnog ruba i subperiostalnom disekcijom u tom arealu omogućili su njegovu veću duljinu i lakšu rotaciju, a presavijanjem u distalnom dijelu i mogućnost formiranja unutrašnjeg sloja kompozitnog defekta. Ohrabreni postignutim rezultatom, režanj su u pravilu lokalizirali ipsilateralno u odnosu na defekt. Kod naših bolesnika nismo poštovali njihove savjete u cijelosti. Sve smo režnjeve lokalizirali kontralateralno od defekta, svjesni potrebe njegove veće duljine. U grupi bolesnika kojima smo vršili presavijanje režnja zbog unutrašnjeg sloja u tri slučaja prešli smo liniju kose, koju smo epilirali kirurški i elektrolizom (ravnom tankom iglom) bez njenoga ponovnog rasta. Kod grupe 2, gdje smo za unutrašnji sloj koristili kontralateralni režanj nosne pregrade, ostvarili smo kod svih primjerenu dužinu režnja, bez narušavanja linije kose. I ovakvim pristupom nadomjestili smo heminazalni defekt bez napetosti, sa značajno manjim rotacijskim lukom uz urednu perfuziju svih njegovih slojeva. Naime, svi naši bolesnici imali su niz ozbiljnih komorbiditeta i pojačane čimbenike vaskularnog rizika (aktivno i donedavno pušenje, dijabetes, srčane i plućne bolesti). Također, iz istog razloga nismo bili skloni stanjivanju distalnog dijela režnja zbog postizanja tanjeg alarnog ruba u grupi 1. Sličan stav zagovaraju i drugi autori: Smart i suradnici[19], Kent i Defasio[20] te



Slika 2. A – recidiv BCC-a nosnog krila; B – nastali defekt resekcije; C – prvi stupanj rekonstrukcije presavijanjem režnja (nisko pozicionirana baza režnja); D – izgled bolesnice nakon drugog stupnja rekonstrukcije; E – lijevi profil (narušena alarno-facijalna brazda); F – bazalna projekcija (zadebljani alarni rub i uski nosni otvor)

Figure 2. A – relaps of BCC of nasal wing; B – resulting resection defect; C – first stage of reconstruction with flap folding (low base of the flap); D – patient's appearance after the second stage of reconstruction; E – left profile (disrupted alar-facial groove); F – basal projection (thickened alar rim and narrow nasal aperture)

Little i suradnici[21]. Razlog zbog čega smo primijenili dva modaliteta PMČR-a u rješavanju istovjetnog defekta bilo je traženje što boljeg rezultata rekonstrukcije. Iako je nedostatak ovakvog defekta u sva tri sloja, najkritičniji problem je potpora režnja i unutrašnji zid nosnog krila. Mi smo ga rješavali na dva načina: presavijanjem režnja koje zagovaraju Burget i Menick[18] i njegovom kombinacijom sa zglobnim kontralateralnim režnjem hrskavice i sluznice nosne pregrade.[22] Obje metode su karakterizirane dobrom vizualizacijom postupka. Intranazalni režanj je nešto zahtjevnija metoda za koju je potrebno iskustvo u rinokirurgiji i strpljenje kirurga prilikom formiranja i postizanja njegove zglobne pomičnosti. Kontraindikacija je ranije učinjeni operacijski zahvat nosne pregrade i njegova resekcija, što smo imali kod jedinoga muškog predstavnika iz grupe 1. Prezervacija bogate vaskularizacije nosne pregrade osigurava vitalnost režnja i cijeljenje nosne pregrade bez perforacije.[22] Bez obzira na to, operacijsko vrijeme u obje grupe bilo je podjednako. Ni u jednom slučaju nismo imali poslijeoperacijske komplikacije niti infekciju koja je najčešća komplikacija u primjeni ovog režnja.[23] Iako su svi zahvati učinjeni u okolno kontaminiranoj zoni, jednokratna parenteralna antimikrobna terapija očito je bila dovoljna zaštita.

Razlika po spolu u grupama nije slučajna; presavijanje režnja više smo koristili kod žena zbog tanke kože i potkožja, a septalni režanj u muškaraca zbog deblje hrskavice, perihondrija i sluznice nosne pregrade.[24,25] Ocjena uspjeha rekonstrukcije nezavisnih promatrača razlikovala se u debljini alarnog ruba i veličine nosne aperture koja je uočljiva u bazalnoj projekciji, dok je ostala simetričnost nosa kod bolesnika bila podudarna. Ni u jednom od dvaju modaliteta ovog režnja nije se uspjela formirati kvalitetna alarno-facijalna brazda koja je bitna u estetskom smislu. Njezinu primarnu konkavnu topografiju narušili smo širinom ekscizije koja je prelazila granicu nosnog krila i obraza. Iz istog je razloga i povećana ventralno-dorzalna širina nosnog krila, koje je poprimilo manju konveksnu formu, bez formirane gornje i donje alarne brazde. Konfiguracija glabele i nazofrontalni kut nisu se mijenjali i ostali su inicijalno isti nakon drugog stupnja operacija. Svi su bolesnici bili zadovoljni postignutim rezultatima, međutim nerijetko važnost i težina kirurškog zahvata može utjecati na bolesnika da prihvati i suboptimalni rezultat kao dobar. Mišljenja smo da to nije slučaj u naših bolesnika. Prohodnost nosa i estetski izgled više su ocijenjeni upotrebom kombinacije PMČR-a i intranazalnog režnja, što bi ovom modalitetu priskrbilo prednost, no mogućnost popravka presavijenog režnja vjerojatno bi otklonila njegove nedostatke izgleda i veličine nosne aperture. Naknadno stanjivanje mišića, potkožnog tkiva i eventualno postavljanje hrskavice po preporuci Menicka[26] prihvatljivo je kod pušača tek tri mjeseca nakon drugog stupnja operacije. To bi zahtijevalo treći zahvat kod naših bolesnika, na koji nisu pristali. Zadovoljili su se postignutim rezultatom rekonstrukcije i pozitivnim onkološkim ishodom. Izgled ožiljka kože čela i nosnog krila u obje grupe s vremenom je postajao manje uočljiv i bez promjene pigmentacije, što možemo pripisati tipu kože svih bolesnika (Fitzpatrickova klasifikacija: I-II) koja nije sklona hipertrofiji ožiljka i njegovoj depigmentaciji.[27]

Zaključak

Unatoč brojnim tehničkim poboljšanjima rekonstrukcije nosa, optimalni rezultat nadoknade defekta nakon heminazalne resekcije postiže se PMČR-om. Njegovi modaliteti mogu samo povećati uspješnost rekonstrukcije. Izbor je svakako na operateru koji na osnovi tehničke vještine i iskustva donosi odluku. Postupak se izvodi obično u dva stupnja, ali može zahtijevati i dodatne zahvate, tako da je informiranje i suodlučivanje bolesnika od posebne važnosti za postizanje približno izvornog oblika i funkcije nosa.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

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

LITERATURA

1. *Patel RG.* Nasal Anatomy and Function. Facial Plast Surg. 2017;33(1):3–8.
2. *Austin GK, Shockley VW.* Reconstruction of nasal defects: contemporary approaches. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2016;24(5):453–60.
3. *Başağaoğlu B, Ali K, Hollier P, Maricevich RS.* Approach to Reconstruction of Nasal Defects. Semin Plast Surg. 2018;32 (2):75–83.
4. *Beederman M, Jaffe J, Kuchta K, Warner J.* Office-Based Forehead Flaps: A safe and Reliable Reconstructive Option. Ann Plast Surg. 2021;86(3):287–91.
5. *Szeto B, Jacobs-El H, Park SS.* Nuances in Forehead Flap Reconstruction for Large Nasal Defects. Facial Plast Surg Clin North Am. 2024;32(2):271–9.
6. *Shokri T, Kadakia S, Saman M, Habal MB, Kohlert S, Sokoya M i sur.* The Paramedian Forehead Flap for Nasal Reconstruction: From Antiquity to Present. J Craniofac Surg. 2019;30 (2):330–3.
7. *Correa BJ, Weathers WM, Wolfswinkel EM, Thornton JF.* The forehead flap: the gold standard of nasal soft tissue reconstruction. Semin Plast Surg. 2013;27(2):96–103.
8. *Menick FJ.* Aestetic refinements in use of forehead for nasal reconstraction: paramedian forehead flap. Clin Plast Surg. 1990;17(4):607–22.
9. *Rotunda AM, Bennett RG.* The forehead flap for nasal reconstruction: how we do it. Skin Ther Lett. 2006;11(2):5–9.
10. *Shaye DA.* The Hystory of nasal reconstruction. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2021;29(4):259–64.
11. *Núñez-Castañeda JM, Chang-Grozo SL.* Surgical Treatment and Reconstruction of Nasal Defects According to the Aesthetic Subunits Principles. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2022;74(3):305–13.
12. *Menick FJ.* Nasal reconstruction with a forehead flap. Clin Plast Surg. 2009;36(3):443–59.
13. *Burget GC.* Aestheic nasal reconstruction. Clin Plast Surg. 1985;12(3):463–80.
14. *Boyd CM, Baker SR, Fader DJ, Wang TS, Johnson TM.* The forehead flap for nasal reconstruction. Arch Dermatol. 2000; 136(11):1365–70.
15. *Griner D, Sargent LA.* Paramedial forehead flap to treat chronically infected base of skull defect in a posttraumatic patient. Ann Plast Surg. 2014;72(6):121–3.
16. *Kovačić M, Kovačić I, Kera M, Tačigin T.* Kirurško liječenje gigantskih bazocelularnih karcinoma lica: naše iskustvo. Liječ Vjesn. 2022;144(3–4):72–8.
17. *Burget GC, Menick FJ.* The subunit principle in nasal reconstruction. Plast Reconstr Surg. 1985;76(2):239–47.
18. *Burget GC, Menick FJ.* Nasal reconstruction: seeking a fourth dimension. Plast Reconstr Surg. 1986;78(2):145–57.
19. *Smart RJ, Yeoh MS, Kim DD.* Paramedian forehead flap. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2014;26(3):401–10.
20. *Kent DE, Defasio JM.* Improving survival of the paramedian forehead flap in pationts with excessive tobacco use: the vascular delay. Dermatol Surg. 2011;37(9):1362–4.
21. *Little SC, Hughley BB, Park SS.* Complications with forehead flaps in nasal reconstruction. Laringoscope. 2009;119 (6):1093–9.
22. *Weisman RA.* Septal chondromuscosal flap with preservation of septal integrity. Laringoscope. 1989;99(3):267–71.
23. *Chen CL, Most SP, Branham GH, Spataro EA.* Postoperative complications of paramedian forehead flap reconstruction. JAMA Facial Plast Surg. 2019;21(4):298–304.
24. *Chan IL, Cohen S, da Cunha MG, Maluf LC.* Characteristic and management of Asian scin. Int J Dermatol. 2019;58(2): 131–43.
25. *Sandby-Moller J, Poulsen T, Wulf HC.* Epidermal thickness t different body sites: realationship to agr, gender, pigmentation, blood content, skin type and smoking habits. Acta Derm Venereol. 2003;83(6):410–3.
26. *Menick FJ.* A 10-year expirience in nasal reconstruction with the three-stage forehead flap. Plast Reconstr Surg. 2002;109 (6):1865–61.
27. *Ince B, Dadaci M, Oltulu P, Altuntas Z, Bilgen F.* Effect of dermal thinckness on scar in women wih type III-IV Frtzpatrik scin. Aesthetic Plast Surg. 2015;39(3):318–24.

Liječ Vjesn 2026;148:23–28
https://doi.org/10.26800/LV-148-1-2-4

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Hipopituitarizam uzrokovan zloporabom kortikosteroida – prikaz bolesnika

Hypopituitarism induced by corticosteroid abuse – case report

Jana Jelčić[1], Dina Jović[2], Tomo Lucijanić[3], Branka Aukst Margetić[1,4]✉

[1] Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb
[2] Specijalistička ordinacija obiteljske medicine dr. sc. Jelena Ević, dr. med., specijalistica obiteljske medicine, Martićeva 63 A/IV, Zagreb
[3] Klinika za unutarnje bolesti, KB Dubrava, Zagreb
[4] Klinika za psihijatriju, KB Dubrava, Zagreb

Deskriptori
HIPOPITUITARIZAM – etiologija, psihologija;
METILPREDNIZOLON – neželjeni učinci;
TESTOSTERON – neželjeni učinci;
ADRENALNA ISUFICIJENCIJA – farmakoterapija, kemijski izazvana;
HIDROKORTIZON – terapijska uporaba;
PANIČNI POREMEĆAJ – etiologija;
ZLOUPORABA LIJEKA

SAŽETAK. Hipopituitarizam je stanje u kojem je prednji režanj hipofize insuficijentan te se posljedično javljaju deficijencije hormona koje ona proizvodi. Osobe s hipopituitarizmom koje ne uzimaju nadomjesnu terapiju mogu razviti adrenalnu krizu, životno ugrožavajuće stanje koje za neke pacijente može biti traumatično i izazvati abnormalan strah od smrti. Prikazujemo 37-godišnjeg pacijenta s hipopituitarizmom koji je posljedično razvio panični poremećaj s agorafobijom. Od 19. godine boluje od Hashimoto tireoiditisa. Zaposlen u hitnoj službi, godinama je radio po noći, a po danu pokušavao studirati. Zbog nezadovoljstva izgledom krenuo je u teretanu i uzimao anaboličke steroide. Preveliko opterećenje vježbanjem dovelo je do bolova u leđima liječenih injekcijama ketoprofena, metilprednizolona i diazepama. Budući da je zdravstveni radnik, nastavio je tijekom pet godina redovito sam sebi aplicirati injekcije metilprednizolona. Tijekom obrade novonastale erektilne disfunkcije utvrđen je manjak testosterona, hormona rasta i kortizola te je dijagnosticiran idiopatski panhipopituitarizam jer je zatajio samostalno uzimanje steroida. Zbog neredovitog uzimanja nadomjesne terapije razvio je adrenalnu krizu, nakon čega se javljaju panični napadaji, što ga je potaknulo da prizna prijašnju zloporabu. Od tada je u redovitom praćenju endokrinologa uz postupno snižavanje doze hidrokortizona i testosterona. Započet je farmakoterapijski i psihoterapijski tretman te je uveden vortioksetin postupno do doze 20 mg na dan uz alprazolam 1,5 mg na dan, te se psihičke smetnje u potpunosti povlače. Prati se poboljšanje općeg stanja. Hipopituitarizam može biti praćen i psihijatrijskim smetnjama, a ovaj slučaj ukazuje na značaj uzimanja psihoaktivnih tvari kao uzroka hipopituitarizma kod idiopatskih slučajeva.

Descriptors
HYPOPITUITARISM – etiology, psychology;
METHYLPREDNISOLONE – adverse effects;
TESTOSTERONE – adverse effects;
ADRENAL INSUFFICIENCY – chemically induced, drug therapy;
HYDROCORTISONE – therapeutic use;
PANIC DISORDER – etiology;
DRUG MISUSE

SUMMARY. Hypopituitarism is a condition in which the anterior pituitary lobe is insufficient, leading to hormone deficiencies. Individuals with hypopituitarism who do not receive replacement therapy may experience an adrenal crisis, a life-threatening condition that can be traumatic for some patients and trigger panic and abnormal fear of death. We present a 37-year-old male patient who developed hypopituitarism and consequently panic attacks and agoraphobia. He was diagnosed with Hashimoto's thyroiditis at the age of 19. The patient has worked night shifts in the emergency department while attempting to attend the university during the day. Dissatisfied with his appearance, he started weight training and using testosterone. Excessive exercise caused back pain, treated with injections of ketoprofen, methylprednisolone and diazepam. Employed in the emergency department, he began self-administering methylprednisolone injections. During the work-up for erectile dysfunction, he was found to have deficiencies in testosterone, growth hormone, and cortisol. Since he concealed his steroid use, idiopathic panhypopituitarism was diagnosed. Irregular adherence to therapy led to an adrenal crisis. This triggered several panic attacks, which prompted him to admit previous abuse. He is now under regular endocrinological follow-up with gradual dose reduction of hydrocortisone and testosterone. Psychiatric treatment, including pharmacotherapy and psychotherapy was started, vortioxetine up to 20 mg/day and alprazolam up to 1.5 mg/day were prescribed, and remission of psychiatric symptoms was achieved. His overall condition is improving. Hypopituitarism can be followed by psychiatric issues, and psychiatric problems can be associated with the abuse of psychoactive substances, which should be considered in idiopathic cases.

Hipopituitarizam je stanje koje se očituje manjkom jednog ili više hormona hipofize.[1,2] Pojam panhipopituitarizam često se rabi za manjak svih hormona adenohipofize (hormon rasta [GH], adrenokortikotropni hormon [ACTH], gonadotropini [folikul-stimulirajući hormon (FSH)] i luteinizirajući hormon [LH]) te tireotropnog hormona (TSH), uz očuvanu funkciju neurohipofize.[1] Simptomi su uglavnom nespecifični i razvi-

Rad je napravljen na Klinici za psihijatriju KB Dubrava.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Branka Aukst Margetić, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-7830-224X
Klinika za psihijatriju KB Dubrava, Av. Gojka Šuška 6, Zagreb,
e-pošta: brankaaukstmargetic@gmail.com

Primljeno 1. rujna 2025., prihvaćeno 29. prosinca 2025.

jaju se tijekom vremena prije postavljanja dijagnoze, a povezani su uz endokrinopatije koje su nastale zbog nedostatka hormona.[1] Najčešći uzroci su adenom hipofize ili tumori koji pritišću hipotalamus ili hipofizu.[3] Hipopituitarizam također može biti uzrokovan lijekovima poput glukokortikoida u velikim dozama, opijata, androgena i hormona štitnjače.[3] U nemogućnosti uklanjanja uzroka, liječenje se temelji na nadomjesnoj terapiji hormonima koji nedostaju.[1,3,4] Adrenalna kriza je akutno stanje opasno po život do kojega dolazi zbog insuficijencije nadbubrežnih žlijezdi. Jedan od mogućih uzroka jest neuzimanje kronične nadomjesne terapije glukokortikoidima.[5]

Visoke doze glukokortikoida mogu biti propisane zbog niza razloga, no mogu biti i rezultat samomedikacije zbog potencijala da izazovu ovisnost. Psihološka ovisnost rezultat je ugode koju osoba osjeća nakon uzimanja nekog sredstva; prema tome, ako je uzimanje glukokortikoida povezano s ugodom, može biti povezano s ovisnošću. Zdravstveni djelatnici nalaze se pod povećanim rizikom zlouporabe lijekova općenito jer su im dostupniji nego općoj populaciji te zbog stava okoline da je poželjno pokušati brzo riješiti i emocionalne i fizičke probleme uz pomoć lijekova. Zlouporaba supstanci zdravstvenih djelatnika često je povezana s podležećim emocionalnim poteškoćama, ovisnošću o alkoholu i/ili drogama, emocionalnim i/ili fizičkim zlostavljanjem, što može rezultirati niskim samopouzdanjem, pretjeranom željom za postignućem i prekomjernim radom.[6]

Prikazujemo pacijenta koji je zdravstveni radnik, u kojega se zbog dugogodišnje zlouporabe anaboličkih steroida te glukokortikoida pojavio hipopituitarizam, a u tijeku bolesti razvijaju se i psihičke smetnje u smislu paničnog poremećaja kompliciranog agorafobijom, što je značajno otežalo i somatsko liječenje.

Prikaz bolesnika

Pacijent je tridesetsedmogodišnji zdravstveni radnik. Navodi da je unutar obitelji uvijek osjećao pritisak da mora uspjeti u životu. Uz rad je studirao najprije jedan te potom drugi studij, bavio se s više sportova, spavajući vrlo malo jer bi noću radio, a danju pohađao nastavu. U dobi od 19 godina dijagnosticiran mu je Hashimotov tireoiditis koji je liječen levotiroksinom (najprije započeto s 25 µg/dan, a sada naizmjence 150/125 µg/dan) i koji redovito kontrolira. Zbog nezadovoljstva izgledom pacijent započinje redovito vježbati u teretani, no u želji da što brže napreduje u tjelesnoj masi u dobi od 30 godina započinje s uzimanjem anaboličkih steroida da bi postigao bolji fizički izgled i rezultate u teretani (uzima testosteron enanhat 250 mg otprilike svakih 14 dana, a dozu procjenjuje po vlastitom nahođenju, i u povremenim razgovorima s trenerima i vježbačima u teretani). Tada se javljaju i pojačani simptomi anksioznosti: razdražljivost, promjene raspoloženja te povremena napetost do razine agitacije. S vremenom je opterećenje vježbanjem dovelo do bolova u leđima za koje je ustanovljeno da su rezultat protruzije lumbalnoga intervertebralnog diska. Za bolove u leđima obiteljski liječnik je primijenio injekcije ketoprofena, metilprednizolona i diazepama koji je pacijent primio nekoliko puta u ciklusima od deset dana. Primijetio je da se osjeća značajno bolje te da osim prestanka bolova ima više energije, volje i motivacije. Počeo si je samoinicijativno aplicirati injekcije metilprednizolona: na početku otprilike jedanput mjesečno, a kasnije 125 mg metilprednizolona parenteralno dnevno.

U dobi od 31 godine zbog smetnji vezanih uz erektilnu disfunkciju u smislu slabije erekcije unatrag dvije do tri godine te odsutnosti erekcije unatrag šest mjeseci javlja se u obradu u veljači 2018. godine. Laboratorijski nalazi ukazuju na snižene vrijednosti hormona: testosteron (TEST) 6,5 nmol/L; LH 4,1 IU/l; FSH 12,0 IU/L; prolaktin (PRL) 104 mIU/L. Vrijednost TSH bila je tada 3,62 mU/L, a spermiogram ukazuje na oligoastenozospermiju. Ostali nalazi kompletne i diferencijalne krvne slike, serumskog željeza te antigena specifičnog za prostatu bili su uredni, a feritin blaže povišen: 450 µgr/l. Učinjen je pregled endokrinologa u Kliničkome bolničkom centru Zagreb, postavljena dijagnoza hipogonadotropnog hipogonadizma, a u terapiju uveden testosteron gel 50 mg ujutro. Kod ovog i svih naknadnih pregleda do 2024. godine pacijent nije priznavao liječnicima zloporabu androgena i metilprednizolona, ali nakon pregleda prestaje sa zloporabom testosterona. Nakon dva mjeseca na kontroli uz primjenu testosteronskog gela iznosi da se osjeća bolje prva dva sata nakon primjene, a potom je i dalje umoran. Učinjeni su dodatni nalazi: LH = 0,2 lU/L, FSH = 0,9 lU/L te dinamički testovi: kortizol (KORT) 0` = 436 nmol/L, KORT 30` = 568 nmol/L, KORT 60` = 549 nmol/L, TEST 0’ = 11,2 nmol/L, TEST 60’ = 17,3 nmol/L, TEST uk 300 min = 7,5 nmol/L, TSH 1,4 mU/L. Učinjena je i magnetna rezonancija (MR) mozga koja je bila uredna. Terapija je korigirana na testosteron gel 2 x 25 mg/dn, a nakon tri mjeseca zamijenjena je testosteronom (testosteron undekanoat) koji uzima parenteralno (1 g svakih 12 tjedana) i koji se aplicira kod liječnika opće medicine.

Erektilna disfunkcija perzistira. Pacijent navodi da svoje stanje nije povezivao s zloporabom metilprednizolona te je nastavio s njegovom aplikacijom jer je i dalje trenirao i imao bolove u leđima. Na kontrolne preglede prestaje odlaziti, a testosteron dobiva parenteralno kod liječnika opće medicine. Tijekom nekoliko mjeseci opće stanje mu se pogoršalo, teško je podnosio napore, gubio na težini jer nije imao apetita, imao je bolove u mišićima i zglobovima te edeme ekstremiteta. Ponovno se javlja na pregled krajem 2023. godine

na KBC Rebro. U nalazu od 10. studenoga 2023. navodi se „dojam Cushingoidnog izgleda“ pacijenta. U tada učinjenoj učinjenoj obradi izdvaja se: Synacthen®-test: KORT 50-119-100 nmol/L TEST uk. 21,7 nmol/L, IGF-1 17,9 nmol/L, KORT 48 nmol/L, TSH = 3,08 mU/L, FT4 = 10,04 pmol/L, glukagonski test za hormon rasta (HR): 0,42-1,04-0,28-0,36-0,16 µg/L. Učinjena je ponovni MR mozga i hipofize 10/2023. bez patologije hipofize. Propisan je dalje testosteron undekanoat 1 x 1000 mg parenteralno svakih deset, potom svakih dvanaest tjedana, hidrokortizon 15 mg/dan. Hormon rasta u dozi 0,2 mg/dan s.c. uključuje se u terapiju od veljače do srpnja 2024. godine.

Kao posljedicu dugotrajnog uzimanja glukokortikoida i testosterona pacijent je 2023. razvio arterijsku hipertenziju (do 230/160 mmHg) te je u terapiju uveden perindopril/amlodipin 4/5 ujutro uz amlodipin 5 mg navečer. Naknadno je u terapiju uveden i nebivolol 5 mg/dan. No, vrijednosti tlaka su unatoč uzimanju terapije povišene. U dva navrata imao je adrenalne krize, oba puta zbog samoinicijativnog prestanka uzimanja propisane terapije hidrokortizonom jer se želio, kako navodi, skinuti s kortikosteroida. Prvi put je hospitaliziran u lipnju 2024. u KBC-u Zagreb, a drugi put u srpnju 2024. u KB Dubrava. Tijekom zadnje hospitalizacije ukinuta je terapija hormonom rasta. Otpušten je s liječenja s terapijom: levotiroksin 125 µgr/dn, hidrokortizon 15 mg ujutro te 5 mg popodne, testosteron undekanoat 1 g svakih 16 tjedana, perindopril 4 mg/dan i alprazolam 2 x 0,25 mg.

Nakon hospitalizacije tijekom snimanja MR-a javlja se prvi panični napadaj. S ponavljanjem napadaja javlja se kontinuirani strah od ponovnog napadaja, kao i strah od smrti. Ovo ga navodi da prizna raniju zloporabu kortikosteroida i testosterona i počne redovito uzimati propisanu terapiju. Od tada je u redovitoj kontroli endokrinologa uz postupno snižavanje doze hidrokortizona, a testosteron undekanoat se zamjenjuje testosteron gelom 100 mg/dan, čija doza se također postupno smanjuje. Pacijent razvija intenzivan strah da bi mogao ponovno dobiti adrenalnu krizu te potpuno prestaje izlaziti iz kuće. Pohađa vrlo često hitnu službu, vezano uz strah od smrti koji potenciraju panični napadaji. Uspijeva nabaviti terapijskog psa, no ni to ne pomaže pri izlascima iz kuće. Vrlo je zabrinut za svoje zdravlje, iznosi strah od smrti, bezvoljan je za bilo kakve aktivnosti i sniženog raspoloženja. Tijekom bolničkog liječenja u srpnju 2024. pacijent je pregledan konzilijarno od strane psihijatra, započeta je psihoterapija na odjelu i preporučeno liječenje putem psihoterapijske dnevne bolnice. Pacijent odbija uvođenje psihofarmaka vezano uz, kako navodi, strahove od lijekova. Započeto liječenje u dnevnoj bolnici KB Vrapče prekinuto je uslijed hitne hospitalizacije koja je uslijedila nakon adrenalne krize. Stoga se po otpustu s odjela endokrinologije upućuje na liječenje u dnevnu bolnicu za psihotraumu u KB Dubrava. Svakodnevno pohađa grupnu psihoterapiju u dnevnoj bolnici uz angažman članova obitelji koji ga dovode i odvode s grupe. Pristaje na uvođenje terapije vortioksetinom od 5 mg koji se postupno titrira do 20 mg/dan, te alprazolam 3 x 0,5 mg/dan. Nakon oko tri tjedna dolazi do postupne redukcije anksioznosti, koja više ne doseže razinu panike. U sljedećim mjesecima boravka u dnevnoj bolnici pacijent postupno stječe uvid u mehanizme koji su doveli do somatskih i psihijatrijskih smetnji, uspijeva smanjiti te potom potpuno isključiti alprazolam. Nakon oko tri mjeseca počinje sam dolaziti na grupnu psihoterapiju u pratnji terapijskog psa. Potom počinje i sam voziti automobil. Pacijent obavlja pretrage vezane uz hipopituitarizam koje se odvijaju uz dnevnu bolnicu bez značajnog porasta anksioznosti, a posjeti hitnoj službi potpuno prestaju. Doza hidrokortizona se vrlo postupno titrira i smanjuje, normalizira se tlak i isključuju antihipertenzivi. Zadnji nalazi hormona: Synacthen®-test (rujan 2025.): KORT 00’ 242 nmol/L, KORT 30’ 413 nmol/l, KORT 60’ 462nmol/L, TSH 0,01 mU/L, fT-4 12,46 pmol/L, fT-3 5,79 pmol/L, KORT 8h 486 nmol/L, LH < 0,20 lU/L, FSH < 0,20 lU/L, TEST uk. 13,89 nmol/L, globulin koji veže spolne hormone (SHBG) 27,2 nmol/L, f TEST 296 pmol/L, ACTH 7,3 pmol/L te ostali biokemijski nalazi: uredne kompletne krvne slike, kreatinin 98 µmol/L, urati 378 µmol/L, ukupni proteini 73 g/L, serumski albumin 48 g/L, urednog hepatograma i lipidograma kao i elektrolita, željezo 34,0 µmol/L, nezasićeni kapacitet vezanja željeza 21,0 µmol/L, ukupni kapacitet vezanja željeza 55,0 µmol/L, feritin 99 µg/L. Terapija kortikosteroidom, nakon vrlo postupnog snižavanja, u potpunosti se isključuje. Kontrolni MR mozga uredan. I dalje uzima testosteron gel naizmjence 50 i 100 mg/dan. Postupno dolazi do potpunog somatskog i psihijatrijskog oporavka te se pacijent vraća na posao, gdje već više mjeseci dobro funkcionira.

Rasprava

Slučaj prikazanog bolesnika pokazuje kako pretjerani pritisak i želja za uspjehom, uz stresno radno okruženje, mogu dovesti do zloupotrebe lijekova koji su zaposlenicima u zdravstvenom sustavu lakše dostupni, što može dovesti do vrlo ozbiljnih posljedica za zdravlje. Dok je zloupotreba anaboličkih steroida često opisivana u literaturi, zloupotreba glukokortikoida rjeđe se opisuje, što čini ovaj slučaj specifičnim. Pacijent povezuje zloporabu testosterona s erektilnom disfunkcijom, no nije bio svjestan, kako navodi, povezanosti uzimanja glukokortikoida koji mu donosi ugodu u smislu porasta energije, motivacije i analgezije s mogućim posljedicama po zdravlje. Opisano je da izloženost visokim dozama glukokortikoida dovodi do porasta dopamina, no dugoročno i do pojačane senzitizacije dopaminskih receptora koji su uključeni u su-

stav nagrade, što vodi u ponašanje povezano s potrebom daljnjeg poticanja uzimanja glukokortikoida da bi se podigla razina dopamina, odnosno razvoja ovisnosti.[7]

Kod ovog pacijenta hipopituitarizam je vjerojatno nastao zbog dugotrajne zlouporabe kombinacije glukokortikoida i anaboličkih steroida, iako je u literaturi opisana i mogućnost nastanka ijatrogenog hipopituitarizma samo zbog dugotrajne primjene glukokortikoida,[4] ali i mogućega istovremenog autoimunog hipofizitisa. Radiološkom obradom kod bolesnika je isključeno postojanje tumora hipofize.

Klinička prezentacija hipopituitarizma ovisi o brzini nastanka, uzroku i broju zahvaćenih hipofiznih osi. Dijagnosticira se mjerenjem koncentracija hormona u serumu, a dodatno potvrđuje stimulacijskim testovima.[3] Potrebno je učiniti i MR mozga kako bi se otkrile eventualne strukturne abnormalnosti.[2] Vjerojatnije je reverzibilan ako se radi o funkcionalnom hipopituitarizmu uzrokovanom na primjer lijekovima koji negativnom povratnom spregom suprimiraju proizvodnju hormona hipofize. Egzogena terapija glukokortikoidima tako potiskuje os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HPA). Osim što suprimiraju lučenje ACTH, glukokortikoidi u visokim dozama djeluju supresivno i na ostale hormone: GH, TSH, FSH, LH te prolaktin i vazopresin.[3,8]

Disfunkcija osi HPA povezana je s većim rizikom obolijevanja od psihijatrijskih poremećaja poput depresije, anksioznosti i psihotičnih stanja.[9] Hipotalamički kortikotropin-oslobađajući hormon (CRH), koji je u stanju hiperkortizolizma suprimiran, nužan je za funkcioniranje mezolimbičkoga dopaminergičkog sustava pa njegov manjak pogoduje razvoju anksioznosti i depresije.[10] Hipopituitarizam je povezan s pojačanom percepcijom stresa, kognitivnom disfunkcijom i poremećajem spavanja. Naime, receptori za hormone hipofize nalaze se u velikom broju u dijelovima središnjega živčanog sustava povezanima s pamćenjem i ponašanjem.[11] Hormonska nadoknada samo djelomično obnavlja neurokognitivne funkcije i poboljšava poremećaje spavanja,[11,12] a hormonski pripravci ne oponašaju u potpunosti fiziološke obrasce lučenja hormona.[11]

Adrenalna insuficijencija može biti primarna, sekundarna i tercijarna.[13–15] Primarna je uzrokovana insuficijencijom nadbubrežne žlijezde, sekundarna nedostatkom stimulacije ACTH, dok je tercijarna posljedica supresije lučenja ACTH egzogenim glukokortikoidima te je relativno česta.[13,16]ACTH je trofički faktor za kortikalne stanice nadbubrežne žlijezde pa u slučaju njegovog dugotrajnog nedostatka može doći do atrofije nadbubrežnih žlijezdi.[15,17–19] Zbog toga osoba neće biti u stanju proizvesti dovoljno kortizola u odgovoru na fiziološki stresni događaj.[20] Liječenje tercijarne adrenalne insuficijencije uzrokovane glukokortikoidima zahtjevno je, jer je potrebno postići dovoljnu nadoknadu hormona uz istovremeno balansiranje nepoželjnih kardiometaboličkih učinaka njihove prekomjerne primjene te poticanje oporavka osi HPA.[15]

Tercijarna adrenalna insuficijencija potencijalno je reverzibilna, a oporavak osi HPA, koji može nastupiti najranije četiri tjedna nakon prekida terapije,[21] a može trajati i godinama, ovisi o razini i trajanju izloženosti povećanim dozama glukokortikoida te zahtijeva periodično provjeravanje funkcije osi HPA.[15] Važno je redovito pratiti znakove potencijalne pretjerane nadoknade glukokortikoida poput povećanog debljanja, hipertenzije i pojačanog apetita[15,22] te po potrebi treba započeti liječenje antihipertenzivima i hipolipemicima.[1] S druge strane, nedovoljna nadoknada glukokortikoida dovodi do umora, mučnine i gubitka tjelesne mase, a njen nedostatak može brzo dovesti do ozbiljnih posljedica, uključujući akutnu psihozu, hemodinamsku nestabilnost odnosno adrenalnu krizu i smrt.[11,15] Insuficijencija nadbubrežne žlijezde povećava rizik od srčanih i cerebrovaskularnih bolesti, zatajenja disanja, infekcija i adrenalne krize, a svaki od tih čimbenika doprinosi povećanom morbiditetu.[3] Adrenalna kriza je po život opasno hitno stanje koje se mora odmah početi liječiti parenteralnom primjenom hidrokortizona uz ostale potporne mjere.[14,23,24] Pacijenti se javljaju u izrazito narušenom općem stanju uz hipotenziju, mučninu, povraćanje i povišenu temperaturu.[24] Pacijenti koji uzimaju 15 mg i više hidrokortizona dnevno dulje od četiri tjedna izloženi su riziku da u uvjetima fiziološkog stresa razviju adrenalnu krizu.[14,15] Glavni precipitirajući čimbenici jesu infekcije, emocionalni stresori, kirurški zahvati, naglo ukidanje ili smanjenje doze glukokortikoida, infarkt hipofize ili kirurško izlječenje endogenoga Cushingovog sindroma.[23] Stoga, pacijente treba educirati o povećanju doze glukokortikoida u stresnim situacijama te ih naučiti kako si primijeniti lijek parenteralno u nuždi.[14,15,24,25] Multicentrična studija koja je proučavala pacijente sa svim oblicima adrenalne insuficijencije pokazala je da je više od trećine pacijenata s tercijarnom adrenalnom insuficijencijom doživjelo adrenalnu krizu barem jednom nakon dijagnoze.[26,27]

Opisuje se i sindrom ustezanja od glukokortikoida koji se javlja nakon dugotrajnog izlaganja visokim razinama glukokortikoida, bilo endogenih nakon liječenja Cushingove bolesti, bilo egzogenih nakon smanjenja ili ukidanja terapije glukokortikoidima, što je češće.[10,28] Simptomi mogu biti umor, mialgija, opća slabost i anoreksija te se mogu preklapati sa simptomima adrenalne insuficijencije,[10,29] dok se razdražljivost, promjene raspoloženja, depresija, anksioznost, panični napadaji, a u nekim slučajevima i psihotične epizode više vežu uz sindrom ustezanja.[10] Ne postoje čvrsti dokazi o optimalnim strategijama smanjivanja doze glukokortikoida, ali preporučuje se individualizirani pristup postupnom smanjenju doze uzimajući u obzir

simptome sindroma ustezanja, rizik od dugotrajne izloženosti visokim dozama glukokortikoida i poticanje oporavka osi HPA.[10,15,30]

Anabolički steroidi često se zloupotrebljavaju u viskom dozama zbog svojstva povećanja mišićne mase i snage, pogotovo u populaciji korisnika teretana koji nisu profesionalni sportaši.[31,32] Proizvodnju testosterona u testisu regulira os hipotalamus-hipofiza-gonade, u sklopu koje testosteron i estradiol djeluju negativnom povratnom spregom na hipotalamus i hipofizu te potiskuju vlastitu sintezu.[31] Istim principom djeluju i egzogeni anabolički steroidi te nastaje hipogonadizam.[3,8,31] Razina testosterona u testisima veća je 50 do 100 puta nego u cirkulaciji, a egzogena primjena anaboličkih steroida snažno ju potiskuje, što dovodi do atrofije sjemenih kanalića, smanjenja broja spermija za 73% i ponekad nepovratnih promjena u spermatogenezi i neplodnosti.[31,32] Zloporaba anaboličkih steroida smatra se najčešćim uzrokom hipogonadizma u mlađih muškaraca.[33] Osim toga, upotreba anaboličkih steroida povezana je s različitim nuspojavama poput akni, hipertenzije, hepatotoksičnosti, dislipidemije, nedostatka testosterona, erektilne disfunkcije, smanjenja libida, ginekomastije i kardiomiopatije.[31,32] Erektilna disfunkcija može se javiti i u sklopu izoliranoga hipogonadotropnog hipogonadizma, Cushingove bolesti, akromegalije i hipopituitarizma.[34] Ljudi koji koriste anaboličke steroide radi povećanja mišićne mase često imaju i ranije neuropsihijatrijske probleme, a nakon primjene suprafizioloških doza opisane su smetnje u kontroli impulsa, anksioznost, manija, razdražljivost, agresivnost i psihotični simptomi.[32] U našeg je pacijenta dulje vrijeme bila prisutna razdražljivost, anksioznost i nesanica zbog zloporabe na koju se po prestanku nadovezala anksioznost vezana uz posljedice zloporabe (što se odnosi prije svega na smrt od adrenalne krize) koja je i nagnala pacijetna da prevlada stid i prizna raniju zloporabu. Osobe koje zlouporabljuju anabolike sklone su zloporabi i drugih psihoaktivnih tvari.[35,36] Suprafiziološke doze anaboličkih steroida imaju i neurotoksični učinak, što može dovesti do kognitivnih oštećenja.[32]

Zloporaba anaboličkih steroida počinje obično u mladosti, oko 22 – 24 godine. Problem zloporabe i ovisnosti nije dobro prepoznat jer je fokus javnosti na profesionalnim sportašima, a većina ovisnika to nisu. Većina njih također ne otkriva svoju zloporabu/ovisnost svojim liječnicima, što je bio slučaj i kod našeg pacijenta.[35] Osim toga, većina pripravaka nabavlja se ilegalno po teretanama i njihova kvaliteta može biti upitna. Stoga i nisu dovoljno poznate sve posljedice zloporabe anabolika. Ove osobe relativno rijetko traže pomoć, a neka istraživanja ukazuju na to da je motivacija za prestanak zloporabe među onima koji koriste anaboličke steroide najčešće vezana uz psihičke poteškoće.[37] Premda je povezanost zlouporabe anaboličkih steroida kao i kortikosteroidne terapije sa psihijatrijskim poremećajima relativno slabo istraženo područje, dosadašnji radovi sugeriraju da je tijek psihičkih smetnji izazvanih na ovaj način dvojak. One se mogu spontano povući s korekcijom somatskih simptoma, no često zaostaju i potrebno je liječenje koje obuhvaća farmakoterapijsko i psihoterapijsko liječenje.[38] Multicentrična studija pokazala je da je kognitivno-bihevioralna terapija uspješna u smanjenju razine zdravstvene anksioznosti kod pacijenata s različitim dijagnozama,[39] a prikazan je i slučaj gdje je smanjen broj hospitalizacija i simptoma zdravstvene anksioznosti kod bolesnika s adrenalnom insuficijencijom.[40]

Ovaj slučaj skreće pažnju i na problem zlouporabe i ovisnosti o lijekovima u zdravstvenih radnika. Zbog promijenjenoga cirkadijanog ritma i izloženosti stresu te lakše dostupnosti lijekova zdravstveni radnici su pod povećanim rizikom zloporabe lijekova u svrhu otklanjanja umora ili izazivanja ugode. Također, znaci ovisnosti kao razdražljivost, poteškoće u funkcioniranju, nekonzistentnost u ponašanju te izostanci s posla mogu u stresnom okruženju medicinskih ustanova proći neprimijećeno. U slučajevima nejasne etiologije hipopituitarizma i zlouporaba lijekova treba biti uzeta u obzir.

Zaključak

Kroz ovaj prikaz slučaja prelama se sva kompleksnost veze tjelesnog i psihičkog. Psihičke poteškoće obično dovode do zlouporabe lijekova, što je izazvalo jatrogeni hipopituitarizam koji opet ima svoje psihičke posljedice i otežava liječenje. U zdravstvenih radnika opasnost od zlouporabe lijekova još je više prisutna, a suradnja psihijatara i endokrinologa u liječenju ovako kompleksnih slučajeva jest nužna.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: JJ, BAM

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: JJ, TL, BAM

Pisanje prve verzije rada: JJ, DJ

Kritička revizija: JJ, DJ, TL, BAM

LITERATURA

1. *Toogood AA, Stewart PM.* Hypopituitarism: Clinical Features, Diagnosis, and Management. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008;37:235–61.
2. *Yeliosof O, Gangat M.* Diagnosis and management of hypopituitarism. Curr Opin Pediatr. 2019;31:531–6.

3. *Fleseriu M, Christ-Crain M, Langlois F, Gadelha M, Melmed S.* Hypopituitarism. Lancet. 2024;403:2632–48.
4. *Boguszewski CL, Neggers S.* Progress, challenges and perspectives in the management of hypopituitarism. Rev Endocr Metab Disord. 2024;25:453–5.
5. *Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M.* Adrenal crisis: prevention and management in adult patients. Ther Adv Endocrinol Metab. 2019;10:2042018819848218.
6. *Dunn D.* Substance abuse among nurses – defining the issue. Assoc Oper Room Nurs J. 2005;82:573–82, 585–8, 592–6; quiz 599–602.
7. *Bianco C.* Addiction: Research and Implications. InSight: Rivier Acad J. 2017;13(1).
8. *Fleseriu M.* Drugs and Pituitary Function. U: The Pituitary [Internet]. Dostupno na: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012804169700012X. London: Elsevier; 2017, str. 383–96. [Pristupljeno 22. travnja 2025.].
9. *James KA, Stromin JI, Steenkamp N, Combrinck MI.* Understanding the relationships between physiological and psychosocial stress, cortisol and cognition. Front Endocrinol. 2023; 14:1085950.
10. *Theiler-Schwetz V, Prete A.* Glucocorticoid withdrawal syndrome: what to expect and how to manage. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2023;30:167.
11. *Imran SA, Wilkinson M.* Cognition and psychological wellbeing in hypopituitary patients. Rev Endocr Metab Disord. 2024;25:505–12.
12. *Broersen LHA, Andela CD, Dekkers OM, Pereira AM, Biermasz NR.* Improvement but No Normalization of Quality of Life and Cognitive Functioning After Treatment of Cushing Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104:5325–37.
13. *Martin-Grace J, Dineen R, Sherlock M, Thompson CJ.* Adrenal insufficiency: Physiology, clinical presentation and diagnostic challenges. Clin Chim Acta. 2020;505:78–91.
14. *Lewis A, Thant AA, Aslam A, Aung PPM, Azmi S.* Diagnosis and management of adrenal insufficiency. Clin Med Lond Engl. 2023;23:115–8.
15. *Martin-Grace J, Tomkins M, O'Reilly MW, Sherlock M.* Iatrogenic adrenal insufficiency in adults. Nat Rev Endocrinol. 2024;20:209–27.
16. *Broersen LHA, Pereira AM, Jørgensen JOL, Dekkers OM.* Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100: 2171–80.
17. *Arlt W, Allolio B.* Adrenal insufficiency. Lancet. 2003;361: 1881–93.
18. *Raff H, Sharma ST, Nieman LK.* Physiological basis for the etiology, diagnosis, and treatment of adrenal disorders: Cushing's syndrome, adrenal insufficiency, and congenital adrenal hyperplasia. Compr Physiol. 2014;4:739–69.
19. *Crowley RK, Argese N, Tomlinson JW, Stewart PM.* Central Hypoadrenalism. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:4027–36.
20. *Woods CP, Argese N, Chapman M, Boot C, Webster R, Dabhi V, i sur.* Adrenal suppression in patients taking inhaled glucocorticoids is highly prevalent and management can be guided by morning cortisol. Eur J Endocrinol. 2015;173:633–42.
21. *Younes AK, Younes NK.* Recovery of steroid induced adrenal insufficiency. Transl Pediatr. 2017;6:269–73.
22. *Mazziotti G, Formenti AM, Frara S, Roca E, Mortini P, Berruti A, i sur.* Management of endocrine disease: Risk of overtreatment in patients with adrenal insufficiency: current and emerging aspects. Eur J Endocrinol. 2017;177:R231–48.
23. *Martel-Duguech L, Poirier J, Bourdeau I, Lacroix A.* Diagnosis and management of secondary adrenal crisis. Rev Endocr Metab Disord. 2024;25:619–37.
24. *Allolio B.* Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis. Eur J Endocrinol. 2015;172:R115–124.
25. *Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, i sur.* Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:364–89.
26. *Li D, Brand S, Hamidi O, Westfall AA, Suresh M, Else T, i sur.* Quality of Life and its Determinants in Patients With Adrenal Insufficiency: A Survey Study at 3 Centers in the United States. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107:e2851–61.
27. *Li D, Genere N, Behnken E, Xhikola M, Abbondanza T, Vaidya A, i sur.* Determinants of Self-reported Health Outcomes in Adrenal Insufficiency: A Multisite Survey Study. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106:e1408–19.
28. *He X, Findling JW, Auchus RJ.* Glucocorticoid Withdrawal Syndrome following treatment of endogenous Cushing Syndrome. Pituitary. 2022;25:393–403.
29. *Laugesen K, Broersen LHA, Hansen SB, Dekkers OM, Sørensen HT, Jorgensen JOL.* Management of endocrine disease: Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency: replace while we wait for evidence? Eur J Endocrinol. 2021;184:R111–22.
30. *Prete A, Bancos I.* Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. Brit Med J. 2021;374:n1380.
31. *Bond P, Smit DL, de Ronde W.* Anabolic-androgenic steroids: How do they work and what are the risks? Front Endocrinol. 2022;13:1059473.
32. *García-Arnés JA, García-Casares N.* Doping and sports endocrinology: anabolic-androgenic steroids. Rev Clin Esp. 2022; 222:612–20.
33. *Whitaker DL, Geyer-Kim G, Kim ED.* Anabolic steroid misuse and male infertility: management and strategies to improve patient awareness. Expert Rev Endocrinol Metab. 2021;16 (3):109–22.
34. *Salvio G, Martino M, Giancola G, Arnaldi G, Balercia G.* Hypothalamic-Pituitary Diseases and Erectile Dysfunction. J Clin Med. 2021;10:2551.
35. *Pope HG, Kanayama G, Ionescu-Pioggia M, Hudson JI.* Anabolic steroid users' attitudes towards physicians. Addiction. 2004;99(9):1189–94.
36. *Sagoe D, McVeigh J, Bjornebekk A, Essilfie M-S, Andreassen CS, Pallesen S.* Polypharmacy among anabolic-androgenic steroid users: a descriptive metasynthesis. Subst Abuse Treat Prev Policy. 2015;10:12.
37. *Havnes IA, Jørstad ML, Wisløff C.* Anabolic-androgenic steroid users receiving health-related information; health problems, motivations to quit and treatment desires. Subst Abuse Treat Prev Policy. 2019;16:20.
38. *Iverach L, Menzies RG, Menzies RE.* Death anxiety and its role in psychopathology: reviewing the status of a transdiagnostic construct. Clin Psychol Rev. 2014;34:580–93.
39. *Tyrer P, Cooper S, Salkovskis P, Tyrer H, Crawford M, Byford S i sur.* Clinical and cost-effectiveness of cognitive behaviour therapy for health anxiety in medical patients: a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2014;383:219–25.
40. *Daniels J, Sheils E.* A Complex Interplay. Cognitive Behavioural Therapy for Severe Health Anxiety in Addison's Disease to Reduce Emergency Department Admissions. Behav Cogn Psychother. 2017;45:419–26.

Liječ Vjesn 2026;148:29–37
https://doi.org/10.26800/LV-148-1-2-5

Lijekovi i metode | Drugs and procedures

Kontroverze u osteoporozi – liječimo li koštanu gustoću ili sprječavamo prijelome?

Controversies in osteoporosis – are we treating bone density or preventing fractures?

Ivana Kraljević[1,2], Anela Novak[3,4]

[1] Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb
[2] Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb
[3] Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Split
[4] Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Split

Deskriptori
OSTEOPOROZA – dijagnoza, slikovna dijagnostika, liječenje; PRIJELOMI ZBOG OSTEOPOROZE – etiologija, prevencija; GUSTOĆA KOSTI; DENZITOMETRIJA; PROCJENA RIZIKA – metode; SLUČAJNI PADOVI – prevencija; ANTIRESORPTIVNI LIJEKOVI – terapijska uporaba; BISFOSFONATI – terapijska uporaba; VITAMIN D; KALCIJ; TJELESNA AKTIVNOST

SAŽETAK. Osteoporoza je značajan javnozdravstveni problem povezan s povećanim rizikom od prijeloma, osobito u starijoj populaciji. Dosadašnje strategije prevencije prijeloma temeljile su se na pretpostavci da je denzitometrijski utvrđena niska mineralna gustoća kosti (BMD) koja zadovoljava kriterije Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) za postavljanje dijagnoze osteoporoze glavni uzrok prijeloma, te se primarno farmakoterapijom koja dovodi do porasta BMD-a nastojalo smanjiti rizik od prijeloma. Takav pristup preusmjerava fokus s ukupnog rizika prijeloma na samu mineralnu gustoću kosti, zanemarujući druge ključne čimbenike koji određuju čvrstoću i otpornost kosti. Procjena rizika prijeloma stoga zahtijeva širi pristup koji uključuje ne samo BMD, nego i kvalitetu kosti, FRAX alat, trabekularni indeks kosti (TBS), sklonost padovima i povijest prijeloma. Prevencija prijeloma obuhvaća ne samo farmakološke mjere, već i optimizaciju prehrane, adekvatan unos kalcija, vitamina D i proteina, te redovitu tjelesnu aktivnost i smanjenje rizika od padova. Antiresorptivni lijekovi (bisfosfonati, denosumab) i anabolički lijekovi (teriparatid) učinkoviti su, ali njihova dugotrajna primjena zahtijeva pažljivu reevaluaciju zbog mogućih nuspojava. Koncept depreskripcije, osobito kod starijih i nepokretnih osoba, naglašava racionalnu i individualiziranu terapiju. Cilj liječenja osteoporoze nije samo povećanje BMD-a, već smanjenje ukupnog rizika prijeloma kroz integrirani pristup koji uključuje procjenu rizika, prevenciju padova i prilagođeno farmakološko liječenje.

Descriptors
OSTEOPOROSIS – diagnostic imaging, diagnosis, therapy; OSTEOPOROTIC FRACTURES – etiology, prevention and control; BONE DENSITY; DENSITOMETRY; RISK ASSESSMENT – methods; ACCIDENTAL FALLS – prevention and control; BONE DENSITY CONSERVATION AGENTS – therapeutic use; DIPHOSPHONATES – therapeutic use; VITAMIN D; CALCIUM, DIETARY; EXERCISE

SUMMARY. Osteoporosis is a significant public health issue associated with increased fracture risk, particularly in the aging population. Earlier strategies for fracture prevention were largely based on the assumption that fractures are primarily caused by low bone mineral density (BMD) fulfilling the World Health Organization (WHO) densitometric criteria for osteoporosis, and that pharmacological treatment aimed at increasing BMD would consequently reduce fracture risk. This approach shifts the focus from overall fracture risk to BMD alone, overlooking other key determinants of bone strength and resistance. Therefore, fracture risk assessment requires a comprehensive approach that incorporates not only BMD but also bone quality, the FRAX tool, trabecular bone score (TBS), fall risk, and a history of prior fractures. Fracture prevention should not rely solely on pharmacotherapy, but also include nutritional optimization, adequate intake of calcium, vitamin D, and protein, as well as regular physical activity and fall prevention strategies. Antiresorptive agents (bisphosphonates, denosumab) and anabolic drugs (teriparatide) are effective but require periodic re-evaluation due to potential long-term adverse effects. The concept of deprescribing, particularly in frail or immobile older adults, emphasizes rational, individualized treatment decisions. The goal of osteoporosis management is not merely to increase BMD but to reduce overall fracture risk through an integrated approach combining risk assessment, fall prevention, and tailored pharmacologic therapy.

Prijelomi kostiju su sve veći javnozdravstveni problem u starijoj populaciji, osobito zbog porasta prevalencije osteoporoze. Prema podatcima Međunarodne zaklade za osteoporozu (*International Osteoporosis Foundation*, IOF), jedna od tri žene i jedan od pet muškaraca starijih od pedeset godina doživjet će prijelom kosti uslijed osteoporoze.[1–2] Ova statistika potvrđena je u recentnoj literaturi, gdje se navodi da je rizik od osteoporotičnih prijeloma značajno veći kod žena, ali i kod muškaraca nakon pedesete godine života.[1–2]

Godišnji broj prijeloma kostiju globalno je izuzetno visok, iako precizne brojke poput „37 milijuna prijeloma godišnje“ i „više od 10 milijuna prijeloma kuka kod osoba starijih od 55 godina“ nisu eksplicitno potvrđene u najnovijim kliničkim smjernicama ili epidemiološkim pregledima iz dostupne literature. Međutim, poznato je da su prijelomi kuka i kralješka najčešći i najteži oblici osteoporotičnih prijeloma, s velikim utjecajem na morbiditet i mortalitet.[1,3]

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Ivana Kraljević, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-4379-2250
Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: ivana.kraljevic@gmail.com

Primljeno 26. listopada 2025., prihvaćeno 29. prosinca 2025.

Dosadašnje strategije prevencije prijeloma temeljile su se na pretpostavci da je denzitometrijski utvrđena niska mineralna gustoća kosti (skr. BMD, prema engl. *bone mineral density*) glavni uzrok prijeloma, zbog čega je klinički fokus često bio usmjeren primarno na liječenje smanjenog BMD-a. Takav pristup ima nekoliko važnih ograničenja. Prvo, dijagnoza osteoporoze temeljila se na mjerenju BMD-a prema kriterijima WHO-a, koji ne odražava sve aspekte kvalitete kosti.[4] Drugo, epidemiološki podatci pokazuju da više od polovice prijeloma nastaje kod osoba s BMD-om u granicama osteopenije, što znači da se značajan broj prijeloma događa izvan stroge definicije osteoporoze.[1,4–5] Klasifikacija prema BMD-u predstavlja dogovoreni, statistički prag koji je izvorno uveden radi epidemiološke usporedivosti, a ne kao biološka granica rizika ili jedini klinički kriterij za liječenje.

Tijekom posljednjih godina došlo je do važnog pomaka u razumijevanju osteoporoze, te se ona danas, prema suvremenim smjernicama *American Association of Clinical Endocrinology* (skr. AACE), *American College of Physicians* (skr. ACP), *Bone Health and Osteoporosis Foundation* (skr. BHOF) i *Endocrine Society* (skr. ES) promatra kao klinički sindrom povećanog rizika prijeloma, a ne isključivo kao denzitometrijska dijagnoza.[1,4,6] Unatoč tomu, u svakodnevnoj kliničkoj praksi i dalje često prevladava oslanjanje na vrijednost BMD-a kao dominantni kriterij za donošenje terapijskih odluka.

BMD stoga treba promatrati kao jedan od pokazatelja ukupnog rizika prijeloma, a ne kao njegovu izravnu mjeru. Upravo zato je važno procjenjivati ukupni rizik od prijeloma, a ne isključivo BMD, što je ugrađeno u alate poput FRAX-a.[1,4] Zaključno, fokus kliničke prakse treba biti na smanjenju ukupnog rizika prijeloma, a ne samo na liječenju niske mineralne gustoće kosti.[1,4]

Cilj ovoga narativnog pregleda jest kritički analizirati dosadašnje strategije dijagnostike i liječenja osteoporoze, s posebnim naglaskom na dilemu liječimo li koštanu gustoću ili sprječavamo prijelome, te predstaviti aktualne koncepte procjene rizika i depreskripcije u kliničkoj praksi.

Metodologija pregleda

Za potrebe ovoga narativnog pregleda korišteni su podatci iz recentnih smjernica i preglednih članaka relevantnih stručnih društava (*American Association of Clinical Endocrinologists*, *American College of Physicians*, *American Geriatrics Society*, *Endocrine Society*, *International Osteoporosis Foundation*), kao i radovi objavljeni u bazama *PubMed* i *Scopus* tijekom razdoblja 2000.–2025. Ključne riječi uključivale su „*osteoporosis*“, „*fracture prevention*“, „*bone mineral density*“, „FRAX“, „*trabecular bone score*“, „*deprescribing*“ i „*fall prevention*“. Naglasak je stavljen na radove koji analiziraju kliničke kontroverze u dijagnostici, liječenju i depreskripciji osteoporoze.

Procjena rizika prijeloma

Rizik od prijeloma predviđa se pomoću mineralne gustoće kosti (engl. *Bone Mineral Density*, BMD), trabekularnog indeksa kosti (engl. *Trabecular Bone Score*, TBS), kvalitete kosti, alata za procjenu rizika od prijeloma (engl. *Fracture Risk Assessment Tool*, FRAX), sklonosti padovima i prethodnih prijeloma.[1–11]

BMD se trenutno smatra samo jednim, iako vrlo važnim, čimbenikom u procjeni rizika za prijelom. Suvremene smjernice i konsenzus u medicinskoj literaturi naglašavaju da je procjena rizika za prijelom multifaktorska te uključuje dob, prethodne prijelome, sklonost padovima, kvalitetu kosti i kliničke čimbenike uz BMD.[1,12,13]

Modernu definiciju osteoporoze predložila je 1994. godine Svjetska zdravstvena organizacija, koja je osteoporozu definirala kao BMD 2,5 standardne devijacije ispod srednje vrijednosti za mlade odrasle žene (T-score ≤ −2,5), čime se automatski klasificira oko 30% postmenopauzalnih žena kao osobe s osteoporozom.[13–15] Ova dijagnostička metoda ne uzima u obzir fiziološki pad BMD-a s godinama, što je dovelo do prekomjerne dijagnoze osteoporoze i potencijalno nepotrebnih farmakoloških intervencija.[14–16]

Osteopenija, definirana kao T-score između −1,0 i −2,5, nema biološko ni kliničko značenje kao dijagnoza bolesti i nije namijenjena za individualno vođenje terapije. Ova oznaka može dovesti do pogrešnog tumačenja rizika i nepotrebne anksioznosti, budući da većina osoba s osteopenijom nikada neće razviti osteoporozu niti doživjeti prijelom. Većina prijeloma zapravo nastaje u populaciji s osteopenijom zbog njezine brojnosti, a ne zbog visokoga individualnog rizika. Stoga se umjesto kategorije „osteopenija“ preporučuje korištenje neutralnijeg izraza „smanjena mineralna gustoća kosti“ (smanjeni BMD).[6]

Osim što nalaz BMD-a može biti lažno pozitivan ili lažno negativan, postoje i brojna ograničenja denzitometrije. Ona uključuju tehnološke razlike među uređajima, koje onemogućuju kvantitativnu usporedbu vrijednosti BMD-a izmjerenih na različitim aparatima, kao i pogreške mjerenja uzrokovane nepravilnim pozicioniranjem pacijenta, nedovoljnim poznavanjem uklanjanja artefakata te utjecajem degenerativnih promjena (osteofiti, skolioza, kalcifikacije) na rezultate.[6,17–19] Američko udruženje kliničkih endokrinologa (AACE) ističe da su pogreške u interpretaciji nalaza DXA česte i mogu značajno utjecati na dijagnozu i terapiju.[6]

TBS je pokazatelj kvalitete i strukture kosti, izračunat na temelju denzitometrijske snimke lumbalne kralježnice, koji kvantificira teksturalne karakteristike slike i time reflektira mikroarhitekturu trabekularne

kosti.[20–22] TBS je neovisan prediktor rizika prijeloma, što znači da neovisno o BMD-u dodatno predviđa rizik prijeloma, a integracija TBS-a u FRAX kalkulator poboljšava procjenu rizika, osobito kod osoba s osteopenijom i kod onih blizu pragova za farmakološku intervenciju.[7,9,22–25]

TBS je posebno koristan u procjeni rizika kod osoba s osteopenijom, gdje BMD sâm nije dovoljan za stratifikaciju rizika, te u situacijama kada se razmatra uvođenje farmakološke terapije.[9,25] Kliničke smjernice *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) ističu da TBS može promijeniti kliničko upravljanje kod osoba blizu intervencijskog praga prema FRAX-u.[23] Nalaz TBS-a može biti narušen degenerativnim promjenama kralježnice, artefaktima, nepravilnim pozicioniranjem pacijenata i povećanom tjelesnom masom, što je važno uzeti u obzir pri interpretaciji.[20–21,23] TBS se trenutno koristi isključivo za analizu lumbalne kralježnice (L1-L4).[20–21,23]

Kvaliteta kosti obuhvaća sve karakteristike koje, uz mineralnu gustoću kosti, utječu na čvrstoću i otpornost kosti na prijelome. To uključuje mikroarhitekturu kosti, dinamiku remodeliranja, kvalitetu kolagena i stupanj mineralizacije.[26–29] Ovaj koncept je iznimno važan jer sama mineralna gustoća kosti ne daje potpunu sliku rizika od prijeloma – dvije osobe s istim vrijednostima BMD-a mogu imati značajno različit rizik upravo zbog razlika u kvaliteti kosti.[26,28,30–32] Unatoč važnosti ovog koncepta, postoje značajna ograničenja u njegovoj definiciji. Trenutno ne postoje jasno definirani kriteriji koji bi u kliničkoj praksi pouzdano razlikovali „dobru" od „loše" kvalitete kosti.[27,29,33–34] Većina metoda za procjenu kvalitete kosti, poput biopsije, visokorezolucijskog perifernog kvantitativnog CT (HR-pQCT) ili mikroindentacije, ograničena je visokom cijenom, invazivnošću ili nedostupnošću za rutinsku kliničku primjenu.[27,33–34] Stoga se u svakodnevnoj praksi procjena rizika od prijeloma i dalje primarno temelji na BMD-u, uz svijest o važnosti dodatnih čimbenika kvalitete kosti.

FRAX je alat koji je razvila Svjetska zdravstvena organizacija za izračunavanje desetogodišnje vjerojatnosti prijeloma kuka ili većega osteoporotičnog prijeloma (kralježnica, rame, podlaktica), uzimajući u obzir najčešće kliničke čimbenike rizika i po potrebi vrijednost mineralne gustoće vrata bedrene kosti.[35–36] Klinički čimbenici rizika uključeni u FRAX jesu: dob, indeks tjelesne mase (BMI), obiteljska anamneza prijeloma kuka, prethodni prijelom, terapija glukokortikoidima, reumatoidni artritis, pušenje, ekscesivno pijenje alkohola, sekundarni uzroci osteoporoze (npr. hipogonadizam, prijevremena ovarijska insuficijencija, šećerna bolest tipa 1, neliječena dugogodišnja hipertireoza, malapsorpcija, kronična bolest jetre).[6,35–36] Ograničenja alata FRAX detaljno su opisana u medicinskoj literaturi. FRAX predviđa samo rizik za prijelom kuka i veće osteoporotične prijelome (kralježnica, rame, podlaktica), dok ne obuhvaća ostale prijelome koji čine gotovo 50% svih osteoporotičnih prijeloma.[6,37–38] Nadalje, FRAX podcjenjuje rizik kod osoba s višestrukim prijelomima, nedavnim prijelomima, niskom mineralnom gustoćom kosti u lumbalnoj kralježnici, te kod onih s povećanim rizikom od padova, budući da padovi nisu izravno uključeni u izračun FRAX-a, iako značajno povećavaju rizik prijeloma i predstavljaju glavni uzrok većine prijeloma kod starijih osoba.[6,37–38] Američko udruženje kliničkih endokrinologa i *US Preventive Services Task Force* ističu da je procjena rizika padova ključna jer FRAX ne uključuje ovaj čimbenik, a padovi su vodeći uzrok prijeloma u starijoj populaciji.[6,13]

Padovi su često nedovoljno prepoznati kao ključan čimbenik rizika za prijelome, iako su vodeći uzrok prijeloma kod starijih osoba i predstavljaju značajan javnozdravstveni problem.[39–40] Najčešći čimbenici koji povećavaju rizik od pada i posljedičnog prijeloma uključuju neurološke poremećaje (Parkinsonova bolest, periferna neuropatija, ranije preboljeli moždani udar, demencija, poremećena ravnoteža hoda, autonomna disfunkcija s ortostatskom hipotenzijom, vrtoglavica), oslabljen vid i sluh, proksimalnu miopatiju, sarkopeniju, lijekove (sedative, hipnotike, antihipertenzive, narkotike) te čimbenike okoline (slabo osvjetljenje, stepenice, mokri i klizavi podovi).[39–42]

Medicinska literatura potvrđuje da se padovi često ne prepoznaju i ne procjenjuju sustavno, iako su multifaktorski i većina čimbenika rizika je modificirajuća.[39,43–44] Prema smjernicama Američkoga gerijatrijskog društva (engl. *American Geriatrics Society*), godišnje ispitivanje rizika od pada preporučuje se svim osobama starijim od 65 godina, jer pacijenti često sami ne prijavljuju padove.[39,42]

Prevencija prijeloma treba biti usmjerena ne samo na liječenje osteoporoze, već i na sprječavanje padova, osobito kod starijih osoba. Intervencije poput vježbi za ravnotežu i snagu, prilagodbe okoline, optimizacije terapije i liječenja komorbiditeta dokazano smanjuju učestalost padova i posljedičnih prijeloma.[39,41,44]

Prethodni osteoporotični prijelomi snažan su rizični faktor za buduće prijelome; rizik za novi prijelom je značajno povišen neposredno nakon inicijalnog prijeloma, osobito u prvim dvjema godinama, što se u literaturi naziva „*imminent risk*".[45–48] Skoro 20% žena u postmenopauzi s prethodnim prijelomom kralježnice doživi novi prijelom kralježnice unutar godine dana, a žene s poviješću prijeloma imaju dvostruko veći rizik za prijelom kuka u odnosu na žene bez prijeloma.[49–50] Povećani rizik nije trajan, već opada s vremenom od prijeloma i ovisi o dobi te lokalizaciji prijeloma; najviši je u prvim mjesecima do dvije godine nakon prijeloma.[45,48,51–53]

Pravovremeno liječenje bolesnika neposredno nakon prijeloma, uključujući farmakološku terapiju (npr.

bisfosfonati, denosumab, teriparatid, romosozumab), može smanjiti broj novih prijeloma i poboljšati kvalitetu života, što potvrđuju smjernice ES, ACP, BHOF, IOF te *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases* (ESCEO).[4] Uvođenje sekundarne prevencije odmah nakon prijeloma, uključujući farmakološku terapiju i organizirane sustave praćenja (npr. engl. *fracture liaison services*), dokazano smanjuje rizik od ponovnih prijeloma.[1,4] Procjena rizika i odluka o liječenju trebaju biti individualizirane, s naglaskom na pravovremenu intervenciju kod bolesnika s nedavnim prijelomom, osobito kralježnice i kuka.[45–48]

Nefarmakološke mjere za prevenciju prijeloma

Održavanje optimalnih razina vitamina D i adekvatnog unosa kalcija ključno je za zdravlje kostiju, osobito kod starijih osoba. Preporučena dnevna količina unosa kalcija za odrasle osobe iznosi 1000 mg za muškarce i žene do 50 godina, dok je za žene starije od 51 godine i muškarce starije od 70 godina preporučena količina 1200 mg dnevno, uključujući kalcij iz prehrane i dodataka prehrani ako je unos hranom nedostatan. Preporučena dnevna količina unosa vitamina D za osobe s osteoporozom je 800 do 1000 IU dnevno, uz individualizaciju prema prehrambenom unosu i razini vitamina D u serumu. Cilj je postići koncentraciju 25-hidroksivitamina D u serumu od najmanje 50 nmol/L, a optimalno 75 nmol/L kod osoba s osteoporozom. Kombinacija kalcija i vitamina D dokazano smanjuje rizik od prijeloma kuka i poboljšava mineralnu gustoću kosti, osobito kod institucionaliziranih i starijih osoba.[54–55]

Proteini su neophodni za održavanje mišićne mase i funkcije, čime se smanjuje rizik od sarkopenije, koja je povezana s povećanim rizikom od padova i prijeloma. Adekvatan unos proteina (najmanje 1,0 – 1,2 g/kg/dan za starije osobe) poboljšava mišićnu snagu i funkcionalnost te podržava apsorpciju kalcija.[54–57] Stvaranje sigurnoga životnog okruženja od presudne je važnosti za prevenciju padova, osobito kod starijih osoba. Prilagodbe uključuju instalaciju ručki u kupaonicama i hodnicima, uklanjanje prostirki i prepreka, osiguravanje dobrog osvjetljenja u svim prostorijama te korištenje pomagala za hodanje. Takve intervencije smanjuju učestalost padova i posljedičnih prijeloma.[57,58] Tjelesna aktivnost je ključna komponenta u prevenciji prijeloma. Vježbe koje uključuju nošenje težine (npr. hodanje, trčanje) i trening snage (progresivni otpor, vježbe s opterećenjem) dokazano poboljšavaju mineralnu gustoću kostiju i mišićnu snagu, što je od posebne važnosti kod starijih osoba s osteoporozom. Vježbe ravnoteže i koordinacije, poput joge ili specijaliziranih programa za prevenciju padova, značajno smanjuju rizik od padova, koji su glavni uzrok prijeloma.[55,58–61]

Sve navedene mjere trebaju biti individualizirane i integrirane u multifaktorski pristup prevenciji prijeloma, uz redovitu procjenu rizika i prilagodbu intervencija prema potrebama pojedinca.[54,56,58]

Farmakološke mjere za prevenciju prijeloma

Antiresorptivni lijekovi

Bisfosfonati (alendronat, risedronat, ibandronat i zoledronat) predstavljaju prvu liniju liječenja u prevenciji prijeloma kod pacijenata s osteoporozom.[4] Ovi lijekovi djeluju inhibicijom osteoklastične aktivnosti, čime smanjuju resorpciju kosti i povećavaju mineralnu gustoću kosti.[4] Randomizirane kontrolirane studije potvrdile su da bisfosfonati značajno smanjuju rizik od vertebralnih i nevertebralnih prijeloma kod osoba s osteoporozom ili prethodnim prijelomima.[4] Međutim, dugotrajna primjena bisfosfonata nije bez rizika.

Dugoročna primjena bisfosfonata, posebno dulje od pet godina, može dovesti do ozbiljnih komplikacija, uključujući atipične prijelome femura i osteonekrozu čeljusti.[1,4,62–66] Dodatna kritika odnosi se na činjenicu da se najveći broj prijeloma javlja kod osoba s osteopenijom, gdje učinkovitost bisfosfonata nije dokazana.[63,65] Prema smjernicama ACP-a, bisfosfonati su dokazano učinkoviti u prevenciji prijeloma kod osoba s dijagnosticiranom osteoporozom, dok kod osoba s osteopenijom bez dodatnih rizičnih čimbenika (npr. prethodni prijelom, visoki FRAX rizik) nema jasnih dokaza o smanjenju rizika od prijeloma.[4,63] Rizik od atipičnih prijeloma femura i osteonekroze čeljusti raste s duljinom trajanja terapije, osobito nakon pet godina kontinuirane primjene.[1,62–64] Incidencija ovih komplikacija je niska, ali je klinički značajna, osobito kod dugotrajne terapije.[1,63–65] Stoga se preporučuje periodična reevaluacija potrebe za nastavkom terapije bisfosfonatima, a kod bolesnika s niskim rizikom od prijeloma razmatra se prekid terapije („*drug holiday*“) nakon pet godina.[4]

Denosumab je monoklonsko protutijelo koje inhibira RANKL (skr. prema engl. *Receptor Activator of Nuclear factor κB Ligand*) i pruža još jednu opciju u liječenju osteoporoze, posebno za pacijente koji ne podnose bisfosfonate.[1,67] U kliničkim ispitivanjima denosumab je pokazao učinkovitost u sprječavanju prijeloma, smanjujući rizik od vertebralnih, nevertebralnih i prijeloma kuka u bolesnika s osteoporozom.[1,4,66] Međutim, prekid terapije denosumabom povezan je sa značajnim ubrzanjem koštane pregradnje, posljedičnim slabljenjem primarno trabekularne kosti i povećanim rizikom od vertebralnih prijeloma. Rizik prijeloma kralježaka može nastupiti vrlo rano nakon prekida terapije i ne mora biti linearan s promjenama BMD-a.[1,68–69] Ovi rizici zahtijevaju pažljivo planiranje prekida terapije, uz prijelaz na druge terapije kako bi se izbjegao sindrom „*rebound*“ prijeloma.[67–69]

Anabolički lijekovi

Teriparatid je prvi anabolički lijek odobren za liječenje osteoporoze, koji povećava koštanu mineralnu gustoću i čvrstoću kosti.[1,63] Primjena teriparatida za sada je ograničena na 24 mjeseca zbog upozorenja o pojavi osteosarkoma štakora u pretkliničkim ispitivanjima.[1,4] Međutim, postmarketinško praćenje tijekom petnaest godina nije pokazalo povećan rizik pojave osteosarkoma u pacijenata liječenih teriparatidom u odnosu na opću populaciju.[4] Nakon završetka terapije teriparatidom, preporučuje se prijelaz na antiresorptivnu terapiju (najčešće bisfosfonate ili denosumab) da bi se održala koštana gustoća i spriječilo ubrzano smanjenje koštane mase koje može nastati nakon prekida terapije.[1,4] Ovaj prijelaz pomaže u očuvanju postignutih rezultata i smanjuje rizik od prijeloma.[1,4]

Trajanje liječenja osteoporoze

Iako su antiresorptivni lijekovi poput bisfosfonata i denosumaba postali standard u liječenju osteoporoze, nejasni su dokazi o optimalnom trajanju i sigurnosti dugotrajne primjene ovih lijekova. U tom kontekstu, depreskripcija, definirana kao plansko i nadzirano smanjenje ili prekid nepotrebnih lijekova, sve više dobiva na važnosti.

Randomizirane studije poput HORIZON-PFT i FLEX ispitivale su učinke prekida terapije bisfosfonatima nakon tri do pet godina i pokazale da mnogi pacijenti mogu sigurno prestati uzimati lijekove bez značajnog povećanja rizika od prijeloma.[71–73] Ovaj pristup depreskripciji u liječenju osteoporoze nazivamo „*drug holiday*“ i provodi se nakon tri ili pet godina liječenja, kada se procijeni da je rizik od prijeloma manji od potencijalne štete daljnjeg uzimanja lijekova.[74–75]

Denosumab se primjenjuje bez unaprijed definiranoga maksimalnog trajanja liječenja. Procjena rizika od prijeloma preporučuje se nakon pet godina terapije, pri čemu se kod osoba s visokim rizikom prijeloma liječenje može nastaviti do deset godina, a u odabranim slučajevima, uz redovitu reevaluaciju, i dulje.

Kod osoba s visokim rizikom prijeloma, uključujući bolesnike s poviješću vertebralnih prijeloma ili izrazito niskim vrijednostima BMD-a, produžena antiresorptivna terapija može biti opravdana, pri čemu treba razmotriti primjenu parenteralnih bisfosfonata ili denosumaba.[70] U takvim okolnostima depreskripcija mora biti pažljivo individualizirana, uzimajući u obzir dob bolesnika, komorbiditete i očekivani životni vijek.[70] Depreskripcija u osteoporozi znači da se terapija primjenjuje samo onoliko dugo koliko je stvarno potrebno, uz planiran prekid i praćenje bolesnika nakon završetka liječenja. Na taj način izbjegava se nepotrebna izloženost lijekovima i čuvaju koristi postignute liječenjem.

Plan za prekid farmakološke terapije

Bisfosfonati su jedini lijekovi koji se mogu prekinuti bez potrebe za nastavkom druge terapije.[4,63,70]

Nakon prekida terapije denosumabom, liječenje treba nastaviti antiresorptivnim lijekom, najčešće alendronatom ili zoledronatnom kiselinom.[4,63] Takva terapija bisfosfonatima preporučuje se provoditi najmanje jednu do dvije godine kako bi se spriječila nagla reaktivacija koštane pregradnje i povećani rizik vertebralnih prijeloma („*rebound*“ fenomen) koji se javlja nakon prekida denosumaba.[4,63,67–69]

Nakon dvije godine terapije teriparatidom, preporučuje se nastavak liječenja bisfosfonatima ili denosumabom radi očuvanja stečenog porasta koštane mase.[1,4,63] Bisfosfonat se obično primjenjuje najmanje dvije godine, dok se denosumab može davati dugoročno, uz obvezan prijelaz na bisfosfonat jednu do dvije godine nakon njegova prekida da bi se spriječio *rebound* gubitak kosti.[1,4,63, 76]

Sekvencijsko liječenje denosumab → teriparatid nije preporučeno, jer može uzrokovati gubitak gustoće kostiju, posebno u području kuka i kralježnice u prvim mjesecima nakon prelaska.[77] Stoga, kada je indicirano, optimalno je liječenje teške osteoporoze započeti najprije anaboličkim lijekom.[4]

Depreskripcija kod dementnih i nepokretnih starijih osoba u domovima

Depreskripcija, odnosno plansko smanjenje ili ukidanje nepotrebnih lijekova, uključujući i lijekove za osteoporozu, ima ključnu ulogu u skrbi za dementne i nepokretne starije osobe smještene u domovima.[78–79] Depreskripcija može biti opravdana u odabranim kliničkim situacijama, osobito kod bolesnika s uznapredovalom demencijom, terminalnim stanjima ili vrlo ograničenim očekivanim životnim vijekom, kada korist liječenja vjerojatno ne nadmašuje potencijalne rizike.[78] Lijekovi za osteoporozu, kao što su bisfosfonati, mogu izazvati nuspojave poput gastrointestinalnih tegoba, ili veoma rijetko osteonekroze čeljusti i atipičnih prijeloma, što može biti štetno za osobe s već oslabljenim zdravljem.[79] Ova populacija često prima višestruke terapije zbog brojnih kroničnih bolesti, što povećava rizik od nuspojava, interakcija lijekova i smanjenja kvalitete života.[78–79]

Međutim, sama prisutnost demencije, nepokretnosti ili institucionalizacije ne predstavlja indikaciju za prekid liječenja osteoporoze, budući da upravo ove skupine bolesnika često imaju izrazito visok rizik vertebralnih prijeloma, a nefarmakološke mjere prevencije prijeloma kod njih su često ograničene. Kod starijih osoba s demencijom ili ograničenom pokretljivošću depreskripcija se provodi s posebnim naglaskom na smanjenje nepotrebnih intervencija koje ne pridonose značajno produljenju života ni njegovoj kvaliteti.[78–79]

Diskusija i zaključak

U posljednjem desetljeću sve se više naglašava potreba za promjenom paradigme u pristupu osteoporozi – s uskog fokusa na „liječenje gustoće kosti" prema sveobuhvatnom „upravljanju rizikom prijeloma". Iako su antiresorptivni i anabolički lijekovi dokazano učinkoviti u smanjenju rizika od prijeloma[4], njihova učinkovitost u kliničkoj praksi ograničena je ako se istodobno ne prepoznaju i ne adresiraju drugi važni čimbenici rizika, osobito padovi, komorbiditeti i polifarmacija.

Osteoporoza ostaje značajan javnozdravstveni problem zbog porasta broja prijeloma uslijed starenja populacije. Ekonomski teret prijeloma, osobito prijeloma kuka, višestruko nadmašuje troškove farmakološke prevencije i rehabilitacije, što dodatno naglašava potrebu za ranom identifikacijom osoba s povećanim rizikom te za integriranim modelima skrbi.[80] Sustavno uključivanje alata za procjenu rizika prijeloma, poput FRAX-a i TBS-a, u svakodnevnu kliničku praksu i u edukaciju liječnika primarne zdravstvene zaštite moglo bi znatno poboljšati prepoznavanje bolesnika kojima prijeti prijelom, neovisno o njihovom BMD-u.[7,8]

Unatoč dostupnosti učinkovitih lijekova, terapijska inercija ostaje jedan od najvećih izazova u liječenju osteoporoze – većina bolesnika s osteoporotičnim prijelomom i dalje ne započinje farmakološko liječenje. Uvođenje strukturiranih sustava poput *Fracture Liaison Services* (FLS) pokazalo je znatno smanjenje rizika ponovnih prijeloma i povećanje stope započinjanja terapije te bi trebalo postati sastavni dio zdravstvenih sustava.[1,4] Tradicionalni pristup, temeljen prvenstveno na mjerenju mineralne gustoće kosti i farmakološkom liječenju, pokazao je ograničenja jer BMD ne odražava sve aspekte čvrstoće i otpornosti kosti. Stoga je nužno proširiti procjenu rizika na kvalitetu kosti, učestalost i okolnosti padova, ranije prijelome te individualne karakteristike bolesnika. Novi terapijski koncepti, poput sekvencijske i kombinirane terapije (primjena anaboličke terapije praćene antiresorptivnom),[63] pružaju bolje rezultate u bolesnika s teškom osteoporozom i višestrukim prijelomima, iako njihova primjena u praksi i dalje ovisi o dostupnosti i cijeni.

Prevencija prijeloma mora uključivati kombinaciju nefarmakoloških i farmakoloških strategija. Optimizacija unosa kalcija, vitamina D i proteina, redovita tjelesna aktivnost i prilagodba životnog okruženja predstavljaju osnovu svake intervencije.[54–55] Farmakološko liječenje, koje obuhvaća antiresorptivne i anaboličke lijekove, treba individualizirati s obzirom na dob, rizik prijeloma, očekivani životni vijek i komorbiditete, uz redovitu reevaluaciju i planiranje trajanja terapije.[4,63]

Depreskripcija – plansko i racionalno ukidanje lijekova – postaje sve važnijim konceptom u skrbi za starije, kognitivno oštećene i nepokretne bolesnike.[78] U takvim okolnostima cilj liječenja nije nužno dugoročna prevencija prijeloma, već očuvanje kvalitete života i izbjegavanje nuspojava terapije. Pristup liječenju osteoporoze stoga mora biti dinamičan, s jasno definiranim ciljevima, procjenom koristi i rizika te redovitom revizijom terapije.

U novije vrijeme istražuje se i uloga digitalnih alata i umjetne inteligencije u predviđanju rizika prijeloma, što bi u budućnosti moglo omogućiti još precizniju individualizaciju terapije integriranjem laboratorijskih, kliničkih i slikovnih podataka.[81]

Holistički pristup koji objedinjuje promjene životnog stila, prevenciju padova, optimizaciju prehrane, procjenu kvalitete kosti i individualiziranu farmakoterapiju ključan je za učinkovito smanjenje rizika od prijeloma i poboljšanje ishoda liječenja osteoporoze. Promjena paradigme od „liječenja gustoće kosti" prema „prevenciji prijeloma" zahtijeva širu kliničku i sustavnu promjenu – od dijagnostičkih kriterija i propisivanja lijekova do edukacije pacijenata i javnozdravstvenih intervencija. Samo takav integrirani, racionalni i pacijentu usmjeren pristup može dugoročno smanjiti učestalost prijeloma i poboljšati kvalitetu života starije populacije.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

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

LITERATURA

1. *Morin SN, Leslie WD, Schousboe JT.* Osteoporosis. JAMA. 2025;334(10):894–907.
2. *Lorentzon M, Johansson H, Harvey NC, Liu E, Vandenput L, McCloskey EV i sur.* Osteoporosis and Fractures in Women: The Burden of Disease. Climacteric. 2022;25(1):4–10.
3. *Hoong CWS, Saul D, Khosla S, Sfeir JG.* Advances in the Management of Osteoporosis. Brit Med J. 2025;390:e081250.
4. *Walker MD, Shane E.* Postmenopausal Osteoporosis. N Engl J Med. 2023;389(21):1979–91.
5. *Reid IR.* Extensive Expertise in Endocrinology: Osteoporosis Management. Eur J Endocrinol. 2022;187(4):R65–R80.
6. *Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A i sur.* American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmeno-

pausal Osteoporosis-2020 Update. Endocr Pract. 2020;26 (Suppl 1):1–46.

7. *McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H i sur.* A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. J Bone Miner Res. 2016;31(5):940–8.
8. *Shevroja E, Lamy O, Kohlmeier L, Koromani F, Rivadeneira F, Hans D.* Use of Trabecular Bone Score (TBS) as a Complementary Approach to Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) for Fracture Risk Assessment in Clinical Practice. J Clin Densitom. 2017;20(3):334–45.
9. *Hans D, Šteňová E, Lamy O.* The Trabecular Bone Score (TBS) Complements DXA and the FRAX as a Fracture Risk Assessment Tool in Routine Clinical Practice. Curr Osteoporos Rep. 2017;15(6):521–31.
10. *Unnanuntana A, Gladnick BP, Donnelly E, Lane JM.* The assessment of fracture risk. J Bone Joint Surg Am. 2010;92(3): 743–53.
11. *Viswanathan M, Reddy S, Berkman N, Cullen K, Middleton JC, Nicholson WK i sur.* Screening to Prevent Osteoporotic Fractures: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2018;319 (24):2532–51.
12. *Kamel HK.* Postmenopausal osteoporosis: etiology, current diagnostic strategies, and nonprescription interventions. J Manag Care Pharm. 2006;12(6 Suppl A):S4–9.
13. *Nicholson WK, Silverstein M, Wong JB, Chelmow D, Coker TR, Davis EM i sur.* Screening for Osteoporosis to Prevent Fractures: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2025;333(6):498–508.
14. *Cummings SR, Bates D, Black DM.* Clinical use of bone densitometry: scientific review. JAMA. 2002;288(15):1889–97.
15. *Ayers C, Kansagara D, Lazur B, Fu R, Kwon A, Harrod C.* Effectiveness and Safety of Treatments to Prevent Fractures in People With Low Bone Mass or Primary Osteoporosis: A Living Systematic Review and Network Meta-Analysis for the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2023;176 (2):182–95.
16. *Lorentzon M, Cummings SR.* Osteoporosis: the evolution of a diagnosis. J Intern Med. 2015;277(6):650–61.
17. *Trevisan C, Gandolini GG, Sibilla P, Penotti M, Caraceni MP, Ortolani S.* Bone mass measurement by DXA: influence of analysis procedures and interunit variation. J Bone Miner Res. 1992;7(12):1373–82.
18. *Glüer CC.* 30 years of DXA technology innovations. Bone. 2017;104:7–12.
19. *Albano D, Agnollitto PM, Petrini M, Biacca A, Uliveri FM, Sconfieza LM i sur.* Operator-related errors and pitfalls in dual energy X-ray absorptiometry: how to recognize and avoid them. Acad Radiol. 2021;28(9):1272–86.
20. *Martineau P, Leslie WD.* Trabecular bone score (TBS): method and applications. Bone. 2017;104:66–72.
21. *Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, i sur.* Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. J Bone Miner Res. 2014;29(3): 518–30.
22. *Shevroja E, Reginster JY, Lamy O, Al-Daghri N, Chandran M, Demoux-Baiada AL i sur.* Update on the clinical use of trabecular bone score (TBS) in the management of osteoporosis: results of an expert group meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), and the International Osteoporosis Foundation (IOF) under the auspices of WHO Collaborating Center for Epidemiology of Musculoskeletal Health and Aging. Osteoporos Int. 2023;34 (9):1501–29.
23. *Goel H, Binkley N, Boggild M, Chan WP, Leslie WD, McCloskey E i sur.* Clinical use of trabecular bone score: the 2023 ISCD official positions. J Clin Densitom. 2024;27(1):101452.
24. *Martineau P, Leslie WD.* The utility and limitations of using trabecular bone score with FRAX. Curr Opin Rheumatol. 2018;30(4):412–9.
25. *Martineau P, Leslie WD, Johansson H, Oden A, McCloskey EV, Hans D i sur.* Clinical utility of using lumbar spine trabecular bone score to adjust fracture probability: the Manitoba BMD cohort. J Bone Miner Res. 2017;32(7):1568–74.
26. *Boskey AL, Imbert L.* Bone quality changes associated with aging and disease: a review. Ann N Y Acad Sci. 2017;1410 (1):93–106.
27. *Lloret MJ, Fusaro M, Jørgensen HS, Haarhaus M, Gifre L, Alfieri CM i sur.* Evaluating osteoporosis in chronic kidney disease: both bone quantity and quality matter. J Clin Med. 2024;13(4):1010.
28. *Fonseca H, Moreira-Gonçalves D, Coriolano HJ, Duarte JA.* Bone quality: The determinants of bone strength and fragility. Sports Med. 2014;44(1):37–53.
29. *Dominguez VM, Agnew AM.* Microdamage as a bone quality component: Practical guidelines for the two-dimensional analysis of linear microcracks in human cortical bone. J Bone Miner Res Plus. 2019;3(6):e10203.
30. *Whittier DE, Samelson EJ, Hannan MT, Burt LA, Hanley DA, Biver E i sur.* Bone microarchitecture phenotypes identified in older adults are associated with different levels of osteoporotic fracture risk. J Bone Miner Res. 2022;37(3):428–39.
31. *Griffith JF, Engelke K, Genant HK.* Looking beyond bone mineral density: Imaging assessment of bone quality. Ann N Y Acad Sci. 2010;1192:45–56.
32. *Felsenberg D, Boonen S.* The bone quality framework: determinants of bone strength and their interrelationships, and implications for osteoporosis management. Clin Ther. 2005; 27(1):1–11.
33. *Donnelly E.* Methods for assessing bone quality: a review. Clin Orthop Relat Res. 2011;469(8):2128–38.
34. *Chappard D, Baslé MF, Legrand E, Audran M.* New laboratory tools in the assessment of bone quality. Osteoporos Int. 2011; 22(8):2225–40.
35. *Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, Barnes EL, Limketkai BN, Caldera F i sur.* ACG clinical guideline update: preventive care in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 2025;120(7):1447–73.
36. *Watts NB.* The fracture risk assessment tool (FRAX®): applications in clinical practice. J Womens Health (Larchmt). 2011;20(4):525–31.
37. *Schini M, Johansson H, Harvey NC, Lorentzon M, Kanis JA, McCloskey EV.* An overview of the use of the fracture risk assessment tool (FRAX) in osteoporosis. J Endocrinol Invest. 2024;47(3):501–11.
38. *McCloskey EV, Harvey NC, Johansson H, Lorentzon M, Liu E, Vandenput L, i sur.* Fracture risk assessment by the FRAX model. Climacteric. 2022;25(1):22–8.
39. *Ganz DA, Latham NK.* Prevention of falls in community-dwelling older adults. N Engl J Med. 2020;382(8):734–43.

40. *Ambrose AF, Cruz L, Paul G.* Falls and fractures: a systematic approach to screening and prevention. Maturitas. 2015;82(1): 85–93.
41. *Colón-Emeric CS, McDermott CL, Lee DS, Berry SD.* Risk assessment and prevention of falls in older community-dwelling adults: a review. JAMA. 2024;331(16):1397–406.
42. *Montero-Odasso M, van der Velde N, Martin FC, Petrovic M, Tan MP, Ryg J i sur.* World guidelines for falls prevention and management for older adults: a global initiative. Age Ageing. 2022;51(9):afac205.
43. *Coulter JS, Randazzo J, Kary EE, Samar H.* Falls in older adults: approach and prevention. Am Fam Physician. 2024; 109(5):447–56.
44. *Tsvetkov D, Meyer-Tönnies MJ, Tzvetkov MV, Weitschies W, Engeli S, Lebedeva A i sur.* Effective therapeutic strategies to prevent frailty and falls in community-dwelling older adults. Aging Dis. 2025; doi: 10.14336/AD.2025.0445.
45. *Wong RMY, Wong PY, Liu C, Wong HW, Chung YL, Chow SKH i sur.* The imminent risk of a fracture – existing worldwide data: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2022;33(12):2453–66.
46. *Söreskog E, Ström O, Spångéus A, Åkesson KE, Borgström F, Banefelt J i sur.* Risk of major osteoporotic fracture after first, second and third fracture in Swedish women aged 50 years and older. Bone. 2020;134:115286.
47. *Toth E, Banefelt J, Åkesson K, Spångéus A, Ortsäter G, Libanati C.* History of previous fracture and imminent fracture risk in Swedish women aged 55 to 90 years presenting with a fragility fracture. J Bone Miner Res. 2020;35(5):861–8.
48. *Axelsson KF, Litsne H, Lorentzon M.* The importance of recent prevalent fracture site for imminent risk of fracture – a retrospective, nationwide cohort study of older Swedish men and women. J Bone Miner Res. 2023;38(6):851–9.
49. *Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M.* Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. J Bone Miner Res. 2000;15(4):721–39.
50. *Kanis JA, Johansson H, McCloskey EV, Liu E, Åkesson K, Anderson FA i sur.* Previous fracture and subsequent fracture risk: a meta-analysis to update FRAX. Osteoporos Int. 2023; 34(12):2027–45.
51. *Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, Gudnason V, Sigurdsson G, Siggeirsdottir K i sur.* The effect on subsequent fracture risk of age, sex, and prior fracture site by recency of prior fracture. Osteoporos Int. 2021;32(8):1547–55.
52. *Giangregorio LM, Leslie WD.* Time since prior fracture is a risk modifier for 10-year osteoporotic fractures. J Bone Miner Res. 2010;25(6):1400–5.
53. *Leslie WD, Morin SN, Lix LM, McCloskey EV, Johansson H, Harvey NC i sur.* The effect of fracture recency on observed 10-year fracture probability: a registry-based cohort study. J Bone Miner Res. 2022;37(5):848–55.
54. *Daly RM.* Exercise and nutritional approaches to prevent frail bones, falls and fractures: an update. Climacteric. 2017;20 (2):119–24.
55. *Cianferotti L, Bifolco G, Caffarelli C, Mazzioti G, Migliaccio S, Napoli N i sur.* Nutrition, vitamin D, and calcium in elderly patients before and after a hip fracture and their impact on the musculoskeletal system: a narrative review. Nutrients. 2024;16(11):1773.
56. *Tricco AC, Thomas SM, Veroniki AA, Hamid JS, Cogo E, Strifler L i sur.* Comparisons of interventions for preventing falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2017;318(17):1687–99.
57. *Bischoff-Ferrari HA, Freystätter G, Vellas B, Dawson-Hughes B, Kressig RW, Kanis JA i sur.* Effects of vitamin D, omega-3 fatty acids, and a simple home strength exercise program on fall prevention: the DO-HEALTH randomized clinical trial. Am J Clin Nutr. 2022;115(5):1311–21.
58. *Guirguis-Blake JM, Michael YL, Perdue LA, Coppola EL, Beil TL.* Interventions to prevent falls in older adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2018;319(16):1705–16.
59. *Chen LR, Hou PH, Chen KH.* Nutritional support and physical modalities for people with osteoporosis: current opinion. Nutrients. 2019;11(12):E2848.
60. *Zheng B, Chen J, Li Y.* Recent advances in the mechanisms and rehabilitation strategies of exercise interventions for osteoporosis in older adult women. Front Physiol. 2025;16: 1631817.
61. *Rodrigues F, Domingos C, Monteiro D, Morouço P.* A review on aging, sarcopenia, falls, and resistance training in community-dwelling older adults. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(2):911.
62. *Qaseem A, Forciea MA, McLean RM, Denberg TD; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians.* Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2017;166(11):818–39.
63. *Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D.* Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(5): 1595–622.
64. *Black DM, Rosen CJ.* Postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2016;374(3):254–62.
65. *Black DM, Geiger EJ, Eastell R, Vittinghoff E, Li BH, Ryan DS i sur.* Atypical femur fracture risk versus fragility fracture prevention with bisphosphonates. N Engl J Med. 2020;383(8): 743–53.
66. *Qaseem A, Hicks LA, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Shamliyan T, Cooney TG, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians.* Pharmacologic treatment of primary osteoporosis or low bone mass to prevent fractures in adults: a living clinical guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2023;176(2):224–38.
67. *Kendler DL, Cosman F, Stad RK, Ferrari S.* Denosumab in the treatment of osteoporosis: 10 years later: a narrative review. Adv Ther. 2022;39(1):58–74.
68. *Degboé Y, Guillaume C.* Strategies for denosumab discontinuation in postmenopausal osteoporosis. Joint Bone Spine. 2025;93(2):105954.
69. *Bauer DC, Ensrud KE.* Denosumab and fracture prevention in primary care practice. JAMA Intern Med. 2025;185(7): 876–8.
70. *Adami G, Saag KG.* Expert perspective: how, when, and why to potentially stop antiresorptive drugs in osteoporosis. Arthritis Rheumatol. 2025;77(10):1294–304.
71. *Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F i sur.* The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). J Bone Miner Res. 2012;27(2):243–54.

72. *Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA i sur.* Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA. 2006;296 (24):2927–38.
73. *Kim TY, Bauer DC, McNabb BL, Schafer AL, Orwoll E, Black DM i sur.* Comparison of BMD changes and bone formation marker levels 3 years after bisphosphonate discontinuation: FLEX and HORIZON-PFT Extension I Trials. J Bone Miner Res. 2019;34(5):810–6.
74. *Elbers LPB, Raterman HG, Lems WF.* Bone mineral density loss and fracture risk after discontinuation of anti-osteoporotic drug treatment: a narrative review. Drugs. 2021;81 (14):1645–55.
75. *Fink HA, MacDonald R, Forte ML, Ensrud KE, Schousboe JT, Outman RC i sur.* Long-term drug therapy and drug discontinuations and holidays for osteoporosis fracture prevention: a systematic review. Ann Intern Med. 2019;171(1):37–50.
76. *Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, Body JJ, Langdahl B, Rejnmark L i sur.* Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106 (1):264–81.
77. *Lukert BP.* Which drug next? Sequential therapy for osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(3):dgaa007.
78. *Niznik JD, Gilliam MA, Colón-Emeric C, Thorpe CT, Lund JL, Berry SD i sur.* Controversies in osteoporosis treatment of nursing home residents. J Am Med Dir Assoc. 2022;23(12): 1928–34.
79. *Niznik J, Colón-Emeric C, Thorpe CT, Kelley CJ, Gilliam M, Lund JL i sur.* Prescriber perspectives and experiences with deprescribing versus continuing bisphosphonates in older nursing home residents with dementia. J Gen Intern Med. 2023;38(15):3372–80.
80. *Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M i sur.* SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. Arch Osteoporos. 2021;16(1):82.
81. *Wu Y, Chao J, Bao M, Zhang N.* Predictive value of machine learning on fracture risk in osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2023;13(12):e071430.

Liječ Vjesn 2026;148:38–44
https://doi.org/10.26800/LV-148-1-2-6

Lijekovi i metode | Drugs and procedures

Ultrazvučna procjena dijafragme u predviđanju uspješnosti odvajanja od mehaničke ventilacije

Ultrasound guided assessment of the diaphragm in predicting success of weaning from mechanical ventilation

Marcela Čučković[1], Jasminka Peršec[1,2]

[1] Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb
[2] Katedra za anesteziologiju s reanimatologijom, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori
DIJAFRAGMA – patofiziologija, slikovna dijagnostika;
ULTRASONOGRAFIJA – metode;
ODVAJANJE OD VENTILATORA;
MEHANIČKA VENTILACIJA – komplikacije;
ATROFIJA

SAŽETAK. *Uvod:* Dijafragma je najvažniji mišić zadužen za udah. Većina bolesnika u jedinicama intenzivne medicine ima neki oblik poremećaja funkcije dijafragme koji se javlja u prvih nekoliko dana mehaničke ventilacije. Respiratorom inducirana disfunkcija dijafragme često je neprepoznata u kliničkoj praksi, a povezana je s otežanim odvajanjem od mehaničke ventilacije. *Rezultati:* Ultrazvuk dijafragme je sigurna i jednostavna metoda kojom se mogu mjeriti amplituda pokretljivosti, debljina te brzina kontrakcije dijafragme. *Rasprava:* Amplituda pokretljivosti dijafragme i frakcija zadebljanja dijafragme mogu biti prediktori uspješnog odvajanja od mehaničke ventilacije. Ultrazvuk dijafragme može se usporediti i s drugim široko prihvaćenim indeksima odvajanja od mehaničke ventilacije poput indeksa brzoga plitkog disanja. Prema ultrazvuku dijafragme može se voditi i protektivna ventilacija dijafragme. *Zaključak:* Tehnika ultrazvuka dijafragme ima svojih nedostataka, dosad provedena istraživanja su heterogena i ne postoje jasno definirani protokoli ultrazvučnih mjerenja kao niti referentne vrijednosti dobivenih rezultata mjerenja.

Descriptors
DIAPHRAGMA – diagnostic imaging, physiopathology;
ULTRASONOGRAPHY – methods;
VENTILATOR WEANING;
RESPIRATION, ARTIFICIAL – adverse effects;
ATROPHY

SUMMARY. *Introduction:* The diaphragm is the most important muscle responsible for inspiration. Most patients in intensive care units have some form of diaphragmatic dysfunction that occurs within the first few days of mechanical ventilation. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction is often unrecognized in clinical practice and is associated with difficult weaning from mechanical ventilation. *Results:* Diaphragmatic ultrasound is safe and simple method that can measure the amplitude of motion, thickness, and contraction velocity of the diaphragm. *Discussion:* Diaphragmatic motion amplitude and diaphragmatic thickening fraction can be predictors of successful weaning from mechanical ventilation. Diaphragmatic ultrasound can also be compared with other widely accepted indices of weaning from mechanical ventilation, such as the rapid shallow breathing index. Diaphragmatic ultrasound can also be used to guide diaphragm-protective mechanical ventilation. *Conclusion:* The technique of diaphragmatic ultrasound has its drawbacks; the conducted researches are heterogeneous and there are no clearly defined protocols for ultrasound measurements or reference values for obtained measurement results.

Dijafragma ili ošit je najvažniji mišić koji sudjeluje u procesu disanja, a smješten je između prsne i trbušne šupljine. Anatomski, dijeli se na središnju tetivu i periferna mišićna vlakna koja se dalje dijele na središnji, takozvani kruralni dio, koji polazi od slabinskih kralježaka i periferni rebreni dio, odnosno takozvanu zonu apozicije koja polazi od 7. do 12. rebra. Dijafragmu inerviraju frenični živci koji izlaze iz kralježnice na razini C3-C5. Za vrijeme kontrakcije dijafragma se pomiče kaudalno te se povećanjem volumena prsne šupljine stvara negativni tlak koji omogućava udah. Više od 60% bolesnika primljenih u jedinicu intenzivne medicine ima neki oblik poremećaja funkcije dijafragme koji može biti djelomičan ili potpun te zahvaćati jednu stranu ili cijelu dijafragmu.[1,2,3] Disfunkcija dijafragme klinički se očituje otežanim i ubrzanim disanjem, a karakterističan znak je paradoksalno disanje. Međutim, naročito kod jednostrane i djelomične paralize dijafragme te u bolesnika na mehaničkoj ventilaciji, često je ta disfunkcija neprepoznata u kliničkoj praksi.[4] Disfunkcija dijafragme dovodi do produljenog odvajanja od mehaničke ventilacije, potrebe za ponovnom intubacijom, traheotomijom te naposlijetku povećane stope mortaliteta u jedinici intenzivne medicine.[1] Procjena pravog trenutka odvajanja od mehaničke ventilacije predstavlja velik izazov u intenzivnoj medicini jer prerano odvajanje doprinosi razvoju respira-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Marcela Čučković, dr. med., univ. spec. med., https://orcid.org/0000-0003-1064-1875
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu,
Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb,
e-pošta: marcelamarcec@gmail.com

Primljeno 20. svibnja 2025., prihvaćeno 11. studenoga 2025.

tornih komplikacija i produljenju boravka u jedinici intenzivne medicine.[5] Otežano odvajanje od mehaničke ventilacije događa se u do 25% bolesnika[6], a prema Bolesu i sur. definira se kao nemogućnost odvajanja od mehaničke ventilacije nakon tri ili više neuspješnih testova spontanog disanja ili mehanička ventilacija dulja od tjedan dana nakon prvoga provedenog testa spontanog disanja.[7] Ultrazvuk dijafragme je visoko osjetljiva i specifična metoda te sigurna, neinvazivna i jednostavna tehnika koja se izvodi uz krevet bolesnika, a kojom se mogu mjeriti pokretljivost, debljina te kontraktilnost tog kupolasto oblikovanog mišića.[3,8]

Cilj i metode rada

Cilj je ovog rada dati pregled literature vezane uz primjenu ultrazvuka dijafragme u jedinicama intenzivne medicine prilikom odvajanja od mehaničke ventilacije.

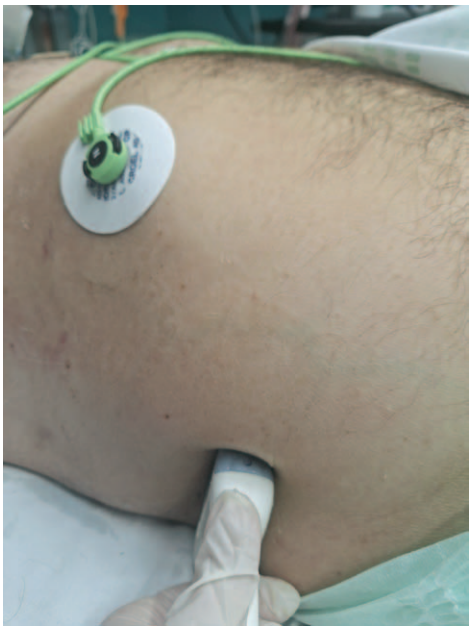
Pretražena je elektronička baza podataka *PubMed* do travnja 2025. godine, na engleskom jeziku, bez ograničenja prema vrsti istraživanja i godini objave članka te prema ključnim riječima: „*diaphragm ultrasound*“ (hrv. ultrazvuk dijafragme), „*diaphragm and weaning*“ (hrv. dijafragma i odvajanje), „*diaphragm dysfunction*“ (hrv. disfunkcija dijafragme), „*diaphragm thickness*“ (hrv. debljina dijafragme), „*diaphragm excursion*“ (hrv. pokretljivost dijafragme). Eliminacijom nepovezanih i ponavljajućih članaka i nakon probira prema sažetcima, pročitani su cjeloviti radovi i preuzete su relevantne referencije te je napravljen sistematizirani pregled literature.

Priložene slike su originalno djelo autora rada.

Rezultati ultrazvučnih mjerenja dijafragme

Ultrazvukom dijafragme najčešće se mjere amplituda pokretljivosti i debljina dijafragme te brzina kontrakcije. U novijoj literaturi spominju se i novije ultrazvučne tehnike,[9] no s obzirom na nedostatan broj istraživanja iste nisu navedene u ovom radu. Kako se struktura i funkcija dijafragme neprestano mijenjaju, potrebno je više ultrazvučnih mjerenja kako bi se dobila prava slika dinamike funkcije dijafragme u vremenu.[10,11] U intubiranih bolesnika, debljinu i pokretljivost dijafragme trebalo bi mjeriti s minimalnom potporom respiratora ili ako je moguće bez nje, kako bi se dobili realniji rezultati.[12] Preferirani položaj bolesnika jest supinacijski zbog boljeg prikaza dijafragme, jednostavnosti i manje varijabilnosti između vremenski odvojenih mjerenja, iako se dijafragma može mjeriti i u polusjedećem, sjedećem ili rijetko stajaćem položaju.[1]

Pokretljivost dijafragme mjeri se konveksnom ultrazvučnom sondom frekvencije između 2 i 5 MHz položenom subkostalno koristeći jetru odnosno slezenu kao akustični prozor (slika 1). Dijafragma se najbolje prikazuje u M-modu kao zadebljala ehogena linija (slika 2). Pokretljivost dijafragme mjeri se na početku i kraju udaha odnosno izdaha te je obično veća straga i postranično te u muškaraca.[9,13,11]



Slika 1. Subkostalni položaj ultrazvučne sonde za prikaz pokretljivosti dijafragme

Figure 1. Subcostal placement of the ultrasound probe to display the movement of the diaphragm

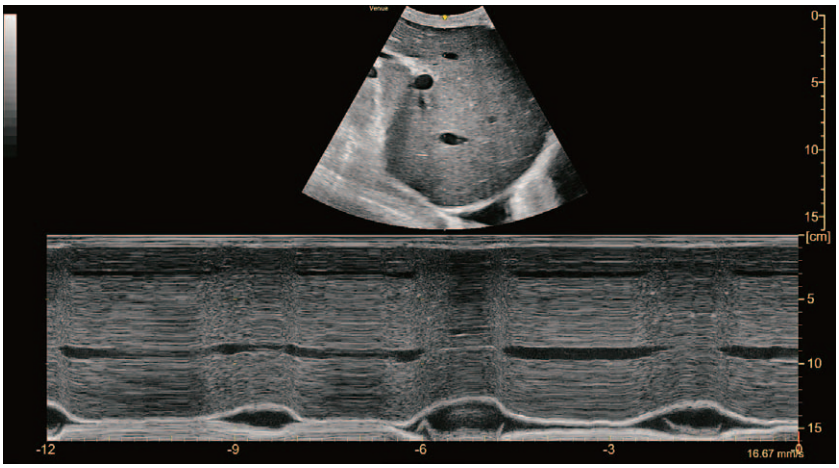
Donje referentne vrijednosti amplitude pokretljivosti dijafragme razlikuju se i u plitkom i dubokom disanju; u plitkom disanju te vrijednosti iznose 0,9 cm za žene i 1 cm za muškarce, a u dubokom disanju 3,6 cm za žene odnosno 4,7 cm u muškaraca.[4] Na disfunkciju dijafragme ukazuje i prisutnost paradoksalnih pokreta.[3]

Uz pokretljivost dijafragme moguće je izmjeriti i brzinu kontrakcije dijafragme koja kvantitativno odražava snagu kontrakcije.[14]

Debljina dijafragme mjeri se linearnom ultrazvučnom sondom frekvencije 7–12 MHz u području zone apozicije. Sonda se položi između 8. i 10. međurebrenog prostora, u kranio-kaudalnom smjeru u prednjoj aksilarnoj liniji ili između prednje i srednje aksilarne linije (slika 3).

Dijafragma se prikazuje u B-prikazu kao hipoehogena linija između pleure i peritoneuma; najdeblja je na kraju udaha, a najtanja na kraju izdaha. U paralizirane dijafragme nema razlike u debljini dijafragme u udahu i izdahu. Donja granica normalnih vrijednosti u zdravih pojedinaca je između 0,8 i 1,6 mm (slika 4).

Mora se napomenuti kako dobivene vrijednosti debljine dijafragme ovise o položaju bolesnika, tjelesnoj konstituciji te međurebrenom prostoru; donji dijelovi



Slika 2. Dijafragma se uočava kao ehogena linija uz jetru; normalan nalaz dijafragme u B-modu i M-modu

Figure 2. The diaphragm is seen as an echogenic line next to the liver; normal finding of the diaphragm in B- and M-mode



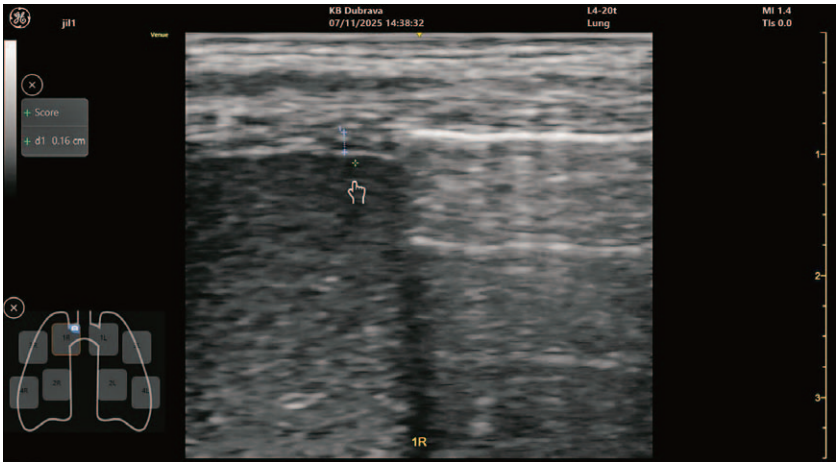
Slika 3. Položaj ultrazvučne sonde u zoni apozicije za mjerenje debljine dijafragme

Figure 3. The position of the ultrasound probe in the apposition zone for measuring the thickness of the diaphragm

dijafragme su deblji nego gornji.[9,13] Dijafragma može biti paradoksalno zadebljana u određenih neuromuskularnih bolesti, a na debljinu dijafragme utječu i životna dob, spol i pušenje.[4] Ako se, prilikom višestrukih mjerenja, debljina dijafragme smanji za više od 10% od prvobitno izmjerene vrijednosti, može se govoriti o atrofiji dijafragme.[9]

Precizniju procjenu atrofije dijafragme daje frakcija zadebljanja dijafragme (engl. *diaphragmal thickness fraction,* DTF) koja se najbolje opisuje sljedećom formulom: razlika u debljini dijafragme na kraju udaha i na kraju izdaha podijeljeno s debljinom dijafragme na kraju izdaha, izraženo u postotku.[3,13] Frakcija zadebljanja dijafragme odražava sposobnost kontrakcije dijafragme tijekom ciklusa disanja.[15]

Na debljinu dijafragme kratkotrajno i reverzibilno utječu i intravenski anestetici, i to najviše propofol, koji smanjuju debljinu dijafragme na kraju izdaha.[16] I pozitivni tlak na kraju izdaha (engl. *positive end-expiratory pressure*, PEEP) ima utjecaja na debljinu i funkciju dijafragme. Naime, pri većim vrijednostima PEEP-a dolazi do skraćenja mišićnih vlakana dijafragme te time dolazi do zadebljanja dijafragme i smanjenja snage kontrakcije, stoga su frakcija zadeblja-



Slika 4. Izmjerena debljina dijafragme od 0,16 cm (označeno plavim pokazivačem) u pacijenta na mehaničkoj ventilaciji

Figure 4. Measured diaphragm thickness of 0.16 cm (marked with a blue pointer) in a patient on mechanical ventilation

nja dijafragme i amplituda pokretljivosti dijafragme manje.[10]

Rasprava

Uloga ultrazvuka dijafragme u odvajanju od mehaničke ventilacije

Čak 80% bolesnika razvije atrofiju dijafragme u prvih 48 sati mehaničke ventilacije, što se u literaturi naziva respiratorom inducirana disfunkcija dijafragme, koja je povezana s nemogućnošću odvajanja i produljenom mehaničkom ventilacijom.[2,3] Uzroci razvoja disfunkcije dijafragme brojni su, međutim, u kontekstu mehaničke ventilacije najčešći uzrok je previsoka tlačna potpora respiratora koja dovodi do atrofije mišića, kao i kontrolirani modaliteti mehaničke ventilacije u usporedbi sa spontanim modalitetima.[16] Patofiziologija navedene disfunkcije osim atrofije mišićnih vlakana uključuje i oksidativni stres, poremećaj homeostaze unutarstaničnog kalcija i proteolizu mišića.[14,17] Kod kontroliranih modaliteta mehaničke ventilacije dolazi do svakodnevnog smanjenja debljine dijafragme za 6%, dok započinjanjem ventilacije u asistiranim modalitetima zbog aktivacije dijafragmalnih mišićnih vlakana dolazi do postupnog oporavka debljine.[18] Na smanjenje debljine dijafragme u kritično oboljelih bolesnika utječe i generalizirana mišićna slabost te stanja poput primjerice sepse.[19] Osim toga, u stanjima teške hipoksije, poput septičnog šoka ili zatajenja srca, funkcija dijafragme nije uvijek poremećena, već povećan rad disanja dovodi do nemogućnosti odvajanja od mehaničke ventilacije.[11] U određenog dijela bolesnika debljina dijafragme se ne mijenja ili se čak povećava, što se pripisuje pokušaju kompenzacijske hipertrofije mišića.[13]

Protokoli odvajanja od mehaničke ventilacije razlikuju se između ustanova. Test spontanog disanja uglavnom uključuje odvajanje pomoću T-nastavka, prilikom čega bolesnik ostaje intubiran, ali bez potpore respiratora, s ciljem održavanja periferne saturacije iznad 92%. Druga opcija je test spontanog disanja uz minimalnu tlačnu potporu respiratora (najčešće 5 cm H_20). Uspješnim odvajanjem uglavnom se smatra adekvatno spontano disanje više od 48 sati nakon ekstubacije.[5,18]

Provedena istraživanja vezana uz ulogu ultrazvuka dijafragme u odvajanju od mehaničke ventilacije heterogena su, odnosno nema jasno definiranih referentnih vrijednosti mjerenja i različiti su zaključci studija. Amplituda pokretljivosti dijafragme i frakcija zadebljanja dijafragme, s osjetljivošću i specifičnošću iznad 80%, mogu biti prediktori uspješnog odvajanja od mehaničke ventilacije.[10] Jedna metaanaliza je pokazala kako ultrazvukom izmjerena amplituda pokretljivosti dijafragme veća od 10 mm, kao i frakcija zadebljanja dijafragme iznad 30%, mogu biti prediktori uspješnog odvajanja od mehaničke ventilacije, no uz značajnu heterogenost različitih studija, prvenstveno u smislu različitog položaja bolesnika za vrijeme ultrazvučnih mjerenja. Prema istoj metaanalizi upitno je i koliko vrijeme provedeno na mehaničkoj ventilaciji utječe na funkciju dijafragme odnosno uspješnost odvajanja od respiratora.[5] Prema većini istraživanja, vrijednost frakcije zadebljanja dijafragme iznad 36% u korelaciji je s uspješnim odvajanjem od mehaničke ventilacije nakon testa spontanog disanja, dok vrijednost ispod 20% ukazuje na vjerojatnu paralizu odnosno atrofiju dijafragme.[3,13] Frakcija zadebljanja dijafragme ima pozitivnu prediktivnu vrijednost za bolesnike koji će se uspješno odvojiti od mehaničke ventilacije i ekstubirati bez razvoja komplikacija.[6] S druge strane, u oboljelih od COVID-19 frakcija zadebljanja dijafragme nije se pokazala kao prediktor neuspješnog odvajanja od mehaničke ventilacije.[20] Nadalje, prema jednom istraživanju brzina kontrakcije dijafragme iznad 8 mm u sekundi ima visoku osjetljivost i specifičnost za uspješnu ekstubaciju.[14]

Tablica 1. Rezultati metaanaliza ultrazvučnih mjerenja dijafragme kao prediktora uspješnog odvajanja od mehaničke ventilacije

Table 1. Results of meta-analyses of ultrasound measurements of the diaphragm as a predictor of successful weaning from mechanical ventilation

Metaanalize Meta-analyses	Broj uključenih studija Number of included studies	Vrijednosti ultrazvučnih mjerenja povezane s uspješnim odvajanjem od mehaničke ventilacije (osjetljivost/specifičnost) Ultrasound measurement values associated with successful weaning from mechanical ventilation (sensitivity/specificity)
Parada-Gereda i sur./et al.[5]	19	DTF 29% (85%/75%) DE >1 cm (80%/80%)
Mahmoodpoor i sur./et al.[8]	19	DTF >30% (87%/77%)

DTF = diaphragmal thickness fraction/hrv. frakcija zadebljanja dijafragme
DE = diaphragm excursion / hrv. pokretljivost dijafragme

Tablica 1 prikazuje rezultate metaanaliza, odnosno granične vrijednosti te osjetljivost i specifičnost ultrazvučnih parametara povezanih s uspješnim odvajanjem od mehaničke ventilacije.

Smjernice Europskog društva intenzivne medicine (engl. *European Society of Intensive Care Medicine*, ESICM) za korištenje ultrazvuka u jedinicama intenzivne medicine iz 2021. godine navode slabu preporuku za ultrazvučnu procjenu pokretljivosti dijafragme kao osnovne vještine u procjeni funkcije dijafragme u bolesnika koji su u procesu odvajanja od mehaničke ventilacije. Za indeks zadebljanja dijafragme ne mogu dati preporuku jer je zahtjevnija tehnika za izvođenje.[21]

Međutim, neki su bolesnici unatoč dokazanoj disfunkciji dijafragme ipak uspješno odvojeni od mehaničke ventilacije.[10] Navedeno se objašnjava činjenicom kako uspješno odvajanje od mehaničke ventilacije ovisi o više čimbenika: oporavku od bolesti, radi li se o akutnoj infektološkoj bolesti ili primjerice akutizaciji kronične bolesti poput kronične opstruktivne bolesti pluća te ostalim kroničnim komorbiditetima. Kako se bolesnik oporavlja od osnovne bolesti tako se i funkcija pluća popravlja te se time i kompenzira atrofija dijafragme.[17,22] Nakon uspješnog testa spontanog disanja ultrazvučno dijagnosticirana disfunkcija dijafragme nije povezana s neuspješnim odvajanjem.[10] Ultrazvuk dijafragme je stoga možda bolji prediktor uspješnosti testa spontanog disanja nego same ekstubacije, zato bi prva mjerenja trebalo učiniti i prije početka testa spontanog disanja.[12]

U bolesnika s akutnim respiratornim distres sindromom frakcija zadebljanja dijafragme sama po sebi ne može previdjeti ishod odvajanja od mehaničke ventilacije i ekstubacije, no u kombinaciji s ultrazvukom pluća i indeksom brzoga plitkog disanja (engl. *Rapid Shallow Breathing Index,* RSBI) na kraju testa spontanog disanja može predvidjeti uspješnost ekstubacije.[15] RSBI je omjer frekvencije disanja i udisajnog volumena; vrijednost ispod 105 udaha u minuti po litri udisajnog volumena ukazuje na vjerojatno uspješnu ekstubaciju. Široko je upotrebljavan indeks prvenstveno zbog svoje jednostavnosti, visoke osjetljivosti i specifičnosti, no uzima u obzir ulogu svih mišića zaduženih za udah, a ne isključivo individualnu funkciju dijafragme. Također, može biti lažno pozitivan budući da kod disfunkcije dijafragme drugi mišići mogu kompenzirati nedostatnu funkciju dijafragme za ostvarenje adekvatnog volumena udaha, no ti isti mišići brzo se zamore i više ne mogu ostvariti kompenzaciju te se javlja potreba za reintubacijom.[14] Nekoliko studija na manjem broju bolesnika pokazalo je kako je ultrazvuk dijafragme bolji indeks predviđanja uspješne ekstubacije od RSBI-a,[23,24] pogotovo u starijoj populaciji,[25] no daljnja istraživanja na većem broju bolesnika ipak su potrebna kako bi se dobili značajniji rezultati. Jedna metaanaliza je pokazala kako je indeks zadebljanja dijafragme točnija metoda od drugih ultrazvučnih mjerenja kao i od RSBI-a.[8] Neki autori su predložili omjer frekvencije disanja i amplitude pokretljivosti dijafragme kao prediktor odvajanja od mehaničke ventilacije (tzv. D-RSBI, odnosno, omjer RR/DE), no pitanje je koliku prediktivnu vrijednost taj omjer uistinu ima. S druge strane, omjer frekvencije disanja i frakcije zadebljanja dijafragme (omjer RR/DTF), s osjetljivošću većom od 87% i specifičnošću od 75%, potencijalno je dobar prognostički indeks odvajanja od mehaničke ventilacije jer uzima u obzir individualnu funkciju dijafragme u procesu disanja kao i sam rad disanja.[11,26] Također, jedna manja studija je pokazala kako je ultrazvuk dijafragme jednakovrijedan tradicionalnim kliničkim prediktorima odvajanja od mehaničke ventilacije poput hemodinamske stabilnosti, izostanka respiratornog distresa i održavanja normalnih vrijednosti tlakova dišnog sustava.[27]

Osim predviđanja uspješnosti odvajanja od mehaničke ventilacije, ultrazvuk dijafragme može imati ulogu i u predviđanju uspješnosti neinvazivne ventilacije u bolesnika s akutnom egzacerbacijom kronične plućne bolesti. Naime, istraživanja su pokazala kako je unutar jednog sata od započinjanja neinvazivne ventilacije pokretljivost dijafragme veća od 1,8 cm povezana s padom $PaCO_2$ odnosno sa smanjenjem dinamičke hiperinflacije. Predviđanje uspješnosti neinvazivne ventilacije smanjuje rizik zakašnjelog započinjanja mehaničke ventilacije.[19]

Ultrazvuk dijafragme ima svoju ulogu u praćenju oporavka debljine i funkcije mišića[13] te, u skladu s navedenim, može biti alternativna metoda procjene poslijeoperacijskoga ostatnog neuromišićnog bloka kao uzroka produljenog vremena do ekstubacije.[28]

Naposljetku, treba uzeti u obzir kako produljena mehanička ventilacija, razvoj respiratornih komplikacija, a time i dulji boravak u jedinici intenzivne medicine značajno povećava financijske troškove liječenja bolesnika. Stoga u bolesnika s normalnom funkcijom dijafragme vrijeme do ekstubacije može i treba biti skraćeno primjenom ultrazvuka dijafragme.[18]

Protektivna ventilacija dijafragme

Posljednjih se godina u objavljenim radovima, uz protektivnu plućnu ventilaciju, spominje i protektivna ventilacija dijafragme prema kojoj treba izbjeći premalu kao i preveliku tlačnu potporu respiratora. Tlačnu potporu respiratora trebalo bi pažljivo titrirati prema bolesnikovom disanju kako bi se postigle optimalne vrijednosti frakcije zadebljanja dijafragme između 15% i 40%.[10] Ako je frakcija ispod 15%, trebalo bi smanjiti tlačnu potporu respiratora, dok kod vrijednosti iznad 30 – 50% tlačnu potporu treba povisiti kako bi se izbjegla hiperinflacija pluća. Naravno, neophodno je i usporedno promatranje ostalih parametara kao što su primjerice volumen udaha i frekvencija disanja te acidobazni status. Iako je idealna razina aktivnosti same dijafragme još uvijek nepoznata, smatra se kako ona odgovara ezofagealnom tlaku između 4 i 8 cm H_2O.[19] Naravno, osim titracije same tlačne potpore, ponekad bolesnicima ipak treba uvesti sedaciju, intermitentnu relaksaciju ili dodatnu analgeziju kako bi se omogućila protektivna ventilacija.[29]

Ograničenja ultrazvuka dijafragme

Ultrazvučna procjena dijafragme ovisi o iskustvu i subjektivnoj interpretaciji i mjerenjima ultrasoničara. Veliki su rasponi normalnih vrijednosti jer nema stan-

dardizacije ultrazvučne tehnike, odnosno odabira i pozicije ultrazvučne sonde, dubine i svjetline te B-moda ili M-moda. Također, dobivena mjerenja ovise o položaju bolesnika, spolu, pretilosti i drugim patološkim stanjima samih pluća i prsne šupljine. Nadalje, u do 15% kritično oboljelih bolesnika ne može se prikazati cijela dijafragma, najčešće lijeva strana i to zbog pomicanja pluća, plinova u probavnoj cijevi i malog akustičnog prozora slezene. Ponekad se pokreti dijafragme bolje prikažu ako se sonda pomakne kaudalnije te se smanji kut sonde u odnosu na trbušnu stijenku. Mišljenja su stručnjaka da su dovoljna mjerenja na desnoj strani koja se mogu aproksimirati na cijelu dijafragmu, osim ako ne postoji sumnja na patologiju jedne strane dijafragme, primjerice kao kod jednostrane ozljede freničnog živca. Mjerenje debljine dijafragme napredna je vještina koja zahtijeva velik broj pregleda pod nadzorom iskusnog ultrasoničara. Ne postoji jasan zaključak treba li uključiti i pleuru i peritoneum u mjerenja debljine dijafragme. Nadalje, nije jasno definirano u kojem bi točno trenutku respiratornog ciklusa trebalo izmjeriti navedene parametre (primjerice ima li razlike u mjerenju u trenutku samog vrhunca udaha ili na kraju samog udaha) te ima li to utjecaja na konačne rezultate i zaključke i u kojoj mjeri.[4,9,11,13] I zaključno, u slučaju teške upale odnosno edema dijafragme, ultrazvuk dijafragme je značajno manje osjetljiva metoda za procjenu funkcije dijafragme.[30]

Zaključak

Ultrazvuk dijafragme je jednostavna i sigurna metoda za procjenu funkcije dijafragme. Dosadašnja istraživanja pokazala su kako ultrazvuk dijafragme za vrijeme testa spontanog disanja može ukazati na poremećaj funkcije dijafragme i može biti jedan od prediktora uspješnog odvajanja od mehaničke ventilacije, no zbog heterogenosti dosadašnjih istraživanja i ograničenja ultrazvučne tehnike potrebna su daljnja istraživanja na većem broju bolesnika kako bi se točnije definirale referentne tehnike i vrijednosti mjerenja. Budući da je cilj svake jedinice intenzivne medicine smanjiti vrijeme provedeno na mehaničkoj ventilaciji, može se zaključiti kako ultrazvuk dijafragme ima svoje mjesto u budućnosti svakodnevne kliničke prakse u jedinicama intenzivne medicine.

KRATICE

DTF – engl. *diaphragmal thickness fraction* (frakcija zadebljanja dijafragme)
PEEP – engl. *positive end expiratory pressure* (pozitivni tlak na kraju izdaha)
DE – engl. *diaphragm excursion* (pokretljivost dijafragme)
ESICM – engl. *European Society of Intensive Care Medicine* (Europsko društvo intenzivne medicine)
RSBI – engl. *Rapid Shallow Breathing Index* (indeks brzoga plitkog disanja)
$PaCO_2$ – parcijalni tlak ugljikovog dioksida u arterijskoj krvi
RR/DE – engl. *respiratory rate / diaphragm excursion* (frekvencija disanja / pokretljivost dijafragme)
RR/DTF – engl. *respiratory rate / diafragmal thickness fraction* (frekvencija disanja / frakcija zadebljanja dijafragme)

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

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

LITERATURA

1. *Santana PV, Cardenas LZ, Albuquerque ALP, Carvalho CRR, Caruso P.* Diaphragmatic ultrasound: a review of its methodological aspects and clinical uses. J Bras Pneumol. 2020; 46(6):e20200064.
2. *Vetrugno L, Orso D, Bove T.* Ultrasound of the diaphragm-an essential tool for pulmonologists and intensivists. J Bras Pneumol. 2020;46(6):e20200367.
3. *Ferrari G, De Filippi G, Elia F, Panero F, Volpicelli G, Aprà F.* Diaphragm ultrasound as a new index of discontinuation from mechanical ventilation. Crit Ultrasound J. 2014;6(1):8.
4. *Posavec ALj, Huzjan Korunić R, Piskač Živković N.* Ultrazvuk dijafragme i njegova primjena u kliničkoj praksi. Med Flumin. 2023;59(3):273–79.
5. *Parada-Gereda HM, Tibaduiza AL, Rico-Mendoza A, Molano-Franco D, Nieto VH, Arias-Ortiz WA i sur.* Effectiveness of diaphragmatic ultrasound as a predictor of successful weaning from mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2023;27(1):174.
6. *Samanta S, Singh RK, Baronia AK, Poddar B, Azim A, Gurjar M.* Diaphragm thickening fraction to predict weaning – a prospective exploratory study. J Intens Care. 2017;5:62.
7. *Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C i sur.* Weaning from mechanical ventilation. Eur Respir J 2007;29:1033–56.
8. *Mahmoodpoor A, Fouladi S, Ramouz A, Shadvar K, Ostadi Z, Soleimanpour H.* Diaphragm ultrasound to predict weaning outcome: systematic review and meta-analysis. Anaesthesiol Intens Ther. 2022;54(2):164–74.
9. *Haaksma ME, Smit JM, Boussuges A, Demoule A, Dres M, Ferrari G i sur.* EXpert consensus On Diaphragm UltraSonography in the critically ill (EXODUS): a Delphi consensus state-

ment on the measurement of diaphragm ultrasound-derived parameters in a critical care setting. Crit Care. 2022;26(1):99.
10. *Mousa A, Klompmaker P, Tuinman PR.* Setting positive end-expiratory pressure: lung and diaphragm ultrasound. Curr Opin Crit Care. 2024;30(1):53–60.
11. *Boussuges A, Rives S, Finance J, Brégeon F.* Assessment of diaphragmatic function by ultrasonography: Current approach and perspectives. World J Clin Cases. 2020;8(12):2408–24.
12. *Dres M, Demoule A.* Monitoring diaphragm function in the ICU. Curr Opin Crit Care. 2020;26(1):18–25.
13. *Laghi FA Jr, Saad M, Shaikh H.* Ultrasound and non-ultrasound imaging techniques in the assessment of diaphragmatic dysfunction. BMC Pulm Med. 2021;21(1):85.
14. *Banerjee A, Mehrotra G.* Comparison of Lung Ultrasound-based Weaning Indices with Rapid Shallow Breathing Index: Are They Helpful? Indian J Crit Care Med. 2018;22(6):435–40.
15. *Liu Y, Zhou Y, Liu P, Ying W, Wu H, Dong Z.* Combined lung and diaphragm ultrasound predicts extubation outcomes in ARDS: a prospective study. Eur J Med Res. 2024;29(1):510.
16. *Pearson SD, Lin J, Stutz MR, Lecompte-Osorio P, Pohlman AS, Wolfe KS i sur.* Immediate Effect of Mechanical Ventilation Mode and Sedative Infusion on Measured Diaphragm Thickness. Ann Am Thorac Soc. 2022;19(9):1543–50.
17. *Grosu HB, Ost DE, Lee YI, Song J, Li L, Eden E i sur.* Diaphragm Muscle Thinning in Subjects Receiving Mechanical Ventilation and Its Effect on Extubation. Respir Care. 2017; 62(7):904–11.
18. *McCool FD, Oyieng'o DO, Koo P.* The Utility of Diaphragm Ultrasound in Reducing Time to Extubation. Lung. 2020; 198(3):499–505.
19. *Tuinman PR, Jonkman AH, Dres M, Shi ZH, Goligher EC, Goffi A i sur.* Respiratory muscle ultrasonography: methodology, basic and advanced principles and clinical applications in ICU and ED patients-a narrative review. Intens Care Med. 2020;46(4):594–605.
20. *Vetrugno L, Orso D, Corradi F, Zani G, Spadaro S, Meroi F i sur.* Diaphragm ultrasound evaluation during weaning from mechanical ventilation in COVID-19 patients: a pragmatic, cross-section, multicenter study. Respir Res. 2022;23(1):210.
21. *Robba C, Wong A, Poole D, Al Tayar A, Arntfield RT, Chew MS i sur.* European Society of Intensive Care Medicine task force for critical care ultrasonography*. Basic ultrasound head-to-toe skills for intensivists in the general and neuro intensive care unit population: consensus and expert recommendations of the European Society of Intensive Care Medicine. Intens Care Med. 2021;47(12):1347–67.
22. *Fritsch SJ, Siemer AG, Dreher M, Simon TP, Marx G, Bickenbach J.* Diaphragm ultrasound in patients with prolonged weaning from mechanical ventilation. Quant Imaging Med Surg. 2024;14(5):3248–63.
23. *Alam MJ, Roy S, Iktidar MA, Padma FK, Nipun KI, Chowdhury S i sur.* Diaphragm ultrasound as a better predictor of successful extubation from mechanical ventilation than rapid shallow breathing index. Acute Crit Care. 2022;37(1):94–100.
24. *Lalwani LK, Govindagoudar MB, Singh PK, Sharma M, Chaudhry D.* The role of diaphragmatic thickness measurement in weaning prediction and its comparison with rapid shallow breathing index: a single-center experience. Acute Crit Care. 2022;37(3):347–54.
25. *Er B, Mızrak B, Aydemir A, Binay S, Doğu C, Kazancı D i sur.* Is diaphragm ultrasound better than rapid shallow breathing index for predicting weaning in critically ill elderly patients? Tuberk Toraks. 2023;71(3):197–202.
26. *Eksombatchai D, Sukkratok C, Sutherasan Y, Junhasavasdikul D, Theerawit P.* The ratio of respiratory rate to diaphragm thickening fraction for predicting extubation success. BMC Pulm Med. 2023;23(1):109.
27. *Toledo TG, Bacci MR.* Value of Diaphragm Ultrasonography for Extubation: A Single-Blinded Randomized Clinical Trial. Crit Care Res Pract. 2023;2023:8403971.
28. *Lang J, Liu Y, Zhang Y, Huang Y, Yi J.* Peri-operative diaphragm ultrasound as a new method of recognizing post-operative residual curarization. BMC Anesthesiol. 2021;21 (1):287.
29. *de Vries HJ, Jonkman AH, de Grooth HJ, Duitman JW, Girbes ARJ, Ottenheijm CAC i sur.* Lung- and Diaphragm-Protective Ventilation by Titrating Inspiratory Support to Diaphragm Effort: A Randomized Clinical Trial. Crit Care Med. 2022; 50(2):192–203.
30. *Francis CA, Hoffer JA, Reynolds S.* Ultrasonographic Evaluation of Diaphragm Thickness During Mechanical Ventilation in Intensive Care Patients. Am J Crit Care. 2016;25(1):e1–8.

Liječ Vjesn 2026;148:45–52
https://doi.org/10.26800/LV-148-1-2-7

Pregled | Review

Oksidacijski stres i lipidna peroksidacija – od molekularnih mehanizama do klinike

Oxidative stress and lipid peroxidation – from molecular mechanisms to clinic

Suzana Borović Šunjić[1], Morana Jaganjac[1], Anita Stojanović Marković[1], Mirna Halasz[1], Josipa Vlainić[1], Petra Jurešić[2], Zlatko Marušić[2], Kamelija Žarković[2], Neven Žarković[1]✉

[1] Laboratorij za oksidacijski stres, Zavod za molekularnu medicinu, Institut Ruđer Bošković, Zagreb
[2] Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Deskriptori
OKSIDACIJSKI STRES – fiziologija;
LIPIDNA PEROKSIDACIJA – fiziologija;
REAKTIVNE KISIKOVE TVARI – metabolizam;
ALDEHIDI – metabolizam; ANTIOKSIDANSI;
REPERFUZIJSKA OZLJEDA – metabolizam, patologija;
HORMEZA; ATEROSKLEROZA – metabolizam;
NEURODEGENERATIVNE BOLESTI – metabolizam;
ALZHEIMEROVA BOLEST; AMILOID BETA PEPTIDI;
UPALA – metabolizam;
KARCINOGENEZA – metabolizam; BIOMARKERI

SAŽETAK. Pojam oksidacijski stres podrazumijeva procese stvaranja suviška reaktivnih kisikovih tvari (ROS) u odnosu na mogućnosti nadzora ROS-a od strane stanica i organizma putem antioksidansa. Posljedično ROS više ne obnašaju fiziološke uloge u regulaciji metabolizma i prijenosa staničnih signala potrebnih za rast i razvoj stanica, već postaju štetne tvari koje napadaju lipide, proteine i nukleinske kiseline. Oksidacijski stres prati organizam tijekom cijelog života, te može izazvati reverzibilna oštećenja koja u konačnici pogoduju jačanju obrambenih snaga organizma mehanizmom hormeze. Međutim, dugotrajan i agresivan oksidacijski stres pogoduje nastanku niza različitih bolesti vezanih uz starenje i stres, pa tako i neurodegenerativnih bolesti i zloćudnih tumora. Bitna sastavnica oksidacijskog stresa jest lipidna peroksidacija, koja poput oksidacijskog stresa može imati i poželjne i vrlo štetne učinke. To je uvelike zbog konačnih produkata oksidacije višestruko nezasićenih masnih kiselina, od kojih je posebno važan 4-hidroksinonenal (HNE) koji djeluje kao drugi glasnik ROS-a jer postiže slične učinke kao ROS, čak i kad prestane oksidacijski stres, te se mogu odrediti u tkivima i tjelesnim tekućinama. Zbog toga su istraživanja oksidacijskog stresa i lipidne peroksidacije važna radi boljeg razumijevanja bolesti vezanih uz starenje i stres, radi razvoja dijagnostičkih postupaka, kao i mogućnosti njihove primjene u integrativnoj medicini.

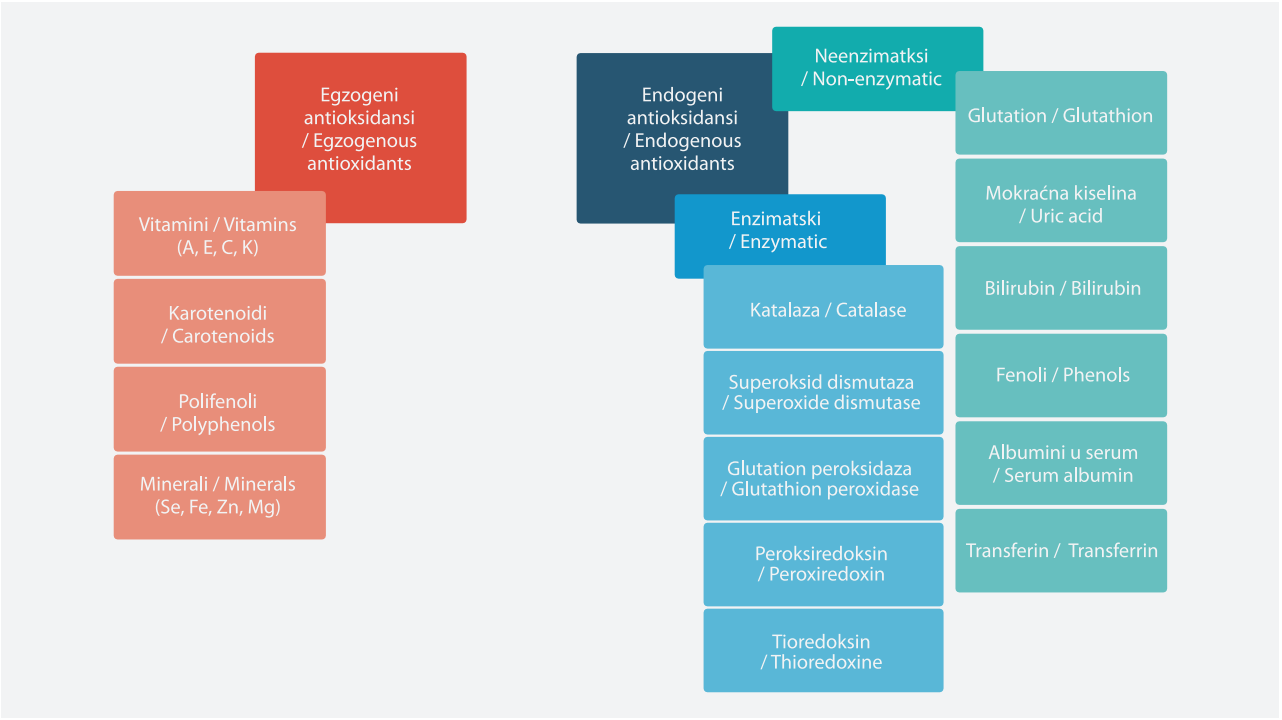
Descriptors
OXIDATIVE STRESS – physiology;
LIPID PEROXIDATION – physiology;
REACTIVE OXYGEN SPECIES – metabolism;
ALDEHYDES – metabolism; ANTIOXIDANTS;
REPERFUSION INJURY – metabolism, pathology;
HORMESIS; ATHEROSCLEROSIS – metabolism;
NEURODEGENERATIVE DISEASES – metabolism;
ALZHEIMER DISEASE; AMYLOID BETA-PEPTIDES;
I NFLAMMATION – metabolism;
CARCINOGENESIS – metabolism; BIOMARKERS

SUMMARY. The term oxidative stress refers to the processes that create an excess of reactive oxygen species (ROS) in relation to the ability of cells and the body to control ROS with antioxidants. Consequently, ROS no longer play a physiological role in regulating metabolism and cell signaling necessary for the growth and development of cells, but instead become harmful substances that attack lipids, proteins, and nucleic acids. Oxidative stress accompanies the body throughout life and can cause reversible damage that ultimately favors the strengthening of the body's defenses by the hormesis mechanism. However, long-term and aggressive oxidative stress favors the development of many different diseases associated with aging and stress, including neurodegenerative diseases and malignant tumors. An important component of oxidative stress is lipid peroxidation, which, like oxidative stress, can have both desirable and very harmful effects. This is largely due to the formation of reactive aldehydes, as the final products of the oxidation of polyunsaturated fatty acids, of which 4-hydroxynonenal (HNE) is particularly important, acting as a second messenger of ROS because it achieves similar effects as ROS, even when oxidative stress ceases, and can be measured in tissues and body fluids. Therefore, research on oxidative stress and lipid peroxidation is important for a better understanding of diseases related to aging and stress, for the development of diagnostic procedures, and the possibilities of their application in integrative cancer therapies.

Oksidacijski stres danas se prepoznaje kao važan čimbenik u nastanku i napredovanju brojnih bolesti s kojima se liječnici svakodnevno susreću – od infarkta miokarda i moždanog udara, preko Alzheimerove bolesti, do zloćudnih tumora. Razumijevanje temeljnih mehanizama oksidacijskog stresa i lipidne peroksidacije stoga nije samo akademsko pitanje, već ima izravne implikacije za dijagnostiku, praćenje i liječenje bolesnika. Tijekom aerobnog metabolizma iz kisika mogu nastati različite vrlo reaktivne kisikove tvari (engl. *reactive oxygen species* – ROS). Iako se na ROS u početku gledalo isključivo kao na štetne nusprodukte metabolizma, danas je poznata njihova ključna uloga u tzv. „redoks signalnim putevima" te spoznaja da su ove tvari potrebne za normalnu funkciju stanica. Stoga su ROS bitne za održavanje normalnih fizioloških procesa u organizmu, sudjeluju u regulaciji staničnog rasta, funkcija i smrti stanica,[1,2] te igraju fiziološku ulogu u regulaciji funkcije imunološkog sustava.[3] Kada je stvaranje i uklanjanje ROS-a u ravnoteži, govorimo o redoks homeostazi, dok pomak ravnoteže u korist prooksidansa dovodi do dinamičkog procesa koji se naziva oksidacijski stres.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Neven Žarković, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-5032-0369,
Laboratorij za oksidacijski stres, Zavod za molekularnu medicinu,
Institut Ruđer Bošković, Bijenička 54, 10000 Zagreb, e-pošta: nz.2024@outlook.com

Primljeno 14. listopada 2025., prihvaćeno 29. prosinca 2025.



Slika 1. Egzogeni i endogeni sustavi antioksidacijske zaštite u ljudi
Figure 1. Exogenous and endogenous systems of antioxidant defense in humans

Oksidacijski stres i antioksidacijski mehanizmi zaštite

Do oksidacijskog stresa može doći zbog prekomjerne proizvodnje ROS-a i/ili oslabljenog antioksidacijskog odgovora. Manji poremećaji u ravnoteži često izazivaju homeostatske prilagodbe, štoviše snaže mogućnosti obrane od oksidacijskog stresa putem procesa prilagodbe – hormeze, dok intenzivniji i kronični oblici oksidacijskog stresa mogu dovesti do nepovratnih oštećenja stanica i njihove smrti. Oksidacijski stres igra ključnu ulogu u patofiziologiji ozljeda i upale te poremećaja vezanih uz stres i starenje. Posebno se ističe značaj oksidacijskog stresa u bolestima kardiovaskularnog sustava te u autoimunim poremećajima, ali i u degenerativnim procesima i zloćudnim tumorima. Oksidacijski stres doprinosi i oštećenju vida i drugih osjetila te u metaboličkim poremećajima, uključujući i metabolički sindrom.[4,5]

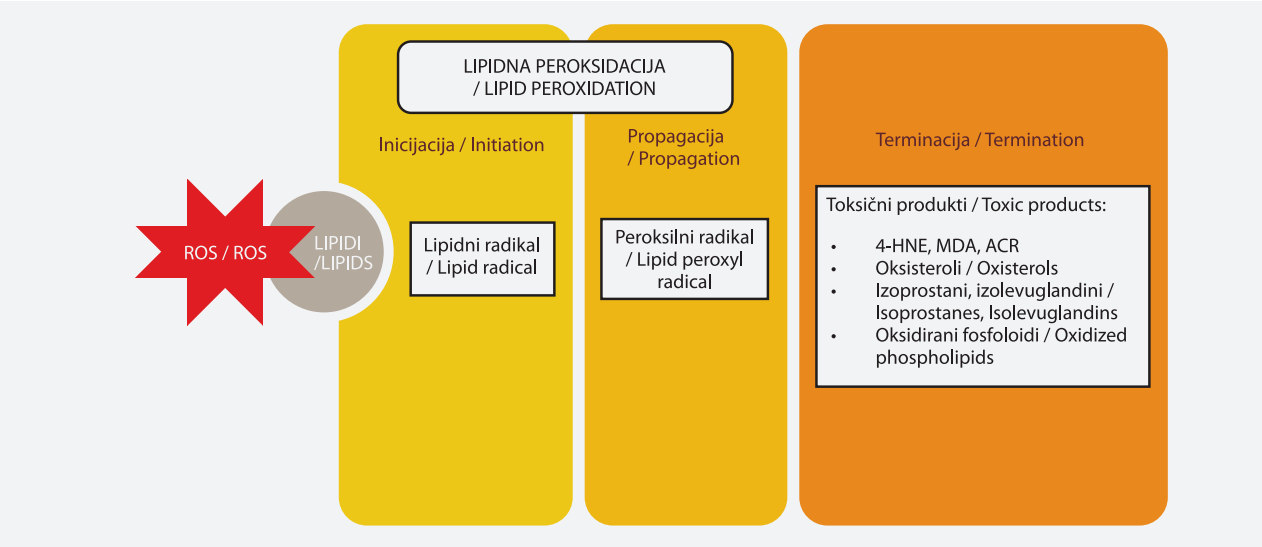
Kao što i sam naziv govori, ROS uključuju spojeve koji sadrže kisik, a mogu biti slobodni radikali, kao što je hidroksilni radikal ($OH^{\bullet}$) ili pak reaktivne molekule koje nisu radikali, kao što su vodikov peroksid (H_2O_2) i ozon (O_3). Prisutnost upale u organizmu često je izvor povećanoga endogenog stvaranja ROS-a, kao što je to i nepravilna prehrana, ali i svako stresno stanje, pa i pojačana tjelesna aktivnost. Oko 90% ROS-a u stanici nastaje u mitohondrijima, a potencijalnu opasnost za stanicu predstavlja nekontrolirano „curenje" 1 – 2% ovako nastaloga superoksidnog aniona (O_2^-), pa se enzim superoksid dismutaza (SOD) O_2^- pretvara u H_2O_2.[6–9] Premda nije slobodni radikal, jer nema nesparenih elektrona u omotaču, H_2O_2 je relativno stabilna ROS molekula koja može relativno lako prolaziti kroz stanične membrane koje pri tome često budu oštećene.[10] Iz H_2O_2 u nazočnosti željeza dolazi do stvaranja $OH^{\cdot}$, najreaktivnijeg i najštetnijeg kisikovog radikala, što mogu spriječiti tvari koje stabiliziraju željezo i enzim katalaza koja razgrađuje H_2O_2 u vodu i kisik.[11,12]

U konačnici oksidacijski stres može oštetiti pojedine organe te dovodi do sustavnih poremećaja, šoka pa i smrti cijelog organizma. Stoga se organizam od štetnih učinaka ROS-a brani putem antioksidacijskih mehanizama zaštite koji se dijele na enzimatske i neenzimatske, a prema mjestu izvora na endogene i egzogene (slika 1). Endogene antioksidanse proizvodi sam organizam, dok se egzogeni unose putem prehrane, a oba sustava su bitna u neutralizaciji ROS-a.

Unatoč važnim pozitivnim učincima antioksidansa, njihov pretjeran unos, osobito u obliku dodataka prehrani, može imati negativne posljedice za organizam. Zato se preporučuje unos antioksidansa primarno putem uravnotežene prehrane bogate voćem i povrćem, bez umjetnih dodataka prehrani.

Lipidna peroksidacija

Stanični „lipidom" (sveukupni sastav lipida) vrlo je dinamičan zbog stalnog utjecaja različitih fizioloških i



Slika 2. Shematski prikaz lančane reakcije lipidne peroksidacije potaknute djelovanjem ROS-a
Figure 2. The scheme of the lipid peroxidation chain reaction triggered by ROS

patoloških čimbenika.[13] Višestruko nezasićene masne kiseline (PUFA, od engl. *polyunsaturated fatty acids*) koje su sastavni dio bioloških membrana bitne su za funkcioniranje membrane i posebno osjetljive na visoke razine ROS-a. Lančana reakcija lipidne peroksidacije odvija se u tri faze: inicijacija, propagacija i terminacija (slika 2). Pri tome treba imati na umu da će inicijacija lipidne peroksidacije nastati tek u slučaju nedostatka antioksidansa topivih u masti (prvenstveno vitamina E). S tim povezano, pojam terminacija podrazumijeva prekid procesa lipidne peroksidacije zbog djelovanja antioksidansa, a ako ne dođe do terminacije/prekida lipidi će biti potpuno razgrađeni, uglavnom u toksične produkte lipidne peroksidacije.

Vrsta konačnog produkta lipidne peroksidacije ovisit će o vrsti oksidirane PUFA-e.[14] Među konačnim produktima lipidne peroksidacije omega-6 su medicinski posebno važni reaktivni aldehidi, poput malondialdehida (MDA), 4-hidroksinonenala (HNE ili 4-HNE) i akroleina.[15–18] Reaktivni aldehidi u visokim koncentracijama oštećuju stanične proteine i DNA, poput ROS-a. Upravo zato antioksidansi, poput vitamina E, imaju vrlo značajnu ulogu u zaštiti stanice od oštećenja uzrokovanih oksidacijskim stresom i lipidnom peroksidacijom.[19] Reaktivni aldehidi su manje reaktivni od ROS-a, zato mogu putovati kroz membrane, daleko od mjesta nastanka, te inicirati ponovno oksidacijski stres i lipidnu peroksidaciju.

Jedan od produkata lipidne peroksidacije koji je najviše istraživan zbog svojih bioaktivnih svojstava jest HNE. S obzirom na njegovu visoku reaktivnost HNE može ulaziti u interakcije s različitim makromolekulama te tako utjecati na brojne stanične funkcije i signalne puteve.[20–22] Stoga HNE može regulirati ekspresiju gena ili se pak vezati na proteine i DNA, čime uzrokuje njihovo oštećenje i/ili poremećaj funkcije. Zbog tih osobina HNE je poput ROS-a uključen u patogenezu mnogih bolesti, uključujući aterosklerozu, neurodegenerativne i tumorske bolesti.[5,15,16] Produkti lipidne peroksidacije mogu se određivati u tjelesnim tekućinama i smatraju se pouzdanim biljezima oksidacijskog stresa te se ponekad koriste kao dodatni predikcijski biljezi za razne bolesti.[23–25]

Ishemijsko-reperfuzijska ozljeda i upala

Ishemijsko-reperfuzijska ozljeda najčešći je oblik potencijalno patološkoga oksidacijskog stresa, posebice u slučaju infarkta miokarda i cerebrovaskularnog inzulta, te uzrokuje upalnu reakciju koja propagira oštećenje tkiva oksidacijskim stresom. Smanjena opskrba krvlju, ishemija, uglavnom je uzrokovana vazokonstrikcijom[26,27], upalom[28], aterosklerozom[29] ili blokadom protoka ugruščima u trombozi i emboliji.[30] Normalizacija protoka krvi kroz zahvaćeno područje, reperfuzija, uz poboljšanje opskrbe kisikom dovodi i do ishemijsko-reperfuzijske ozljede,[31] koja se najčešće opisuje u srcu,[32] mozgu[33] i plućima[34] , premda i drugi organi također mogu biti zahvaćeni. Ponovljeni napadi ishemije i reperfuzije također dovode do stvaranja rana i neuspjeha zacjeljivanja kroničnih rana kao što su dekubitusi i dijabetički ulkusi stopala.[35] Ishemijsko-reperfuzijska ozljeda također igra važnu ulogu u oštećenju organa prilikom transplantacije i operativnih zahvata.[36,37] Da bi se smanjio njen učinak može se koristiti otopine antioksidanasa te ishemijsko prekondicioniranje koje se sastoji od kratkih perioda ishemije i reperfuzije.[38–40] Tako dolazi do aktivacije endogenih protektivnih staničnih mehanizama, a tretirana tkiva postaju otpornija na kasniju ishemijsko-reperfuzijsku ozljedu mehanizmom hormeze prema načelu „što ne

ubije ojača".[41,42] U ishemijsko-reperfuzijskoj ozljedi dolazi i do lipidne peroksidacije, a krajnji produkti lipidne peroksidacije poput HNE[17] uzrokuju staničnu smrt.[43–45] U ishemijsko-reperfuzijskoj ozljedi također sudjeluju i reaktivni oblici dušika, koji mogu imati zaštitnu ulogu u početnoj fazi ishemije zbog vazodilatacijskog učinka dušikovog oksida na krvne žile, dok je njegova daljnja proizvodnja štetna.[46]

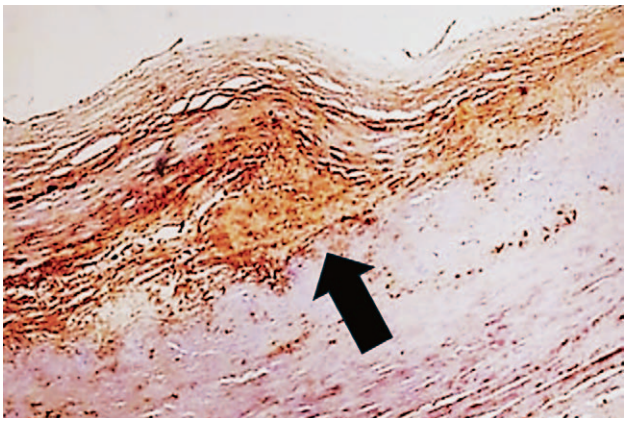
Proizvodnja ROS-a tijekom reperfuzije oštećuje i aktivira endotelne stanice krvnih žila, pa se upalne stanice vežu za endotelne stanice i aktiviraju.[36,37] Aktivirane upalne stanice proizvode upalne citokine i ROS, a također sadrže fagocitnu mijeloperoksidazu, koja katalizira stvaranje hipoklorne kiseline te ROS-a i dušikovih radikala.[10,47] U upalnoj reakciji također dolazi i do lipidne peroksidacije, što povećava propusnost kapilara i arteriola te dolazi do izlaska tekućine iz krvi u tkiva.

Osim lokalnih učinaka, djelovanje ishemijsko-reperfuzijske ozljede može se očitovati i na razini cijelog organizma. Takva su oštećenja česta prilikom transplantacije organa i sepse. U slučaju sekundarnog oštećenja crijeva dolazi do poremećaja propusnosti stijenke crijeva, zbog čega dolazi i do translokacije bakterija i prolaska endotoksina u krv, što može uzrokovati sepsu,[48,49] a važan medijator povećane propusnosti crijevne barijere jest i HNE.[50]

Upala uključuje imunološki sustav obrane od patogena, ali i olakšavanje popravka oštećenja tkiva.[51,52] Fagociti, prvenstveno neutrofilni leukociti i makrofazi, nastoje uništiti patogene ili oštećene stanice, a tijekom fagocitoze kontinuirano stvaraju ROS kroz snažan oksidacijski metabolizam, tzv. oksidacijski „prasak". Danas je poznato i da ROS nastale putem oksidacijskog „praska" uzrokuju nespecifičnu lizu stanica[53] te imaju važnu ulogu u progresiji, ali i u regresiji tumora.[51,54–59] Najnovija istraživanja također upućuju na važnu ulogu oksidacijskog „praska" neutrofilnih leukocita u regeneraciji rana. Naime, neutrofilni leukociti putem ROS-a usmjeravaju monocite/makrofage prema proregeneracijskom fenotipu koji je neophodan za regeneraciju.[60] Međutim, neučinkovita kronična upala može pogodovati razvoju raznih bolesti kao što su reumatoidni artritis, autoimune bolesti i metabolički poremećaji. Česta posljedica kroničnoga oksidacijskog stresa jest i povećana koncentracija oksidiranih lipida u cirkulaciji te oksidacija LDL-a (od engl. *low-density lipoprotein*). Oksidirani LDL također se smatra jednim od pokretača upale u krvnim žilama, stoga ateroskleroza uključuje dugotrajnu lipidnu peroksidaciju i upalu u stijenkama krvnih žila gdje se taloži oksidirani LDL.[23]

Ateroskleroza i lipidna peroksidacija

Kardiovaskularne bolesti su najvažniji uzrok morbiditeta i mortaliteta u razvijenim zemljama, a u osnovi su multifaktorijalne bolesti. Vodeći čimbenici rizika



Slika 3. Prikaz imunohistokemijski pozitivnih HNE-proteinskih konjugata (smeđe, označeno strelicom) u aterosklerotskom intimalnom plaku u aorti (povećanje 100 x)

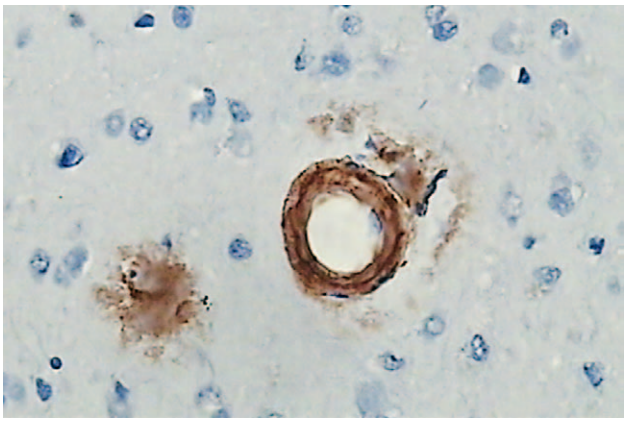
Figure 3. The example of immunohistochemically positive HNE-protein adducts (brown, indicated by the arrow) in atherosclerotic plaque within the intima of the aorta (magnification 100x)

dijele se na urođene, kao što su dob, spol i genetski čimbenici, i promjenjive koji su značajniji jer se na njih promjenom ponašanja i navika može utjecati. Kao vodeći čimbenici rizika ističu se povišene razine kolesterola i drugih lipida, hipertenzija, pušenje, pridružene metaboličke bolesti kao dijabetes, pretilost te sjedilački način života, uz isticanje sve važnije uloge oksidacijskog stresa kao okidača ili dodatnog kofaktora u nastanku bolesti iz ove skupine. Oksidacijski stres ima važnu ulogu u nastanku ateroskleroze, koja se prema suvremenoj hipotezi „odgovora na ozljedu" definira kao kronični upalni odgovor i cijeljenje arterijske stijenke koji nastaju kao odgovor na oštećenja endotela. Smatra se da aterosklerotski plak nastaje uslijed interakcije LDL-a i njegovih oksidiranih oblika koji sadrže HNE-proteinske konjugate (slika 3) te upalnih stanica s endotelnim i glatkomišićnim stanicama u stijenkama arterija. Ovaj oblik upalnog zbivanja rezultira ozljedom endotela, što dovodi do aktivacije makrofaga i stvaranja ROS-a, što pak dovodi do akumulacije lipida u pjenušavim makrofazima. Radi se o procesu koji u koegzistenciji s prethodno spomenutim čimbenicima rizika dovodi do procesa koji započinje već u ranim tridesetim godinama života, međutim bez kliničkih simptoma, da bi do kliničke manifestacije ateroskleroze i bolesti kojima je ona u podlozi došlo desetljećima kasnije. Niz studija je dokazao ulogu oksidacijskog stresa u nastanku ateroskleroze, hipertenzije, ishemične bolesti srca i kardiomiopatija.[61,62]

Oksidacijski stres u patogenezi neurodegenerativnih bolesti

Oksidacijski stres se povezuje s nastankom niza neuroloških bolesti, od ishemijskih preko upalnih do me-

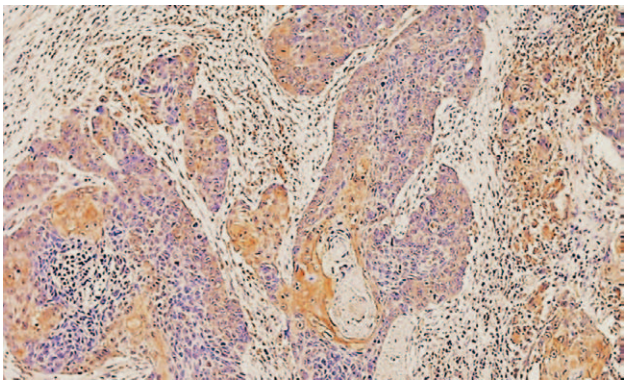
taboličkih i degenerativnih, od čega se izdvaja utjecaj na razvoj Parkinsonove i Alzheimerove bolesti, multiple skleroze, amiotrofične lateralne skleroze (ALS) i depresije. Peroksidacija lipida u staničnim membranama neurona dovodi do stvaranja HNE-a, pa se visoke koncentracije HNE-a mogu naći u tkivu mozga i u likvoru osoba oboljelih od Alzheimerove bolesti, a također i u kralježničkoj moždini oboljelih od ALS-a. Njegov značaj se nalazi i u činjenici da se prisutnost HNE-a može dokazati u središnjem živčanom sustavu oboljelih od Alzheimerove bolesti, ALS-a i Parkinsonove bolesti.[16] Tako se u mozgu oboljelih od Alzheimerove bolesti stvara β-amiloid, oligopeptidni spoj konjugiran HNE-om, koji se također nalazi u mozgu, što se može dokazati imunohistokemijski (slika 4), a smatra se uzrokom neurodegenerativnih promjena.[63]



Slika 4. Pozitivna imunohistokemijska reakcija na HNE-proteinske konjugate (smeđe) u mozgovnoj kori bolesnika s Alzheimerovom bolesti. Cirkularni pozitivitet zamjećuje se u krvnoj žili, a granularni u senilnoj ploči (povećanje 400 x).
Figure 4. Immunohistochemically positive reaction for the HNE-protein adducts (brown) in the brain cortex of a patient with Alzheimer's disease, circular positivity is visible in the blood vessel, while the granular positivity is visible in the senile plaque (magnification 400x).

Oksidacijski stres, lipidna peroksidacija i zloćudni tumori

Karcinogeneza je višefazni proces koji uključuje inicijaciju, promociju i progresiju stanica prema malignom fenotipu. Oksidacijski stres igra ključnu ulogu u svakoj od ovih faza. Oksidacijski stres sve se više prepoznaje kao ključni čimbenik u onkogenezi, a njegova uloga u različitim vrstama zloćudnih tumora predmet je intenzivnih istraživanja. Iako pospješuju rast i razvoj tumora, visoke razine ROS-a ujedno imaju i citotoksično djelovanje.[64] Tumorske stanice su osjetljivije od normalnih stanica na toksično djelovanje ROS-a i HNE-a, te nastoje izbjeći lipidnu peroksidaciju, a normalne stanice nastoje pojačano stvarati HNE radi obrane od tumorske invazije. Pri tome treba imati na umu i da su različiti oblici onkološke terapije vezani upravo uz citotoksično djelovanje ROS-a i produkata lipidne peroksidacije, a oksidacijski stres se javlja i tijekom kirurških zahvata, posebice putem ishemijsko-reperfuzijske ozljede.[65,66] Usprkos tomu, oksidacijski stres se doživljava prvenstveno kao bitan čimbenik karcinogeneze. U raku pluća oksidacijski stres je često izazvan vanjskim čimbenicima poput cigaretnog dima i zagađenja zraka koji uzrokuju lipidnu peroksidaciju, što doprinosi mutacijama koje vode do zloćudne promjene, ali i omogućava povećanu invazivnost i kapacitet za širenje tumora. Ekspresija HNE-a je povišena u raku pluća, a povezana je s veličinom tumora te ima potencijal u praćenju odgovora na terapiju (slika 5). Zanimljivo je da biljezi lipidne peroksidacije kod metastaza u plućima pokazuju višu ekspresiju u okolnom netumorskom tkivu nego što je to slučaj kod primarnog karcinoma pluća, što može predstavljati mehanizam obrane protiv metastatskog karcinoma.[67]



Slika 5. Prikaz imunohistokemijski pozitivnih HNE-proteinskih konjugata (smeđe) u atipičnim pločastim stanicama planocelularnog karcinoma pluća i u dijelu stromalnih upalnih stanica u tumorskom tkivu (povećanje 200 x)
Figure 5. The immunohistochemical appearance of the HNE-positive protein adducts (brown) in atypical cells of the planocellular carcinoma of the lungs, as well as in inflammatory cells within the tumor tissue (magnification 200 x)

Oksidacijski stres ima važnu ulogu i u nastanku raka dojke koji je jedan od najčešćih zloćudnih tumora žena, budući da ROS izazivaju oštećenje DNA, što može rezultirati mutacijama u onkogenu *HER2* i inaktivaciji tumor-supresorskih gena. Ekspresija biljega oksidacijskog stresa u karcinomu dojke je kompleksna; pokazano je da je ekspresija 8-hidroksideoksiguanozina (8-OHdG) i HNE-a prisutna već u netumorskim proliferativnim promjenama poput uobičajene duktalne hiperplazije, no razvojem invazivnog karcinoma ekspresija 8-OHdG se smanjuje (što se pokušava objasniti indukcijom popravka DNA), dok ekspresija HNE-a raste.[68] Rak debelog crijeva također pokazuje značajnu povezanost s oksidacijskim stresom. Kao i u

slučaju drugih tumora, ROS mogu izazvati oštećenje DNA, što doprinosi aktivaciji onkogena i inaktivaciji tumor-supresorskih gena. Tumorske stanice raka debelog crijeva mogu izbjeći regulaciju rasta posredovanu lipidnom peroksidacijom, dok višestruko nezasićene masne kiseline i željezo iz hemoglobina mogu poticati kolorektalnu karcinogenezu.[69,70]

Kao i kod ovih zloćudnih tumora, postoji povezanost lipidne peroksidacije s drugim zloćudnim tumorima, premda je riječ o vrlo različitim vrstama tumora. Tako nazočnost akroleina u kombinaciji s ostalim prognostičkim čimbenicima poput stadija bolesti ili pozitivnih rubova vrlo pouzdano može predvidjeti biokemijski relaps bolesti.[71] Na temelju istraživanja uzoraka plazme, čini se da HNE ima ulogu u modifikaciji metabolizma nezasićenih masnih kiselina u pacijenata s karcinomom prostate, s posljedičnom promjenom metaboloma iako se HNE u tkivu karcinoma prostate rijetko nalazi i to uglavnom u stromalnim stanicama.[72] Nadalje, u glijalnih tumora središnjega živčanog sustava pokazano je da ekspresija HNE-a raste s gradusom tumora, pa je tako snažnija i difuznija u glioblastomu i anaplastičnom astrocitomu negoli u difuznom astrocitomu,[73,74] što je slično i kod tumora ependimalnog podrijetla, uz napomenu da i tkivo mozga pojačano stvara HNE u blizini tumora.[75] U slučaju stanica osteosarkoma pokazano je pak da HNE inhibira proliferaciju i potiče apoptozu u učinku razmjernom koncentraciji i stupnju diferencijacije tumorskih stanica, što je najvjerojatnije povezano s učinkom na metabolizam masnih kiselina i redoks signalizaciju.[76–78] Kod karcinoma jetre, HNE ima ulogu u inicijaciji tumorskog rasta kao i u kontroli apoptoze, pogotovo ako normalne jetrene stanice povećano stvaraju HNE.[79,80] Naposlijetku, u karcinomu orofarinksa zabilježena je naglašena ekspresija HNE-a u dobro diferenciranog i umjereno diferenciranog pločastog karcinoma, u odnosu na normalno tkivo, no s porastom gradusa karcinoma u slabo diferenciranim tumorima ekspresija HNE-a naglo pada uz istodoban rast u okolnom netumorskom tkivu (fenomen sličan onomu opisanom u plućnim metastazama karcinoma kolona, u tkivu mozga uz glioblastom i u jetri).[81]

Zaključak

Oksidacijski stres i lipidna peroksidacija imaju važan utjecaj na ljudsko zdravlje. Dokazano je u nizu istraživanja kako su upravo ROS važna karika u započinjanju i progresiji niza bolesti, od kojih ističemo s jedne strane kardiovaskularne, upalne i neurodegenerativne bolesti, a na drugoj strani zloćudne tumore kao iznimno važne zbog njihove visoke incidencije, prevalencije, morbiditeta i mortaliteta.

Značaj oksidacijskog stresa ogleda se u činjenici da se dio spojeva koji pritom nastaju, poput završnog produkta lipidne peroksidacije HNE-a, mogu izolirati iz ljudskih stanica, tkiva te tjelesnih tekućina, što predstavlja potencijalno važan dijagnostički, ali i terapijski aspekt istraživanja bolesti vezanih uz starenje i stres.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: NŽ

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: SBŠ, MJ, ASM, MH, JV, PJ, ZM, KŽ, NŽ

Pisanje prve verzije rada: ASM, MH, MJ, SBŠ, JV, PJ, ZM, KŽ, NŽ

Kritička revizija: SBŠ, MJ, KŽ, NŽ

LITERATURA

1. *Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J.* Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol. 2007; 39(1):44–84.
2. *Sies H, Jones DP.* Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. Nat Rev Mol Cell Biol. 2020; 21(7):363–83.
3. *Gostner JM, Becker K, Fuchs D, Sucher R.* Redox regulation of the immune response. Redox Rep. 2013;18(3):88–94.
4. *Jaganjac M, Milkovic L, Zarkovic N, Zarkovic K.* Oxidative stress and regeneration. Free Radic Biol Med. 2022;181: 154–65.
5. *Jaganjac M, Milkovic L, Gegotek A, Cindric M, Zarkovic K, Skrzydlewska E i sur.* The relevance of pathophysiological alterations in redox signaling of 4-hydroxynonenal for pharmacological therapies of major stress-associated diseases. Free Radic Biol Med. 2020;157:128–53.
6. *Balaban RS, Nemoto S, Finkel T.* Mitochondria, Oxidants, and Aging. Cell. 2005;120(4):483–95.
7. *Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ.* Mitochondrial Reactive Oxygen Species (ROS) and ROS-Induced ROS Release. Physiol Rev. 2014;94(3):909–50.
8. *Chazelas P, Steichen C, Favreau F, Trouillas P, Hannaert P, Thuillier R i sur.* Oxidative Stress Evaluation in Ischemia Reperfusion Models: Characteristics, Limits and Perspectives. Int J Mol Sci. 2021;22(5):2366.
9. *Fujii J, Homma T, Osaki T.* Superoxide Radicals in the Execution of Cell Death. Antioxidants. 2022;11(3):501.
10. *Villalpando-Rodriguez GE, Gibson SB.* Reactive Oxygen Species (ROS) Regulates Different Types of Cell Death by Acting as a Rheostat. Oxid Med Cell Longev. 2021;2021:9912436.
11. *Poljak-Blazi M, Jaganjac M, Sabol I, Mihaljevic B, Matovina M, Grce M.* Effect of ferric ions on reactive oxygen species formation, cervical cancer cell lines growth and E6/E7 oncogene expression. Toxicol In Vitro. 2011;25(1):160–6.
12. *Thomas C, Mackey MM, Diaz AA, Cox DP.* Hydroxyl radical is produced via the Fenton reaction in submitochondrial particles under oxidative stress: implications for diseases

associated with iron accumulation. Redox Report. 2009;14 (3):102–8.
13. *Sarmento MJ, Llorente A, Petan T, Khnykin D, Popa I, Nikolac Perkovic M i sur.* The expanding organelle lipidomes: current knowledge and challenges. Cell Mol Life Sci. 2023;80(8):237.
14. *Radovanović V, Vlainić J, Hanžić N, Ukić P, Oršolić N, Baranović G i sur.* Neurotoxic effect of ethanolic extract of propolis in the presence of copper ions is mediated through enhanced production of ROS and stimulation of caspase-3/7 activity. Toxins (Basel). 2019;11(5):273.
15. *Zarkovic N.* 4-Hydroxynonenal as a bioactive marker of pathophysiological processes. Mol Aspects Med. 2003;24(4–5): 281–91.
16. *Zarkovic K.* 4-Hydroxynonenal and neurodegenerative diseases. Mol Aspects Med. 2003;24(4–5):293–303.
17. *Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H.* Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. Free Radic Biol Med. 1991;11(1):81–128.
18. *Jaganjac M, Cindrić M, Jakovčević A, Žarković K, Žarković N.* Lipid peroxidation in brain tumors. Neurochem Int. 2021; 149:105118.
19. *Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S.* Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. Oxid Med Cell Longev. 2014; 2014:360438.
20. *Su LJ, Zhang JH, Gomez H, Murugan R, Hong X, Xu D i sur.* Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. Oxid Med Cell Longev. 2019;2019:5080843.
21. *Živković M, Žarković K, Škrinjar L, Waeg G, Poljak-Blaži M, Borović Šunjić S i sur.* A New Method for Detection of HNE-histidine Conjugates in Rat Inflammatory Cells. Croatica Chemica Acta. 2005;78(1):91–8.
22. *Jaganjac M, Čačev T, Čipak A, Kapitanović S, Trošelj KG, Žarković N.* Even stressed cells are individuals: Second messengers of free radicals in pathophysiology of cancer. Croat Med J. 2012;53(4):304–9.
23. *Gianazza E, Brioschi M, Martinez Fernandez A, Casalnuovo F, Altomare A, Aldini G i sur.* Lipid Peroxidation in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. Antioxid Redox Signal. 2021; 34(1):49–98.
24. *Łuczaj W, Moniuszko A, Rusak M, Pancewicz S, Zajkowska J, Skrzydlewska E.* Lipid peroxidation products as potential bioindicators of Lyme arthritis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011;30(3):415–22.
25. *Halasz M, Łuczaj W, Jarocka-Karpowicz I, Stasiewicz A, Soldo AM, Soldo I i sur.* Relationship between systemic biomarker of lipid peroxidation 4-hydroxynonenal and lipidomic profile of morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. Free Radic Biol Med [Internet]. 2024;224:564–73. Dostupno na: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891584924006658 [Pristupljeno 8. studenoga 2024.].
26. *Livesey M, Jauregui JJ, Hamaker MC, Pensy RA, Langhammer CG, Eglseder WA.* Management of vasopressor induced ischemia. J Orthop. 2020;22:497–502.
27. *Rehan R, Weaver J, Yong A.* Coronary Vasospastic Angina: A Review of the Pathogenesis, Diagnosis, and Management. Life (Basel). 2022;12(8):1124.
28. *Uppal S, Goel S, Randhawa B, Maheshwary A.* Autoimmune-Associated Vasculitis Presenting as Ischemic Stroke With Hemorrhagic Transformation: A Case Report and Literature Review. Cureus. 2020;12(9):e10403.
29. *Ndrepepa G.* Atherosclerosis & ischaemic heart disease: Here to stay or gone tomorrow. Indian J Med Res. 2017;146(3): 293–7.
30. *Olinic DM, Stanek A, Tătaru DA, Homorodean C, Olinic M.* Acute Limb Ischemia: An Update on Diagnosis and Management. J Clin Med. 2019;8(8):1215.
31. *Sánchez-Hernández CD, Torres-Alarcón LA, González-Cortés A, Peón AN.* Ischemia/Reperfusion Injury: Pathophysiology, Current Clinical Management, and Potential Preventive Approaches. Mediators Inflamm. 2020;2020:8405370.
32. *Zhang M, Liu Q, Meng H, Duan H, Liu X, Wu J i sur.* Ischemia-reperfusion injury: molecular mechanisms and therapeutic targets. Signal Transduct Target Ther. 2024;9(1):12.
33. *Daniele SG, Trummer G, Hossmann KA, Vrselja Z, Benk C, Gobeske KT i sur.* Brain vulnerability and viability after ischaemia. Nat Rev Neurosci. 2021;22(9):553–72.
34. *Weyker PD, Webb CAJ, Kiamanesh D, Flynn BC.* Lung ischemia reperfusion injury: a bench-to-bedside review. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2013;17(1):28–43.
35. *Mustoe T.* Understanding chronic wounds: a unifying hypothesis on their pathogenesis and implications for therapy. Am J Surg. 2004;187(5A):65S–70S.
36. *Ponticelli C, Reggiani F, Moroni G.* Delayed Graft Function in Kidney Transplant: Risk Factors, Consequences and Prevention Strategies. J Pers Med. 2022;12(10):1557.
37. *Zhai Y, Petrowsky H, Hong JC, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW.* Ischaemia–reperfusion injury in liver transplantation—from bench to bedside. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013; 10(2):79–89.
38. *Lepoittevin M, Giraud S, Kerforne T, Barrou B, Badet L, Bucur P i sur.* Preservation of Organs to Be Transplanted: An Essential Step in the Transplant Process. Int J Mol Sci. 2022;23 (9):4989.
39. *Southard JH, Belzer FO.* Organ Preservation. Annu Rev Med. 1995;46:235–47.
40. *Ostróżka-Cieślik A.* The Effect of Antioxidant Added to Preservation Solution on the Protection of Kidneys before Transplantation. Int J Mol Sci. 2022;23(6):3141.
41. *Iliodromitis EK, Lazou A, Kremastinos DT.* Ischemic preconditioning: protection against myocardial necrosis and apoptosis. Vasc Health Risk Manag. 2007;3(5):629–37.
42. *Sukkar L, Hong D, Wong MG, Badve S V, Rogers K, Perkovic V i sur.* Effects of ischaemic conditioning on major clinical outcomes in people undergoing invasive procedures: systematic review and meta-analysis. Brit Med J. 2016;i5599.
43. *Siems WG, Hapner SJ, Van Kuijk FJGM.* 4-Hydroxynonenal inhibits Na+-K+-ATPase. Free Radic Biol Med. 1996;20(2): 215–23.
44. *Irwin WA, Gaspers LD, Thomas JA, Irwin WA, Gaspers LD.* Inhibition of the mitochondrial permeability transition by aldehydes. Biochem Biophys Res Commun. 2002;291(2): 215–9.
45. *Lemasters JJ, Theruvath TP, Zhong Z, Nieminen AL.* Mitochondrial calcium and the permeability transition in cell death. Biochim Biophys Acta. 2009;1787(11):1395–401.
46. *Sun MS, Jin H, Sun X, Huang S, Zhang FL, Guo ZN i sur.* Free Radical Damage in Ischemia-Reperfusion Injury: An Obstacle in Acute Ischemic Stroke after Revascularization Therapy. Oxid Med Cell Longev. 2018;2018(1):3804979.
47. *Carbone F, Bonaventura A, Montecucco F.* Neutrophil-Related Oxidants Drive Heart and Brain Remodeling After Ischemia/Reperfusion Injury. Front Physiol. 2020;10:1587.
48. *Soares ROS, Losada DM, Jordani MC, Évora P, Castro-E-Silva O.* Ischemia/reperfusion injury revisited: An overview of the latest pharmacological strategies. Int J Mol Sci. 2019;20 (20):5034.
49. *Nastos C, Kalimeris K, Papoutsidakis N, Tasoulis MK, Lykoudis PM, Theodoraki K i sur.* Global consequences of liver

ischemia/reperfusion injury. Oxid Med Cell Longev. 2014; 2014:906965.
50. *Cindric M, Cipak A, Zapletal E, Jaganjac M, Milkovic L, Waeg G i sur.* Stobadine attenuates impairment of an intestinal barrier model caused by 4-hydroxynonenal. Toxicol In Vitro. 2013;27(1):426–32.
51. *Jaganjac M, Cipak A, Schaur RJ, Zarkovic N.* Pathophysiology of neutrophil-mediated extracellular redox reactions. Front Biosci (Landmark Ed). 2016;21(4):839–55.
52. *Kolaczkowska E, Kubes P.* Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. Nat Rev Immunol. 2013; 13(3):159–75.
53. *Dallegri F, Ottonello L, Ballestrero A, Dapino P, Ferrando F, Patrone F i sur.* Tumor cell lysis by activated human neutrophils: analysis of neutrophil-delivered oxidative attack and role of leukocyte function-associated antigen 1. Inflammation. 1991;15(1):15–30.
54. *Zivkovic M, Poljak-Blazi M, Egger G, Sunjic SB, Schaur RJ, Zarkovic N.* Oxidative burst and anticancer activities of rat neutrophils. BioFactors. 2005;24(1–4):305–12.
55. *Zivkovic M, Poljak-Blazi M, Zarkovic K, Mihaljevic D, Schaur RJ, Zarkovic N.* Oxidative burst of neutrophils against melanoma B16-F10. Cancer Lett. 2007;246(1–2):100–8.
56. *Jaganjac M, Poljak-Blazi M, Zarkovic K, Schaur RJ, Zarkovic N.* The involvement of granulocytes in spontaneous regression of Walker 256 carcinoma. Cancer Lett. 2008;260(1–2): 180–6.
57. *Jaganjac M, Matijevic Glavan T, Zarkovic N.* The Role of Acrolein and NADPH Oxidase in the Granulocyte-Mediated Growth-Inhibition of Tumor Cells. Cells. 2019;8(4):292.
58. *Jaganjac M, Poljak-Blazi M, Kirac I, Borovic S, Joerg Schaur R, Zarkovic N.* Granulocytes as effective anticancer agent in experimental solid tumor models. Immunobiology. 2010;215 (12):1015–20.
59. *Jaganjac M, Poljak-Blazi M, Schaur RJ, Zarkovic K, Borovic S, Cipak A i sur.* Elevated neutrophil elastase and acrolein-protein adducts are associated with W256 regression. Clin Exp Immunol. 2012;170(2):178–85.
60. *Yang W, Tao Y, Wu Y, Zhao X, Ye W, Zhao D i sur.* Neutrophils promote the development of reparative macrophages mediated by ROS to orchestrate liver repair. Nat Commun. 2019; 10(1):1076.
61. *Ceriello A.* Possible role of oxidative stress in the pathogenesis of hypertension. Diabetes care. Diabetes Care. 2008;31 (Suppl 2):S181–4.
62. *Bahoran T, Soobrattee MA, Luximon-Ramma V, Aruoma OI.* Free Radicals and Antioxidants in Cardiovascular Health and Disease. Internet J Med Update. 2006;1(2):25–41.
63. *Rabacchi SA, Friedman WJ, Shelanski ML, Troy CM.* Divergence of the apoptotic pathways induced by 4-hydroxynonenal and amyloid beta-protein. Neurobiol Aging. 2004;25 (8):1057–66.
64. *Reczek CR, Birsoy K, Kong H, Martínez-Reyes I, Wang T, Gao P i sur.* A CRISPR screen identifies a pathway required for paraquat-induced cell death. Nat Chem Biol. 2017;13(12): 1274–9.
65. *Jaganjac M, Milkovic L, Gegotek A, Cindric M, Zarkovic K, Skrzydlewska E i sur.* The relevance of pathophysiological alterations in redox signaling of 4-hydroxynonenal for pharmacological therapies of major stress-associated diseases. Free Radic Biol Med. 2020;157:128–53.
66. *Yang H, Villani RM, Wang H, Simpson MJ, Roberts MS, Tang M i sur.* The role of cellular reactive oxygen species in cancer chemotherapy. J Exp Clin Cancer Res. 2018;37(1):266.
67. *Živković NP, Petrovečki M, Lončarić ČT, Nikolić I, Waeg G, Jaganjac M i sur.* Positron emission tomography-computed tomography and 4-hydroxynonenal-histidine immunohistochemistry reveal differential onset of lipid peroxidation in primary lung cancer and in pulmonary metastasis of remote malignancies. Redox Biol. 2017;11:600–5.
68. *Karihtala P, Kauppila S, Puistola U, Jukkola-Vuorinen A.* Divergent behaviour of oxidative stress markers 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) and 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) in breast carcinogenesis. Histopathology. 2011;58(6):854–62.
69. *Biasi F, Tessitore L, Zanetti D, Cutrin JC, Zingaro B, Chiarpotto E i sur.* Associated changes of lipid peroxidation and transforming growth factor β1 levels in human colon cancer during tumour progression. Gut. 2002;50(3):361–7.
70. *Guéraud F, Taché S, Steghens JP, Milkovic L, Borovic-Sunjic S, Zarkovic N i sur.* Dietary polyunsaturated fatty acids and heme iron induce oxidative stress biomarkers and a cancer promoting environment in the colon of rats. Free Radic Biol Med. 2015;83:192–200.
71. *Custovic Z, Zarkovic K, Cindric M, Cipak A, Jurkovic I, Sonicki Z i sur.* Lipid peroxidation product acrolein as a predictive biomarker of prostate carcinoma relapse after radical surgery. Free Radic Res. 2010;44(5):497–504.
72. *Perkovic MN, Jaganjac M, Milkovic L, Horvat T, Rojo D, Zarkovic K i sur.* Relationship between 4-Hydroxynonenal (4-HNE) as Systemic Biomarker of Lipid Peroxidation and Metabolomic Profiling of Patients with Prostate Cancer. Biomolecules. 2023;13(1):145.
73. *Zarkovic K, Juric G, Waeg G, Kolenc D, Zarkovic N.* Immunohistochemical appearance of HNE-protein conjugates in human astrocytomas. Biofactors. 2005;24(1–4):33–40.
74. *Jaganjac M, Cindrić M, Jakovčević A, Žarković K, Žarković N.* Lipid peroxidation in brain tumors. Neurochem Int. 2021; 149:105118.
75. *Juric-Sekhar G, Zarkovic K, Waeg G, Cipak A, Zarkovic N.* Distribution of 4-hydroxynonenal-protein conjugates as a marker of lipid peroxidation and parameter of malignancy in astrocytic and ependymal tumors of the brain. Tumori. 2009; 95(6):762–8.
76. *Sunjic SB, Cipak A, Rabuzin F, Wildburger R, Zarkovic N.* The influence of 4-hydroxy-2-nonenal on proliferation, differentiation and apoptosis of human osteosarcoma cells. Biofactors. 2005;24(1–4):141–8.
77. *Sunjic SB, Gasparovic AC, Jaganjac M, Rechberger G, Meinitzer A, Grune T i sur.* Sensitivity of Osteosarcoma Cells to Concentration-Dependent Bioactivities of Lipid Peroxidation Product 4-Hydroxynonenal Depend on Their Level of Differentiation. Cells. 2021;10(2):269.
78. *Borović Šunjić S, Jaganjac M, Vlainić J, Halasz M, Žarković N.* Lipid Peroxidation-Related Redox Signaling in Osteosarcoma. Int J Mol Sci. 2024;25(8):4559.
79. *Marquez-Quiñones A, Čipak A, Žarkovic K, Fattel-Fazenda S, Villa-Treviño S, Waeg G i sur.* HNE-protein adducts formation in different pre-carcinogenic stages of hepatitis in LEC rats. Free Radic Res. 2010;44(2):119–27.
80. *Zhong H, Xiao M, Zarkovic K, Zhu M, Sa R, Lu J i sur.* Mitochondrial control of apoptosis through modulation of cardiolipin oxidation in hepatocellular carcinoma: A novel link between oxidative stress and cancer. Free Radic Biol Med. 2017; 102:67–76.
81. *Jakovčević A, Žarković K, Jakovčević D, Rakušić Z, Prgomet D, Waeg G i sur.* The appearance of 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) in squamous cell carcinoma of the oropharynx. Molecules. 2020;25(4):868.

Liječ Vjesn 2026;148:53–59
https://doi.org/10.26800/LV-148-1-2-8

Zdravstvena zaštita | Health care

Uloga i izazovi anesteziološke službe pri masovnim stradanjima

The role and challenges of anesthesia service in mass casualties

Nenad Karanović[1]✉

[1] Umirovljeni redoviti profesor Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, Split

Deskriptori
ANESTEZIOLOGIJA – organizacija;
INTENZIVNO LIJEČENJE – organizacija;
INCIDENTI S MASOVNIM ŽRTVAMA

SAŽETAK. Pogoršanje socijalno-ekonomskih prilika, klimatske promjene, globalna kretanja, prirodne katastrofe, pandemije, teroristička djelovanja i ratna događanja mogu rezultirati masovnim nesrećama s velikim brojem ozlijeđenih ili oboljelih, pri čemu se zdravstvene službe nalaze pred značajnim organizacijskim izazovima i naporima s ciljem smanjenja posljedica, prvenstveno smanjenja morbiditeta i mortaliteta. Uz brojne službe, anesteziološka je jedna od izrazito važnih, uključenih u zbrinjavanje posljedica masovnih nesreća. Anesteziolozi su suočeni s mnogobrojnim izazovima, a njihova uloga zahvaća široko djelovanje. Za rad u takvim stresnim i opterećujućim situacijama potrebna je dobra organizacija, vodstvo, edukacija i planiranje. Izbor anestezije i anestetika ovisi o brojnim čimbenicima. Prilagodljivost i otpornost anesteziološke službe među najvažnijim su ciljevima pri pripremama. Nadilaženje svih izazova koji se mogu javiti uključuje različite mjere. Planovi koji se pripremaju podložni su stalnim nadopunama i povremenim promjenama, čime se u značajnoj mjeri smanjuje rizik od neprimjerenog postupanja i greške.

Descriptors
ANESTHESIOLOGY – organisation and administration;
CRITICAL CARE – organisation and administration;
MASS CASUALTY INCIDENTS

SUMMARY. Deterioration of social and economic conditions, climate changes, global trends, natural disasters, pandemics, terrorist activities and armed conflicts can result in mass casualties. In such situation health services are faced with significant organizational challenges and efforts aimed to reduce consequences, primarily morbidity and mortality. Along with numerous services, anesthesiology is one of the extremely important ones involved in the management of the consequences of mass accidents. Anesthesiologists are faced with numerous challenges, and their role covers a wide range of activities. Working in such stressful and burdensome situations requires good organization, leadership, education and planning. The choice of anesthesia and anesthetics depends on various factors. Adaptability and resilience of the anesthesiology service is one of the most important goals in arrangement and preparedness. Overcoming the challenges that may arise involves different measures. The plans that are prepared are subject of constant adjustment and occasional changes, thereby significantly reducing the risk of inappropriate actions and mistakes.

Mogućnosti nesreća ili događanja s velikim brojem ozlijeđenih ili bolesnih značajno rastu. Globalne klimatske promjene, porast broja stanovnika te migracije potencijalno mogu voditi epidemijskim i pandemijskim prijetnjama. Kontinuiran razvoj i pojava oružja masovnog uništenja uz stalne političke promjene i sukobe diljem svijeta usložnjavaju situaciju. Teroristički napadi te mirnodopske katastrofe i nesreće mogu dovesti do pojave velikog broja žrtava i potreba za njihovim zbrinjavanjem. Prvenstveni cilj pri bilo kojoj nesreći s velikim brojem unesrećenih, bile one izazvane ljudskim ili prirodnim čimbenicima, jest osigurati najbolji mogući ishod za najveći dio ljudi u zahvaćenom području. Ključni čimbenik za ishod liječenja, preživljenje i smanjenje kasnijeg morbiditeta jest duljina intervala od momenta nesreće do konačnog zbrinjavanja.

Organizacija tijekom tog perioda vrlo je važna i uključuje mnogobrojne službe od najviših, državnih do lokalnih razina. Što je veća nesreća, veća je uključenost različitih agencija i službi te preklapanje njihovih nadležnosti. Nažalost, svi subjekti u normalnim uvjetima ne rade zajedno te nisu upoznati s rutinskim postupcima i procedurama ostalih službi. Navedeno predstavlja jedinstven izazov u komunikaciji, koordinaciji i nadležnosti svih uključenih u situaciji neočekivane i iznenadne potrebe zajedničkog djelovanja. Također trebamo biti svjesni da će uvijek biti prisutan odmak od nastanka katastrofe do pune implementacije planova. Da bi taj odmak bio što kraći potrebno je dobro planiranje, adekvatna priprema i uvježbavanje.

Nadalje, dio medicinskog osoblja vrlo često pogrešno zamišlja da je svaka nesreća različita i nepredvidljiva u svojim karakteristikama, što je djelomice točno, i stoga vrlo teško podložna pripremi, što je apsolutno netočno. Također to može dovesti do određene nesigurnosti, a u najgorem slučaju do defetističkog i fatalističkog ponašanja pojedinaca. Drugi pak smatraju da je medicinski odgovor samo produljenje njihove sva-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Nenad Karanović, https://orcid.org/0000-0001-5036-7220
Poljička cesta 7, 21000 Split, Hrvatska, e-pošta: nkaranov@yahoo.com

Primljeno 16. veljače 2025., prihvaćeno 6. kolovoza 2025.

kodnevne prakse i aktivnosti, što je također netočno, te se vrlo često podcjenjuju složenost i mogući problemi u postizanju svrsishodnog, koordiniranog i dobro organiziranog odgovora na katastrofu.

Stoga, anesteziolozi zbog svoga širokog znanja i edukacije, zbog svojih vještina, mogućnosti procjene rizika te navike na rad u stresnim i kritičnim situacijama upravo su oni koji su u mogućnosti iskazati se i voditi pri takvim izazovnim događanjima.[1]

Potencijalni uzročnici masovnih stradanja

Širok je dijapazon događanja koja mogu dovesti do pojave masovnih stradanja, počevši od različitih mirnodopskih događanja, koja uključuju eksplozije, namjerne ili slučajne, prometne nesreće, potrese, poplave, lavine, masovne ozljede vatrenim oružjem, čemu smo svjedočili u našem najbližem susjedstvu. Ne smije se zaboraviti niti na mogućnost nesreća u nuklearnim elektranama (Černobil, Otok tri milje, Fukušima) ili namjerno izazvanim eksplozijama tzv. „nečistih bombi" pri terorističkim napadima. Biološki incidenti, namjerni ili slučajni, predstavljaju značajnu opasnost kao i mogućnosti masovnog trovanja kemijskim sredstvima (Tokio, Bopal). Na sve to treba nadodati mogućnosti uporabe oružja masovnog uništenja u različitim sukobima. Razvoj tehnologije nam je donio još jednu mogućnost, a to su tzv. „*cyber*" napadi, koji za posljedicu mogu imati urušavanje sustava koji su ovisni o digitalnoj tehnologiji. Pri takvim napadima mogu postati disfunkcionalne i bolnice i liječenje bolesnika, kao i dostava potrebnog materijala, a često i evakuacija. I na kraju, mogućnost elektromagnetskoga pulsnog napada na velikim visinama (engl. *high altitude elektromagnetic pulse*), koji može djelovati na zemljino magnetsko polje. Iako neškodljiv za ljude, može izazvati zatajivanje telekomunikacijskih i digitalnih sustava te dovesti do teških posljedica.[2]

Izazovi pri masovnim stradanjima

Veći dio principa zbrinjavanja masovnih nesreća (MN) rezultati su iskustava 19. i 20. stoljeća i u većini slučajeva nisu ažurirani za zdravstvo 21. stoljeća. Tretiranje masovnih nesreća se mijenja, budući da se javljaju nove organizacijske mogućnosti te tehnološki razvoj i inovacije.[3]

Stoga, koliko može značiti dobra organizacija, razvoj opreme i pojava novih medikamenata, zorno pokazuju usporedbe o preživljavanju ozlijeđenoga i bolesnoga vojnog osoblja tijekom ratova u posljednjih sto godina. Naime, tijekom Prvoga svjetskog rata registrirano je samo 4% preživjelih. Za Drugi svjetski rat taj postotak raste na 50%, dok je za vrijeme afganistanskog i iračkog sukoba preživljavanje dostizalo do 92%.[4] Naravno, u ovu usporedbu treba ubaciti i varijablu načina vođenja ratnih zbivanja, prvenstveno taktike i operative. Nažalost, nema podataka o preživljavanju civilnih žrtava navedenih ratova i sukoba.

Stoga, stalno treba težiti poboljšavanju dostignutih mogućnosti prilikom priprema planova za odgovor na MN.

Vrijeme, mjesto, obujam i složenost pojedine nesreće nepredvidljivi su. Međutim, iako se MN razlikuju po tipu, broju žrtava i uzrocima nastanka, određeni medicinski i organizacijski principi zajednički su svima i na taj način omogućuju svrhovito planiranje medicinskih odgovora i pristupa. Nažalost, masovne nesreće su dinamične i planovi za njihovo prevladavanje i odgovor na njih moraju biti prilagođeni brzom mijenjanju i prilagođavanju, uključujući kadrove, lokacije, uporabu zaštitne opreme itd.[5]

Temeljni cilj odgovora na MN jest smanjenje mortaliteta i morbiditeta. Za cjelokupan zdravstveni sustav i medicinsko osoblje, a naročito za anesteziologe i intenziviste, javljaju se značajni izazovi.

Teško oboljeli ili ozlijeđeni i inače su jedinstvena skupina bolesnika, a osobito prilikom odgovora i zbrinjavanja pri MN, jer zahtijevaju krajnje naprezanje svih resursa, kako ljudskih tako i materijalnih, te specifične okolnosti pružanja skrbi.

Potrebe za anesteziološkom i intenzivističkom skrbi javljaju se na dva načina:

a) kao iznenadni „val" žrtava u kratkom vremenskom periodu uzrokujući naprezanje zdravstvenog sustava do krajnjih granica (teroristička djelovanja, prirodne katastrofe);
b) neprekidno i kontinuirano nadolaženje određenog broja žrtava u stalnom slijedu s povremenim „valovima", također izazivajući prenapregnutost zdravstvene službe (velike epidemije ili oružani sukobi).[6]

Ova varijabilnost izaziva određenu nesigurnost među svim sudionicima zbrinjavanja, budući da i lokalni i nacionalni zdravstveni sustav imaju svoja ograničenja: kadrovska, materijalna i na kraju ekonomska.[7]

U normalnim uvjetima tzv. „zlatni sat" je cilj u zbrinjavanju ozlijeđenih, međutim, pri MN-u će ovaj postulat samo iznimno biti moguć, dok će u većini slučajeva to biti nemoguće ostvariti, sa svim posljedicama koje mogu nastati.

Uloga anesteziološke službe

Sve katastrofe ili MN, unatoč mogućnostima i različitim resursima, mijenjaju i smanjuju temeljnu skrb teško oboljelih ili ozlijeđenih[8], a u slučaju da spremnost na ovakve situacije nije primjerena, rezultira urušavanjem skrbi i lošim ishodom za sveukupne žrtve. Stoga planiranje, trijaža, svrhovito liječenje, evakuacija i medicinsko snabdijevanje imaju značajnu ulogu. Nemogućnost brzog i primjerenog odgovora na velik broj

žrtava i nedostatak resursa izravno je povezan s lošim ishodima u brojnim nesrećama.

Različite vrste supstitucije, inicijative, inovativnosti, a prvenstveno trijaže žrtava u središtu su prilikom optimizacije ishoda za žrtve. U ovim situacijama tehnologija i komunikacije mogu biti od značajne koristi, primjerice uporaba telemedicine, osobito za područja gdje nedostaje određenoga medicinskog kadra.

Mijenjanjem okolnosti i liječenje se može mijenjati i zahtijevati brzu edukaciju medicinskog osoblja nenaviklog na neke postupke i protokole na samom mjestu događanja. S ograničenim resursima, koji su uvijek prisutni, bez obzira na ekonomsku snagu, opremljenost i mogućnosti pojedinih zemalja, trijaža je temelj svih postupaka, pri čemu se mogu javiti značajni etički izazovi osobito u medicinskog osoblja nenaviklog i nepripremljenog na ovakve situacije.[9]

Tijekom MN uloga anesteziologa se širi. Uključuje prehospitalnu skrb, perianestezijski/perioperacijski period, intenzivno liječenje, tretiranje boli, nadzor bolesnika i transport. Ništa manje važna nije anesteziološka uloga u brzom rješavanju respiracijske ugroženosti, drenažama prsnog koša ili pri teškim krvarenjima. Anesteziolozi su educirani za široku bolesničku kazuistiku. Stoga u nekim djelovima svijeta imaju ulogu voditelja timova, osobito u prehospitalnom periodu.[10]

Izazovi za anesteziološku službu

Dok su kirurško zbrinjavanje i potrebne kompetencije pri masovnim nesrećama i u ratnim zbivanjima široko prisutne u literaturi i opisane, dotle su izazovi koji se javljaju za anesteziološku i intenzivističku skrb lošije zastupljeni.[11] Tek se posljednjih godina pristup i dinamika mijenjaju.

Pri MN javlja se velik broj potencijalnih izazova za sve zdravstvene službe:

- *Bolesnici i ozlijeđeni*, od gotovo zdravih do teško bolesnih, od novorođenčadi do izrazito starih i krhkih ljudi.
- *Infrastrukturni izazovi.* U slučaju potresa ili velikih poplava (Turska, Maroko, Libija) mogu kompletne bolnice biti uništene sa svom opremom, kao i civilna infrastruktura; nedostatak vode, električne struje, uništene cestovne komunikacije, nemogućnost dopreme kisika, lijekova i medicinskog materijala predstavljaju značajan izazov za anesteziologe i intenziviste.[5]
- *Organizacijski izazovi:*
  a) nedostatak potrebnog kadra,
  b) nedostatak posteljnih i smještajnih kapaciteta,
  c) nedostatak operacijskih dvorana,
  d) nedostatak opreme, lijekova i krvnih derivata,
  e) otežana mogućnost vođenja primjerene dokumentacije,
  f) otežana evakuacija i transport.
- *Uporaba zaštitne opreme,* koja može nedostajati pri epidemijama i pandemijama visokopatogenim mikroorganizmima.
- *Mogućnost infekcija* znatno je povišena zbog uvjeta koji mogu ovisiti o lokaciji, dostavi materijala i slično, te naročito u slučaju formiranja poljskih bolnica i prikupljališta.
- *Etički izazovi:*
  a) trijaža,
  b) smanjenje obima liječenja, ovisno o broju žrtava, dostupnim sredstvima i osoblju[8],
  c) ispravna trijaža može imati izravan utjecaj na sveukupni mortalitet[9],
  d) olakšavanje stanja onima koji nemaju šansu preživjeti: tretiranje boli, sprječavanje respiracijske ugroženosti i slično.
- Opskrba medicinskim materijalom i lijekovima te ostalom opremom ovisi o:
  a) težini stanja ozlijeđenih/bolesnika,
  b) broju žrtava,
  c) zahvaćenosti teritorija i zemljopisnoj lokaciji.
- *Povišen rizik od pojave anksioznosti, depresije i „sindroma izgaranja" zdravstvenog osoblja.*[5]

Nadilaženje svih ovih izazova može se postići određenim mjerama i postupcima.

Moguće mjere i postupci u organizaciji anesteziološke službe i službe intenzivnog liječenja

Organizacijski izazovi

a) *Kadar*
   1. Pozivanje svih dostupnih medicinskih djelatnika: prekidanje odmora, slobodnih dana i ostalih razloga odsutnosti samo se po sebi razumije
   2. Preraspodjela dijela kadra s drugih bolničkih odjela, kako liječnika tako i sestara
   3. Uključivanje u rad studenata medicine i srodnih struka koji se mogu koristiti u manje zahtjevnih bolesnika
   4. Dolazak pomoći iz drugih nezahvaćenih regija
   5. Međunarodna pomoć.

b) *Posteljni i smještajni kapaciteti*
   1. Ako je očuvana transportna infrastruktura (ceste, vozila, pomorski, riječni i zračni transport), regionalizacija službe anestezije i intenzivne medicine ustaljena je praksa ne samo u nas, već i u svijetu. Tri su komponente ove regionalizacije: identifikacija regionalnog centra, identificiranje podobnih bolesnika za premještaj u druge ustanove i modalitet transporta. U ovim situacijama mogu se javiti otpori prvenstveno rodbine bolesnika

predviđenih za ostanak/lokalno liječenje, što je moguće umanjiti ili potpuno izbjeći snagom autoriteta i striktnog pridržavanja određenih postulata u trijaži, liječenju i organizaciji.
2. Formiranje poljskih bolnica i prikupljališta (šatorski tip, kontejneri, sportske dvorane, škole). Koristiti iskustva iz pandemije COVID-19 i najnovijih ratnih zbivanja.
3. Strogo provođenje mjera trijaže i procjena ovisno o mogućnosti preživljavanja, koje provode najiskusniji liječnici.
4. Stalno procjenjivanje stanja žrtava i dodatna trijaža u cilju sprječavanja nepotrebnog zauzimanja kapaciteta u jedinicama intenzivne medicine (JIM) ili obrnuto, omogućavanje potrebitima prijem u JIM-ove. Uspješnost prvenstveno ovisi o educiranosti, umješnosti i odlučnosti pripadnika anesteziološke i intenzivističke službe.
5. Postintenzivne jedinice: formiranje, uz postojeće, više ovih jedinica, bilo u bolnicama ili priručnim zgradama, šatorima ili kontejnerima, uz određeni nadzor i kadar, omogućava brzi premještaj bolesnika i oslobađanje kapaciteta JIM-ova.
6. Bolesničke ili priručne sobe/prostori: vršiti stalno premještanje iz postintenzivnih jedinica u obične sobe ili mjesta gdje će se grupirati bolesnici i ozlijeđeni koji nisu životno ugroženi i koji ne trebaju pojačani nadzor.
7. Formiranje odjeljaka za teško ozlijeđene koji nemaju šanse za preživljavanje s pratećim kadrom. Takvim osobama skrb je sužena, međutim, potrebno je pridržavati se etičkih normi i postulata vezanih prvenstveno uz tretiranje boli i respiracijsku ugroženost.
8. Bolesnici s kroničnim bolestima: kardijalni, endokrinološki, plućni, bubrežni itd. dodatno iscrpljuju resurse službe anestezije i intenzivne medicine uz značajno opterećenje osoblja. Nažalost, vrlo se često zaboravlja i gura u „drugi plan“ ove kategorije bolesnika, stoga treba osmišljavati i planirati sve aktivnosti vezane uz njih pri MN i provoditi stalnu trijažu i sukcesivne procjene stanja.

c) *Nedostatak operacijskih dvorana:* potreba za formiranjem priručnih u prilagođenim zidanim prostorima, kontejnerima ili šatorima.

d) *Oprema, lijekovi i transfuzija*
1. Nadomještaj stacionarnih strojeva za anesteziju i mehaničku ventilaciju: korištenje portabilnih strojeva, portabilnih anesteziološkihuređaja, koncentratora kisika
2. Nadomještanje uređaja za monitoring: bitna je procjena koje žrtve zahtijevaju kontinuiran nadzor, a u kojih se može nadzor suziti; po potrebi se mogu koristiti transportni monitori, samo pulsni oksimetri, obični tlakomjeri, bilo ručni, bilo automatski itd.
3. Osiguravanje nužnih lijekova
4. Osiguravanje dovoljnih količina kristaloidnih i koloidnih otopina
5. Dobra suradnja s transfuziološkom službom radi dostatnosti i primjerene dostave krvnih pripravaka
6. Osiguravanje izvora električne energije (generatori, baterije, akumulatori, solari itd.)
7. Osiguravanje grijaćih tijela na drva, plin, naftu i sl.
8. Osiguravanje dovoljnih količina vode (cisterne, spremnici)
9. Osiguranje komunikacijske opreme.

e) *Medicinska dokumentacija.* Smanjenje administrativnih poslova uz striktno pridržavanje registriranja temeljnih informacija i podataka. Zbog nedostatka kadra i vrlo često vremena svu dokumentaciju treba svesti na najnužniju mjeru kojom se neće ugrožavati daljnje liječenje, te pridodati nemedicinsko osoblje za vođenje dokumentacije.

Nedostatak digitalnih uređaja u jednom dijelu može dovesti do povećanog „papirnatog rada“.

f) *Otežana evakuacija i transport.* Potrebno je koristiti sve mogućnosti za odterećenje osoblja uključenog u zbrinjavanje, a može se očekivati smanjenje, stoga je uputno koristiti tzv. povratni transport, odnosno korištenje transportnih sredstava koja dovoze materijal, lijekove i osoblje.

Etički izazovi

a) Trijaža je od iznimne važnosti jer omogućuje pružanje skrbi i liječenja onima koji zaista imaju šanse preživjeti i oporaviti se. Time se sprječava nepotrebno iscrpljivanje osoblja i trošenje ostalih medicinskih resursa (primjerice medicinskog materijala i lijekova).[8,9]

b) Smanjenje opsega liječenja za pojedine kategorije bolesnika i ozlijeđenih nažalost je nužno da bi se većem broju omogućila primjerena skrb i liječenje.[8,9]

c) Ako postoje mogućnosti i ako uvjeti dopuštaju, što će biti iznimno teško postići, uputno je formirati privremeno „etičko povjerenstvo“ koje će, u izuzetno teškim i dvojbenim situacijama samo iznimno, zajedno s anesteziolozima i intenzivistima donositi odluke o skrbi i liječenju, čime se odgovornost dijeli i smanjuje, uz već ionako prisutan enorman stres i opterećenje za anesteziologe i intenziviste.

Opskrba medicinskim materijalom i lijekovima

1. Bolničke ili priručne ljekarne na određenim udaljenim lokacijama moraju osigurati medicinski materijal za najmanje 72 sata. Procjena se temelji na iskustvima iz različitih MN. Navedena zadaća je teška, jer ovisi o potencijalnom broju žrtava.
2. Broj ozlijeđenih ili bolesnih u početnim fazama nakon MN teško je predvidjeti. Ovisi o mjestu događanja i sredini. Stoga je potrebna suradnja s ostalim zdravstvenim službama i lokalnom zajednicom radi kontinuirane nabave lijekova i medicinskog materijala.
3. Što bliže mjestu MN organizirati skladišta medicinskog materijala, najnužnije opreme i lijekova s dobrim komunikacijama i fizički ih osigurati.

Tipovi ozljeda pri MN

U preglednom članku iz 2013. godine u kojem je obuhvaćeno 33.410 pacijenata žrtava potresa u periodu od 1930. do 2010. uočeno je da su najčešće traumatske ozljede donjih udova: 68%, dok su ozljede glave, prsnog koša i trbuha iznosile oko 30%.[12]

Izvješće o potresu u Kini 2008. godine govori o 70.000 mrtvih i 370.000 ozlijeđenih, pri čemu je zabilježeno 58,3% ozljeda udova, 6,3% politrauma, 6,3% carskih rezova, 3,6% akutnih abdomena, 2,7% abdominalnih trauma, 1,8% cervikalnih fraktura te 20,7% „*crush*“ sindroma.[13] Prema Cravenu čak do 25% žrtava mogu biti djeca.[5]

U oružanim sukobima, osobito danas, mogu se očekivati široke vrste ozljeda, od eksplozivnih (blast) i opeklina do ozljeda različitih dijelova tijela i organa zbog streljiva i oružja koje se rabi unatoč zabranama. Nažalost, razvoj novih oružja i sredstava uništenja u stalnom je porastu, tako da se mogu očekivati i nove vrste ozljeda.

Izbor anestezije i anestetika

Zbog velikog broja ozlijeđenih preporučuje se lokalna anestezija kad je moguća. Preferira se i regionalna, najčešće spinalna i blokovi udova. Spinalna anestezija može se rabiti za operacije ispod umbilikusa, ako su bolesnici hemodinamski i respiracijski stabilni. Očekuje se i do 20% uporabe spinalnih anestezija pri MN.[10] Epiduralna se ne savjetuje. Izvođenje opće anestezije ovisi o resursima, stanju i vrsti bolesnika. Najčešće se koristi totalna intravenska anestezija (TIVA), dok se od anesteziooloških sredstava najviše rabe ketamin i propofol, uz sukcinil kolin i rokuronij. Ketamin je pogodan zbog svojih svojstava: hemodinamska stabilnost, spontano disanje, bez potrebe za suplementacijom kisikom te postoperacijske analgezije. Ne zaboraviti da propofol izaziva respiracijsku depresiju. Iako nema dostupnih podatka u postojećoj literaturi koji bi sugerirali uporabu deksmedetomidina kao adjuvansa anesteziji ili ne, njegova analgetska, sedativna i protuupalna svojstva sugeriraju mogućnost primjene u politraumatiziranih bolesnika koji su hemodinamski stabilni, ali uz oprez. Inhalacijska anestezija se ne preporučuje zbog potrebe za anesteziološkim uređajima i eventualne potrebe za postoperacijskim nadzorom, makar kratkotrajnim.[2,5,10] Međutim, jednokratni inhalatori metoksiflurana mogli bi imati određenu ulogu u ovim situacijama za kratke zahvate na lokomotornom sustavu koji ne zahtijevaju dugotrajne opće anestezije (kao npr. repozicija dislokacija i sl.).[14] U krajnjim slučajevima upotrebljavat će se sva dostupna sredstva.

Prednosti TIVA: brz početak, kontrola dozaže, minimalna oprema. Nedostatci: dostupnost intravenskih (i. v.) agensa pri MN može biti ograničena. Intravenski pristup može biti otežan za izvođenje pri velikom broju žrtava.

Prednosti inhalacijske anestezije: može se davati preko maske ili čak preko improviziranih sredstava, ne ovisi o i. v. pristupu, međutim improvizirati može biti vrlo teško, stoga su nedostatci inhalacijskih anestezija potreba za specijalnom opremom i uređajima (isparivači i anesteziološki uređaji, spremnici kisika).

U nekim situacijama može doći do reaktiviranja starih anestetika, kao što je eter.

Monitoring bolesnika u uvjetima MN može biti problematičan, izrazito otežan i može se očekivati značajno suženje istoga.

Transfuzijski pripravci

Čine važnu okosnicu u zbrinjavanju pri MN. Mogu se očekivati poteškoće u osiguravanju dovoljnih količina ovih pripravaka. Stoga ih treba racionalno koristiti i provoditi trijažu. Međutim, već na samom poprištu MN uputno je i moguće prikupljati ove pripravke, ovisno o situaciji. Prema iskustvima i dostupnoj literaturi pri masivnim krvarenjima sugerira se odnos transfundiranih pripravaka u jednakom omjeru 1:1:1 (eritrociti, plazma, trombociti), što također eventualno rezultira i manjom potrošnjom kristaloida i koloida, a osigurava primjerenu skrb u krvarećih pacijenata i može umanjiti negativne posljedice.[15] Međutim, mora se biti svjestan da će ovakvi postupci biti izrazito ograničeni i samo iznimno provedivi. Antifibrinolitike će biti nužno rabiti, što ne treba uopće naglašavati.

Prilagodljivost i otpornost

Anesteziolozi pri MN mogu očekivati ograničenja vezana uz nedostatak opreme, lijekova, potrošnog materijala, izvora energije, nedostatka kisika itd. Od anesteziologa se očekuje da improvizira i prilagođava se

situaciji te bude fleksibilan u praksi i neovisan o tehnologiji ili raznovrsnosti lijekova[2] bez očekivanja mogućnosti rada sličnih normalnim bolničkim uvjetima. Ovakva ograničenja mogu dovesti do značajnog stresa i psihičkih i psiholoških problema u medicinskog osoblja koji nisu beznačajni, uz prenapregnutost, pogotovo u onih koji moraju donositi brze i značajne odluke za bolesnike. Može se javiti anksioznost, depresija i „sindrom izgaranja".[5] Stoga će se povremeno javiti potreba za potporom stručnih službi, ne samo žrtvama, već i medicinskom osoblju. U ovakvim situacijama pridržavanje čvrste organizacijske strukture i hijerarhije može značajno pomoći u cjelokupnoj skrbi i boljem funkcioniranju službe. U zbrinjavanju psihičkih posljedica samo malom broju će biti moguća stručna pomoć, stoga treba stimulirati „mentalnu prvu pomoć" od strane prijatelja, kolega, obitelji ili čak drugih žrtava MN. Međunarodna federacija Crvenog križa i društava Crvenog polumjeseca izradili su priručnik za takve situacije i potrebe.[16] Rad u okruženju masovnih nesreća uz stres je izrazito iscrpljujući i zamoran, uz poremećaje dnevnih navika spavanja za medicinsko osoblje. San je neophodan za održavanje koncentracije i kognitivnih funkcija, stoga u organizaciji službe treba paziti na osiguravanje koliko-toliko prihvatljive discipline spavanja, naravno, uz radnu disciplinu.[2]

Priprema anestezиološke službe za moguće MN

Za planiranje odgovora na MN zadužene su više strukture vlasti, lokalne zajednice te naravno i same zdravstvene ustanove. Planovi se razvijaju uz stalno praćenje situacije, kako lokalne, tako i šire, pa i globalne. Planiranje i koordinacija ključne su komponente djelovanja pri MN. Stoga se anestezиološke službe moraju uključiti u razvijanje planova za slučajeve MN.[2] Anesteziolozi i anestezиološki timovi educirani za MN esencijalni su i nužni. Kontinuirano uvježbavanje i edukacije omogućavaju timovima učinkovito djelovanje u visoko stresnim i zahtjevnim situacijama. Jasno je da se anestezиološka služba, zajedno s ostalim bolničkim strukturama, mora stalno prilagođavati i procjenjivati rizike.[10] Posljednjih desetak godina u svijetu, nakon potresa na Haitiju, dolazi do velikog pomaka u profesionalizaciji i planiranju odgovora na MN, a u budućnosti se očekuje dodatno i naprednije sveukupno planiranje odgovora.[6] Mora se imati stalno na umu da i osoblje koje je već educirano za postupanje u MN, ako ne uvježbava postupke, s vremenom gubi svoje sposobnosti i vještine.[2] Također ne treba zaboraviti na našu sredinu, gdje je već velik dio medicinskog osoblja s neprocjenjivim iskustvom iz Domovinskog rata otišao u mirovinu ili je izvan zdravstvenog sustava. Stoga su uvježbavanje i edukacija za MN neophodni. Savjetuje se barem povremeno organizirati i *online* edukacije i tečajeve za sve bolničke službe, kao što je bilo tijekom pandemije SARS-CoV-2, što se pokazalo vrlo uspješnim i svrsishodnim. I ne manje važno, uputno bi bilo da se anesteziolozi uključe u planiranje i implementaciju planova ne samo u bolnicama, nego i na gradskim i županijskim nivoima.[5]

Ugroženost zdravstvenih djelatnika

Relativno nove karakteristike današnjice koje dodatno otežavaju rad zdravstvenih djelatnika jesu pomanjkanje respekta i nepoštivanje, čemu svakodnevno svjedočimo, ne samo u našoj sredini. Zdravstveni djelatnici mogu biti ugroženi zbog promijenjenih političkih situacija na teritoriju masovnih stradanja.[5] Može se očekivati dodatna ugroženost i pritisak, kako psihički, tako i fizički te napadi na zdravstvene strukture od strane rodbine unesrećenih i bližnjih, ali i kriminalnih skupina i pojedinaca. U najnovijim sukobima, nažalost, naslikani crveni križ kao oznaka zdravstvenih ustanova čini se više kao cilj nego kao zaštita.[4] Nadalje, povećana ugroženost zdravstvenih djelatnika javlja se ne samo pri eventualnim oružanim sukobima, budući da se rijetko poštuje zaštićenost medicinskih ustanova, osobito pri građanskim sukobima (ratovima). U prijašnjim sukobima glavni problem je bio nedostatak kadrova i otežano snabdijevanje; danas se to značajno izmijenilo. Sve češće se događa da su zdravstvene ustanove izložene uništavanju, a zdravstveni djelatnici su često žrtve ubojstava i egzekucija i pri mirnodopskim katastrofama.[10] Podatci iz 2019. godine izvještavaju o 1.200 incidenata s napadima na zdravstvene djelatnike s minimalno 150 ubijenih.[17] Stoga svaki plan mora sadržavati osiguravanje zdravstvenih ustanova i djelatnika. Posebno se mora voditi računa o ugroženosti zdravstvenih djelatnika tijekom pandemija. Posljednja pandemija COVID-19 prema podatcima *Center for disease Control and Prevention* do 19. listopada 2020. u SAD-u je uzrokovala 180.000 infekcija među zdravstvenim osobljem sa 757 smrtnih slučajeva.[16] U SAD-u su zdravstveni radnici činili 19% inficiranih.[18] U cijelom je svijetu do 8. svibnja 2020. (praktički na samom početku pandemije) 152.888 zdravstvenih djelatnika inficirano, dok je 1.413 umrlo, od čega liječnici čine 51,4%.[19] Europa je imala najveći apsolutni broj prijavljenih infekcija (119.628) i umrlih (712) zdravstvenih radnika, dok je regija istočnog Sredozemlja imala najveći broj prijavljenih smrtnih slučajeva – 5,7 na 100 infekcija.[19] Većina infekcija i smrti zdravstvenih djelatnika od COVID-19 zabilježena je u dobnoj skupini od 50 do 59 godina, dok je skupina iznad 70 godina imala najveću stopu smrtnosti.[19] Koliki će konačni broj biti ostaje upitno, budući da su ovo podatci za sam početak pandemije.

Zaključak

Posljednjih desetak godina stjecajem različitih okolnosti i potreba pojačala se priprema i planiranje za MN i moguće epidemije/pandemije s velikim brojem

ozlijeđenih ili bolesnih. Planovi su samo opći okvir temeljen na teorijskom znanju, iskustvu i mjerama koje je potrebno primijeniti da bi se spriječile, zbrinule i smanjile ljudske žrtve i materijalni gubitci. Ti su planovi podložni stalnim promjenama i nadopunama. Treba naglasiti da niti jedan plan ne može u potpunosti dati rješenja za svaku nesreću ili tip nesreće pojedinačno, zbog nepredvidljivosti, utjecaja različitih čimbenika i varijabilnosti MN i katastrofa. Stoga se od svih uključenih u mjere liječenja, a posebno od anesteziologa i intenzivista, u ovakvim situacijama očekuje samoinicijativa, prilagodljivost i inovativnost. Dobro pripremljeni planovi i poduzete mjere za MN i katastrofe u značajnoj mjeri smanjuju rizik od neprimjerenog postupanja i grešaka, čime se smanjuju posljedice svake nesreće, a prvenstveno po ljudske živote i nastajanje dodatnog morbiditeta i invaliditeta. U svim planovima i pripremama uloga anesteziološke službe barem je jednako važna kao i uloge drugih službi.

Ključne činjenice

Provođenje anestezije, liječenje i nadzor žrtava pri masovnim stradanjima predstavlja izazov koji omogućava spašavanje života i zadovoljavajuće ishode liječenja. Stoga postoje određene ključne činjenice kojih se treba pridržavati:

a) trijaža i određivanje prioriteta;
b) kontinuirano procjenjivanje stanja žrtava;
c) izbor anesteziološke tehnike ovisi o kirurškoj proceduri, stanju žrtava i lokalnim mogućnostima;
d) anesteziolog treba biti spreman za nepredvidljive hitne situacije, kao što je iznenadno masivno krvarenje ili respiracijska ugroženost, stoga mora biti vješt i educiran u rješavanju ovakvih situacija;
e) uvjeti rada uključuju ograničenja opskrbe, nedostatka električne energije i problema sa sterilnošću; anesteziolog se mora tome prilagoditi i aktivno s drugim službama sudjelovati u pokušajima pronalaženja rješenja;
f) pridržavati se timskog rada koji može biti ključan u situacijama MN.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autor nije deklarirao sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

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

LITERATURA

1. *Raiten J, Flesher LA.* Anesthesiologists in times of disaster: A rich history, a busy future. Anesthesiology Clin. 2021;39:xi–xii.
2. *Kuza CM, McIsac JH.* Emergency preparedness and Mass casualty considerations for anesthesiologists. Adv Anesthesia. 2018;36:39–66.
3. *Brohi K, Tallach R.* Mass casualty medicine: time for a 21st century refresh. Br J Anaesth. 2022;2:e65–e66.
4. *Falovic R, Graves M, Hendel S.* Anaesthesia safety in war zones. Update in anaesthesia. 2024;38:21–5.
5. *Staben M, Raiten J, Lane-Fall M, Scot M.* Development of an anesthesiology disaster plan. Anesthesiology Clin. 2021;39: 245–53.
6. *Craven RM.* Managing anaesthetic provision for global disasters. Br J Anaesth. 2017;119(S1): i126–i134.
7. *Tallach R, Brohi K.* Embracing uncertainity in mass casualty incidents. Br J Anaesth. 2021;128:e79–e82.
8. *Devereaux AV, Christian MD, Sandrock CE, Gailing JA, Baudendistel TE, Berkowitz KA i sur.* Definitive care for the critically ill during a disaster: A framework for allocation of scarce resources in Mass critical care. Chest. 2008;133:51S–66S.
9. *Devereaux AV, Gailing JA.* Summary of suggestions from the task force for mass critical care summit. Chest. 2008;133: 1S–7S.
10. *Erkiliç E, Kesimci E, Kaya S, Aksoy M.* The role of an anesthetist at the times of natural disasters. Glob J Anesth. 2020;7: 009–0012.
11. *Trelles Centurion M, Van Den Bergh R, Gray H.* Anesthesia provision in disasters and armed conflicts. Curr Anesthesiol Rep. 2017;7:1–7.
12. *Missair A, Pretto EA, Visan A, Lobo L, Paula F, Castillo C i sur.* A matter of life or limb? A review of traumatic injury patterns and anesthesia techniques for disaster relief after major earthquakes. Anesth Analg. 2013;117:934–41.
13. *Jiang J, Xu H, Liu H, Yuan H, Wang C.* Anesthetic management under field conditions after the 12 May 2008 earthquake in Wenchuan. Injury. 2010;41:e1–e3.
14. *Smith MD, Rowan E, Spaight R, Siriwardena AN.* Evaluation of the effectiveness and costs of inhaled methoxyflurane versus usual analgesia for prehospital injury and trauma: non-randomised clinical study. BMC Emerg Med. 2022;22:122.
15. *Nascimento B, Callum J, Tien H, Rubenfeld G, Pinto R, Lin Y i sur.* Effect of a fixed-ratio (1:1:1) transfusion protocol versus laboratory-results–guided transfusion in patients with severe trauma: a randomized feasibility trial. Canad Med Assoc J. 2013;185(12):E583–E589.
16. *Jacobs GA, Meyer DL.* Psychological first aid: clarifying the concept. In: Barbanel L, Sternberg RJ, ur. Psychological interventions in time of crisis. New York: Springer Publishing Company; 2006, str. 57–71.
17. *Health Workers at Risk: Violence Against Health Care.* Dostupno na: https://www. safeguardinghealth.org/sites/shcc/files/SHCC2020final.pdf. [Pristupljeno 27. rujna 2023].
18. *CDC Covid Data Tracker.* Centers for Disease Control and Prevention. Dostupno na: https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/?CDC_AA_refVal5https%3A%2F% 2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcases-updates%2Fcases-inus.html#health-care-personnel. [Pristupljeno 27. rujna 2023].
19. *Bandyopadhyay S, Baticulon RE, Kadhum M, Alser M, Ojuka DK, Baderddin Y i sur.* Infection and mortality of healthcare workers worldwide from COVID-19: a systematic review. Brit Med J Glob Health. 2020;5:e003097.

Liječ Vjesn 2026;148:60–68
https://doi.org/10.26800/LV-148-1-2-9

Nagrde, nakaze i monstrumi: povijest nazivlja rijetkih prirođenih (kongenitalnih) anomalija na stranicama *Liječničkog vjesnika*

Abominations, freaks and monsters: the history of nomenclature for rare congenital anomalies in the pages of *Liječnički vjesnik*

Martin Kuhar[1,2], Silvija Brkić Midžić[3], Stella Fatović-Ferenčić[1,3]

[1] Odsjek za povijest medicinskih znanosti Zavoda za povijest i filozofiju znanosti Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti, Zagreb
[2] Medicinski fakultet, Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb
[3] Hrvatski muzej medicine i farmacije, Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Zagreb

Deskriptori
KONGENITANE ANOMALIJE – povijest;
NAZIVLJE – povijest;
PERIODIČNE PUBLIKACIJE – povijest;
POVIJEST 19. STOLJEĆA;
POVIJEST 20. STOLJEĆA;
HRVATSKA

SAŽETAK. Medicinsko nazivlje dio je složenog procesa u kojemu se ogleda jezični i društveni svjetonazor, ali i dosezi znanja o određenoj pojavi. U radu smo prikazali te aspekte na primjerima osam slučajeva rijetkih prirođenih (kongenitalnih) anomalija prikazanih u člancima *Liječničkoga vjesnika* u razdoblju od 1893. do 1966. godine, a koji su u *Bibliografiji Liječničkog vjesnika* iz 1978. svrstani u kategoriju *Nakaze/Monsters*. Propitali smo mijene tog nazivlja s obzirom na razvoj spoznaja o analiziranim entitetima te aktualnost nazivlja s obzirom na koncept političke korektnosti. Kao komparativni materijal u praćenju očuvanja i modifikacije analiziranoga jezičnog nazivlja koristili smo medicinske rječnike 19. i 20. stoljeća, opću i medicinsku enciklopediju te medicinske udžbenike, skripta i priručnike izdane tijekom 20. stoljeća. Istaknuto je da nazivlje koje autori rabe za rijetke kongenitalne anomalije varira od riječi „nagrda", „nakaza" i „monstrum" do kroatiziranih latinskih naziva: „anomalija", „malformacija", „abnormalnost" i „deformitet" te da su se načela u sferi jezika za navedene primjere usvajala izrazito sporo. U njihov je sadržaj pritom utkano društveno naslijeđe prožeto mitovima te razvoj medicinskih spoznaja vezanih uz područje embriologije i teratologije. Očito je da uz svoje osnovno značenje analizirano nazivlje sadrži i vrijednosti koje utječu na formiranje svijesti, katkada oblikujući komunikaciju i postupke u medicinskoj praksi. *Liječnički vjesnik* je istaknut kao bogato izvorište svekolikih interpretativnih mogućnosti vezanih uz razvoj strukovnoga nazivlja.

Descriptors
CONGENITAL ABNORMALITIES – history;
TERMINOLOGY AS TOPIC – history;
PERIODICALS AS TOPIC – history;
HISTORY, 19TH CENTURY;
HISTORY, 20TH CENTURY;
CROATIA

SUMMARY. Medical terminology is part of a complex process that reflects linguistic and social worldviews, as well as the reach of knowledge about a specific phenomenon. In this article, we presented these aspects using examples from eight cases of rare congenital anomalies, which were featured in articles published in *Liječnički vjesnik* between 1893 and 1966 and categorized as *Nakaze/Monsters* in the 1978 *Bibliography of Liječnički vjesnik*. We examined the changes in this terminology regarding the development of knowledge about the analyzed entities and the relevance of the nomenclature considering the concept of political correctness. As comparative material for tracking the preservation and modification of the analyzed linguistic nomenclature, we used medical dictionaries from the 19th and 20th centuries, general and medical encyclopedias, as well as medical textbooks, lecture notes, and manuals published throughout the 20th century. We highlighted that the terminology authors used for rare congenital anomalies varied from the words "nagrda" (abomination), "nakaza" (freak), and "monstrum" (monster) to Croatized Latin terms "anomalija" (anomaly), "malformacija" (malformation), "abnormalnost" (abnormality), and "deformitet" (deformity). Furthermore, the principles in the linguistic sphere for the aforementioned examples were adopted extremely slowly. The content of this terminology is interwoven with a social heritage permeated by myths and the development of medical knowledge related to the fields of embryology and teratology. It became apparent that, in addition to its primary meaning, the analyzed nomenclature also contains values that influence the formation of consciousness, sometimes shaping communication and procedures in medical practice. *Liječnički vjesnik* was highlighted as a rich source for interpretation related to the development of professional terminology.

Medicina se u Hrvatskoj razvijala ne samo kao profesija, već i kao dio nacionalne kulture, a jezik je tomu itekako trebao pridonijeti. U poticanju nastojanja vezanih uz ispravnost pisanja medicinskih članaka i uporabu hrvatske medicinske terminologije osobito važnu ulogu odigrao je Hrvatski liječnički zbor, pose-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Martin Kuhar, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-3917-8143,
Odsjek za povijest medicinskih znanosti Zavoda za povijest i filozofiju znanosti HAZU,
Gundulićeva 24, 10000 Zagreb, e-pošta: mkuhar@hazu.hr

Primljeno 9. listopada 2025., prihvaćeno 23. prosinca 2025.

bice njegovo glasilo *Liječnički vjesnik*.[1,2] U *Liječničkome vjesniku* taložila se stoljetna prezentacija misli hrvatskih liječnika oblikujući korpus medicinskih postignuća, ostavivši nam istovremeno bogato naslijeđe jezičnih izričaja, nazivlja, medicinskih klasifikacija, kovanica i slično.[3] Iz te slojevite ostavštine uz medicinu možemo analizirati i jezične norme iz kojih se katkada iščitavaju društvene, ali i epistemološke proturječnosti. Tako se, primjerice, kroz dugi niz godina izlaženja *Liječničkog vjesnika* značajno mijenjalo, korigiralo i nadopunjavalo nazivlje za razne vrste invaliditeta. U 19. i prvim desetljećima 20. stoljeća za osobu s invaliditetom upotrebljavali su se termini „sakat", „nemoćnik, „bogalj", „invalid", „kljast" i „kržljav", da bi se 1943. za ratne invalide pojavili nazivi „ozljeđenik" i „osakaćenik". Šezdesetih i sedamdesetih godina 20. stoljeća uvode se termini „invalidski sport", „invalidnost", „invalid rada, „invalidna osoba", „invaliditet". U novije vrijeme, osobito nakon donošenja *Konvencije o pravima osoba s invaliditetom* Ujedinjenih naroda (New York, 13. prosinca 2006.),[4] koja je u Hrvatskoj stupila na snagu 3. svibnja 2008.,[5] umjesto uvriježenog termina „invalid" koristi se opisni naziv „osoba s invaliditetom",[6,7] a preporuke o korištenju prikladnog nazivlja u javnoj komunikaciji objavljene su na internetskim portalima državnih institucija i udruga.[8–11]

Vidljivo je da je nazivlje dio dinamičkoga razvojnog procesa i da reflektira jezičnu, ali i društvenu politiku, a kada je riječ o strukovnom nazivlju razvoj i spoznajne dosege. Te aspekte pokazat ćemo u ovome radu na sedam slučajeva rijetkih kongenitalnih (prirođenih) anomalija koji su objavljeni u *Liječničkome vjesniku* u razdoblju od 1893. do 1966. godine, a u *Bibliografiji Liječničkog vjesnika 1877 – 1977* klasificirani u skupinu *Nakaze/Monsters.* Analizirali smo verbalne konstrukcije i nazivlje koje autori rabe u prezentaciji navedenih slučajeva te princip njihova svrstavanja u *Bibliografiju*. Kao komparativni materijal u praćenju očuvanja i modifikacije specifičnoga jezičnog nazivlja vezanog uz našu temu koristili smo medicinske rječnike 19. i 20. stoljeća, medicinske i opće enciklopedije, medicinske udžbenike te skripta i priručnike izdane tijekom 20. stoljeća. Analizirali smo medicinsko nazivlje kao potencijal u raspravi vezanoj uz jezičnu politiku i koncept političke korektnosti te mehanizme uporabe nazivlja vezane uz spoznajne dosege o kongenitalnim anomalijama u analiziranom razdoblju.

Nazivlje rijetkih kongenitalnih anomalija kroz slučajeve objavljene u *Liječničkome vjesniku*

Prvi dokumentirani slučaj kongenitalne anomalije datira iz 1893. godine i tiče se poroda spojenih (sijamskih) blizanaca.[12] Članak je naslovljen *Nagrdče*, donoseći naziv koji je prvi put verificiran kao hrvatski medicinski termin u Dežmanovom *Rěčniku lěčničkoga nazivlja* iz 1868. godine.[13] Slučaj je otisnut kao vijest u *Liječničkom vjesniku*, a radilo se o rođenju spojenih blizanaca u Pregradi. Zbunjen bizarnim rezultatom poroda koji je vodio, a istovremeno neupućen u etiološku pozadinu ovog fenomena, kotarski liječnik šalje „nagrdče, naime srašćene blizance" kao „pošiljku" Narodnom muzeju u Zagrebu. Pošiljka dolazi u ruke ravnatelja Arheološkog muzeja, koji njezin sadržaj također ne prihvaća, već ga šalje Zoološkom muzeju, odakle su blizanci poslani na adresu Kraljevskoga primaljskog učilišta. Ovdje je pošiljka zaprimljena i pohranjena s porukom članovima Zbora da takve „preparate" koji ne pripadaju ni Arheološkom ni Zoološkom muzeju šalju izravno Primaljskom učilištu. Dakle, liječnik koji je vodio porod bio je očito nespreman za takav ishod poroda, što je zasigurno usmjerilo i njegovo daljnje postupanje. Gradacija u nazivlju od „nagrdčeta" prema „pošiljci" i „preparatu" koja se rabi u ovome tekstu ukazuje na potrebu neutraliziranja i odmaka malformiranog novorođenčeta od njegova svojstva živog bića. Zbunjenost liječnika ukazuje na percepciju ove rijetke kongenitalne malformacije ukorijenjenu prije u mitsko, čudovišno i neprirodno negoli u objektivno medicinsko znanje.

Sljedeći slučaj rijetke kongenitalne anomalije opisan u *Liječničkom vjesniku* opsežniji je i detaljniji od prvog, a objavljen je 1899. godine u autorstvu češkog liječnika i etnografa Oskara Hovorke.[14] Radilo se o 32-godišnjoj primipari čiji porođaj 14 sati nakon puknuća vodenjaka nije napredovao jer je položaj fetusa bio na noge, sa zaprekom nad bedrima koju su činili organi utrobe. Ženski „plod" bio je na tjemenu spojen s posteljicom. Hovorka stoga zaključuje da se radi o „nagrdju nižega stepena", iz čega je vidljiv pomak u gradaciji ovih anomalija s obzirom na stupanj njihovog deformiteta. Dok je u prethodnom slučaju termin „nagrdče" primijenjen kao sinonim za spojene blizance, Hovorka ga koristi i za opis ovoga etiološki posve različitog slučaja placento-kranijalne adhezije. Ta činjenica nagoviješta dublje razloge koje su liječnici imali kada su upotrebljavali ovu terminologiju za teške kongenitalne anomalije – njihovo znatno morfološko odstupanje od normalnog i nespojivost sa životom.

Već tri godine kasnije, dakle 1902., asistent u Kraljevskom zemaljskom rodilištu u Zagrebu Milan Begić izvijestio je o „monstrumu" kojega je rodila zdrava 23-godišnja sekundipara.[15] Kao i u prošlom slučaju, nagrda je „pohranjena" u zbirci Zemaljskog rodilišta. U potrazi za primjerenijim nazivljem autor kao sinonim za nagrdu rabi naziv „monstrum", dok u tumačenju etiološke podloge pribjegava nazivu „anomalija". Naime, prema Begiću, ključne „anomalije" fetusa bile su „foetalne i foetoamnionalne Simonartove sveze", koje su onda dovele i do ostalih anomalija poput „fissure abdominalis s eventracijom", spine bifide te hipo-

plazije i deformiteta desne polovine zdjelice i desne noge. U engleskome medicinskom nazivlju Simonartovim se svezama danas označavaju priraslice povezane s rascjepom usnice, odnosno nepca, a sam pojam „Simonart" najvjerojatnije je došao od spoja imena „Simon", prema njemačkom kirurgu Gustavu Simonu (1824. – 1876.) koji se bavio kirurškim korekcijama tih malformacija, te njemačke riječi za liječnika „Arzt".[16] No, Begić ovaj termin nije koristio u tom smislu, već je njime označio „vrpce, koje se poput mostova razapinju ili izmedju amnija i površine foeta ili izmedju pojedinih točaka amnija ili izmedju pojedinih površnih dielova foeta". Drugim riječima, radi se o stanju koje danas nazivamo sindromom amnijskih tračaka, a naziv „Simonartove sveze" dobio je prema belgijskom opstetričaru Pierreu Simonartu (1816. – 1847.), koji ih je opisao i analizirao.[17] Što se Begićevog korištenja termina „anomalija" tiče, također je neophodno dodati da se u suvremenoj, osobito inozemnoj literaturi pravi razlika između „anomalija" i „malformacija". Tako termin „kongenitalna anomalija" predstavlja širok pojam koji se koristi za znatno fenotipsko odstupanje od normalnog stanja koje može nastati ne samo zbog čimbenika u samom fetusu, već i zbog vanjskih uzroka, dok je termin „kongenitalna malformacija" uži i označava strukturne promjene koje su rezultat pogreške u razvojnom procesu samog fetusa.[18]

Postupno su rijetke kongenitalne anomalije postale temom liječničkih rasprava, pa je 1904. na skupštini Zbora liječnika Artur Lang, općinski liječnik u Nuštru i bivši asistent na Kraljevskom primaljskom učilištu, održao predavanje o zanimljivom slučaju „nagrde" klasificirane kao *dicephalus dibrachius*, rijetkom tipu spojenih blizanaca u kojem fetus ima dvije glave, jedan trup, dvije ruke i dvije noge.[19] Nakon prezentacije tada korištene klasifikacije „svih nagrda", prešao je na opis mehanizma porođaja kod „ovih vrsti plodova". U slučaju Langovog „zanimivog preparata", „plod" je umro sat vremena nakon poroda i onda je kao „preparat" poslan iz gradića Irig (Vojvodina) u Kraljevsko zemaljsko rodilište u Zagrebu. Liječnika je u pomoć zvala primalja koja mu je javila da treba doći pomoći pri porođaju „blizanaca", no kada je porođaj završio radilo se o „nagrdi". Porodničar je blizance uzeo sa sobom i nije ni rekao roditeljima da im se „nagrda rodila" zato što se u Slavoniji žena koja porodi „nagrdu", prema Langovim riječima, smatra vještcom i velikom grešnicom. Za razliku od Hovorke i Begića, razvidno je da kada govori o „svim nagrdama" Lang isključivo misli na spojene blizance, čime se daje naslutiti da je bio zagovornik uže definicije termina „nagrda".

Opisani slučajevi porođaja događaju se na terenu, uglavnom u provinciji, i pokazatelj su nepostojanja kako detaljnijih medicinskih spoznaja, tako ni smjernica za postupanje s porođenim i komunikaciju s roditeljima. Obdukcije su se prigodimice izvodile u pojedinim bolnicama u većim centrima, a javna prosektura još nije bila utemeljena. Po osnutku Medicinskog fakulteta u Zagrebu, a osobito nakon osnutka Prosekture javnih zdravstvenih zavoda, snažnije je zaživjela svijest o patološko-anatomskoj dijagnostici. Tako je patolog Marcel Kornfeld s Patološko-anatomskog zavoda u Zagrebu 1934. godine dobio iz prosekture državne bolnice u Novom Sadu preparat fiksiran u formalinu koji je opisao kao iniencefaliju.[20] Analizirajući anomaliju Kornfeld navodi da je najistaknutija patološka pojava kod te „nakaze" skraćenje tijela i manjak stražnjih dijelova tjemenične i zatiljačne kosti. Kornfeld u svom prikazu brani stajalište da se radi o fetusu s iniencefalijom, premda su mu nedostajali određeni elementi poput anencefalije. Upravo zbog te svojevrsne nesigurnosti oko točnog određenja nozološkog entiteta koji je fetus nosio, Kornfeld na kraju članka pribjegava terminu „nakaza", želeći obuhvatiti sve slične slučajeve teških kongenitalnih anomalija koje estetski, funkcionalno i morfološki drastično odstupaju od zdravog novorođenčeta.

Sljedeći slučaj opisan je u *Liječničkom vjesniku* 1942. godine. Autor mu je Ivan Schreckeis, v. d. predstojnika kirurško-ginekološkog odjela državne bolnice u Vinkovcima.[21] Radilo se o teško napredujućem porodu blizanaca kojemu nije pomogao ni hitni vaginalni carski rez, danas opsoletna operacija koja se ponekad izvodi kao alternativa klasičnome carskom rezu u slučajevima hitne potrebe za fetalnom ekstrakcijom u ranoj trudnoći.[22] Kako bi majci spasio život Schreckeis se odlučio na torakotomiju, pri čemu je odrezao već rođeni dio „djeteta" u predjelu četvrtog, odnosno petog torakalnog kralješka. Nakon rođenja, cijeli je „preparat" stavljen u alkohol i predan Patološko-anatomskom institutu Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Profesor patologije Sergej Nikolajevič Saltykow zaključio je da se radi o „dvojnoj nakazi" *thoracopagus monosymmetros*. U sklopu obrade spojenih blizanaca učinjen je i rendgenogram koji je očitao Srećko Hoffmann, rendgenolog u Bolnici milosrdnih sestara, koristeći pritom termin „srašteni blizanci". Schreckeis je naveo da se „nakaze *per excessum*" (one u kojima su dijelovi fetusa veći od očekivanog) često nasljeđuju, dok se „nakaze *per defectum*" (poput spine bifide ili anencefalije) nasljeđuju nešto rjeđe. S etiološkog stanovišta, ustvrdio je da se radi o „dvostrukoj nakazi" koja nije nastala iz dvaju istovremeno oplođenih jajašaca, nego zbog „abnormalne" diobe osnove jednog jajeta. Tako je Schreckeis prihvatio tzv. fisijsku teoriju, po kojoj do malformacije dolazi zbog nepotpunog razdvajanja embrija, a ne zbog – prema tzv. fuzijskoj teoriji – spajanja embrija tijekom razvoja. U slučajevima takve nepotpune, abnormalne diobe, navodi Schreckeis, nastaju „nagrde, nakaze" u smislu „sraslih dvojaka". Te „dvostruke nakaze" mogu biti „najčudnijih oblika" s

najvećim varijacijama. Razdoblje trudnoće, tvrdio je Schreckeis, kod „teških nakaza“ trajalo je nešto kraće nego kod normalnih trudnoća. U odnosu na dosad opisane slučajeve, kod Schreckeisa je primjetno gomilanje terminologije vezane uz kongenitalne anomalije, što jasno ukazuje na nedostatak preciznog i široko prihvaćenog nazivlja za opisivanje ovakvih slučajeva.

U drugoj polovici dvadesetog stoljeća objavljena su još dva slučaja koji su u *Bibliografiji Liječničkog vjesnika* uvršteni pod „nakaze“. Prvi je donio Ivan Rudelić, liječnik Odjela za ženske bolesti i porode Medicinskog centra u Puli. On je 1966. godine opisao slučaj trudnice kojoj je na osnovi prethodno utvrđenog polihidramniona i palpatornog nalaza postavljena sumnja na „malformaciju glave čeda“.[23] U obiteljskoj anamnezi trudnice nisu zapažene „kongenitalne malformacije“. Nakon poroda postavljena je dijagnoza „kompletne ciklopije“, vrlo rijetke, ali „teške malformacije“ i „nakaznosti“ koju je Rudelić vidio samo jednom u petnaest godina. Konzultirajući sekundarnu literaturu ustvrdio je da je opisan i slučaj „monstruma“ bez usta koji je imao nosni nastavak ispod oka. Rudelić više ne koristi termin „nakaza“ kako bi označio novorođenče, ali se zato terminom „nakaznost“ referira na ciklopiju kao poremećaj. Za jedinku s ciklopijom koristi termin „monstrum“, koji se kao i termin „nakaza“ pokazao prikladnim za apsorbiranje različitih kongenitalnih anomalija. Rudelić također koristi termin „malformacija“ kao sinonim za „nakaznost“, odnosno za morfološko odstupanje od normalnog, kao i termin „kongenitalna malformacija“ za intrauterino morfološko odstupanje od normalnog razvoja.

Konačno, skupina autora predvođena Milanom Todorovićem, specijalistom ginekologije i porodništva i šefom odsjeka u Službi za zaštitu žena Medicinskog centra u Kotoru, izvijestila je 1976. godine o slučaju muškog „fetusa“ rođenog sa sedam i pol mjeseci koji je umro pola sata nakon porođaja i koji je imao samo jednu orbitu, bez nosa i nosnih kostiju. Na mjestu „nazalnog defekta“ nije bilo šarenice. Ovaj „deformitet“ odnosno „teška anomalija djeteta“ opisan je kao slučaj koji je najčešće nespojiv sa životom, odnosno predstavljao je „smrtonosnu nakaznost fetusa“.[24] Todorović se, dakle, vratio terminu „anomalija“, a nije koristio termine „malformacija“ za sinoftalmiju, kao ni termine „nakaza“ ili „monstrum“ za fetus. Usprkos tomu, pri opisu sinoftalmije rabio je sintagmu „smrtonosna nakaznost“.

Iz opisanih se slučajeva vidi da se u najranijim člancima o rijetkim prirođenim (kongenitalnim) anomalijama rabi hrvatski naziv „nagrda“ odnosno „nagrdče“ za spojene blizance i za sindrom amnijskih tračaka. Termin „nagrdje“ u smislu nakaznosti koristio se za placento-kranijalne adhezije, dok se naziv „nakaza“ kao sinonim za „nagrdu“ prvi put u analiziranoj skupini slučajeva rabi u članku Marcela Kornfelda 1934. godine. Razvoj medicinskih struka kao akademskih disciplina pridonosi postupnom pomaku prema češćoj uporabi kroatiziranih latinskih naziva u opisima morfoloških odstupanja te autori sve više preferiraju izraze kao što su „anomalija“, „malformacija“, „deformitet“ i „defekt“.

Bibliografija *Liječničkog vjesnika* 1877. – 1977.

U povodu stote obljetnice izlaženja *Liječničkog vjesnika* objavljena je *Bibliografija Liječničkog vjesnika 1877 – 1977*, koja je sadržavala kategorizirani popis svih dotad objavljenih članaka u tom časopisu.[25] U predmetnom kazalu članci su klasificirani dvojezično, na hrvatskom i engleskom jeziku. Posebna kategorija, koja sadrži ukupno sedam članaka objavljenih od 1899. do 1976., a u kojoj se nalaze i članci koje smo mi analizirali, naslovljena je *Nakaze*, odnosno *Monsters*. Taj je postupak u to vrijeme bio posve razumljiv, jer je sve do 2008. godine termin *monster* bio sastavni dio rječnika Nacionalne medicinske knjižnice SAD-a MeSH (engl. *Medical Subject Headings*) prema kojemu su se kategorizirali i članci u *Bibliografiji*. U ovu grupaciju svrstani su sljedeći patološki entiteti: spojeni (sijamski) blizanci, sraštenje placente s glavom fetusa (placento-kranijalna adhezija), Simonartove sveze (sindrom amnijskih tračaka), iniencefalija i ciklopija.

Na pitanje zašto su upravo ovi slučajevi u *Bibliografiji Liječničkog vjesnika* smješteni u posebnu kategoriju *nakaze/monsters* pokušali smo naći odgovor na temelju zajedničkih obilježja koja određuju ovu skupinu. Naime, osim kategorije *nakaze/monsters* kojom smo se mi bavili postojala je kategorija *malformacije/abnormalities* u koju su bili uvršteni radovi o epidemiologiji, dijagnostici i praćenju kongenitalnih malformacija, kategorija *nasljedne bolesti/hereditary diseases* u koju su bili uvršteni radovi o mehanizmima nasljeđivanja i sprječavanja nasljednih bolesti, aspektima nasljednosti tuberkuloze te utjecaja psihijatrijskih i neuroloških bolesti na potomstvo, zatim kategorija *bolesti kod blizanaca/diseases in twins* u koju su bili uvršteni radovi o mišićnoj distrofiji i *spondylitis ankylopoetica* kod jednojajčanih blizanaca, te posebna kategorija *blizanci/twins* u koju je bio uvršten, među ostalim, i jedan rad o porodu blizanaca kojima su pri porodu glave bile mehanički zakvačene jedna za drugu.

Iz svega ovoga proizlazi da je termin *nakaza*, dakle, preveden kao *monster*, dok su *malformacije* prevedene kao *abnormalities*. S druge strane, termin *nakaznost* je korišten kao sinonim za *malformaciju*, pa je tako unutar kategorije *malformacije/abnormalities* jedan članak pod nazivom „Intrauterina dijagnoza *nakaznosti* ultrazvukom (naglasak naš)“ preveden kao *Intrauterine diagnosis of* malformation *made by ultrasound* (nagla-

sak naš). Liječnici su također koristili termin „nakazan“ kako bi opisali različite „nakazne smetnje u razvoju“ poput madeža, epilepsije i „imbeciliteta“,[26] „nakazne tvorbe kože“ poput hidropsa, kongenitalne elefantijaze i kongenitalne ihtioze,[27] ili dijelove tijela poput „nakaznih bedara“ koji će smetati žene iz viših slojeva društva nakon uzimanja grafta radi neoplastike vagine.[28]

Čini se da je raščlamba terminologije u spomenutoj literaturi na „nakaznosti“ (teže malformacije dijelova tijela) i „nakaze/monstrume“ (teže malformacije cijelog tijela) sukladna osnovnoj podjeli koju pod natuknicom „Malformacije i monstrumi“ donosi prvo izdanje *Medicinske enciklopedije* (urednik Ante Šercer, 1957. – 1965.).[29] U tom enciklopedijskom tekstu „nakaznosti“ se objašnjavaju kao „teže malformacije pojedinih dijelova tijela ili organa“, dok se značenje termina „nakaze“ („monstra“ ili „terata“) tumači kao „individuumi kod kojih teške malformacije zahvaćaju veći dio tijela ili cijelo tijelo“. Slično tomu, u petom svesku *Opće enciklopedije* iz 1979. godine pojavljuje se natuknica „nakaznost ili kongenitalna malformacija“, koja se objašnjava kao „izobličenost čitavog tijela ili pojedinih njegovih dijelova u čovjeka ili životinje, po kojoj se nakazni individuum (nakaza, monstrum) razlikuje od normalnog tipa svoje vrste“.[30]

Rasprava

Jezik nije samo sredstvo priopćavanja spoznaja i nije izvan dosega ideologije, ideje ili klasifikacije. To je posebno razvidno kada je riječ o intelektualnim (idejama, konceptima, teorijama) ili društvenim konstrukcijama (kategorijama, identitetima, tendencijama). Istovremeno, jezik je mjesto unutar kojega se kristaliziraju odnosi dominacije i isključenosti, ali i mjesto na kojemu se ti odnosi dogovaraju, stvaraju i reproduciraju.[31]

Unutar analizirane kazuistike objavljene na stranicama *Liječničkog vjesnika* vidljivi su različiti pristupi autora u imenovanju teških kongenitalnih anomalija koji su rezultat razvoja shvaćanja vezanih uz ovu tematiku. Svi autori opisane anomalije iskazuju hrvatskim nazivom „nakaza“, odnosno „nagrda“ koji su, kao što smo i naveli, sadržani i u natuknicama onovremenih medicinskih rječnika. Taj rani jezični fond nazivlja primjetan je i u nastavnoj literaturi. Tako se termin „nakaza“ koristi već u prvim skriptima iz porodništva i ginekologije iz 1940. godine, sastavljenim po predavanjima Franje Dursta i Stjepana Vidakovića.[32,33] U uvodu udžbenika *Osnovi embriologije čovjeka* Vjekoslava Duančića iz 1948. godine navodi se da poznavanje čovječjeg razvoja u utrobi daje odgovor na pitanje zašto nastaju i kako se mogu razjasniti „razne anomalije i nakaznosti“, a u poglavlju o dvojcima spominje se da u slučaju kasne i nepotpune diobe nastaju „dvostruke nakaze“.[34] Sva su iduća izdanja ovog udžbenika, uključujući ona iz 1980., 1983. i 1988. godine koja je nakon Duančićeve smrti preradio Anton Švajger, koristila ovu terminologiju.[35] Termin *nakaze* za nepravilnosti u razvoju ploda navodi se i u udžbeniku za primaljske škole *Porodništvo* autora Viktora Finderlea iz 1951. godine, koji kao primjere „nakaza“ daje „srasle dvojke“, fetuse s tumorima na čelu, donjoj čeljusti ili trbušnoj šupljini koji zbog svoga opsega predstavljaju smetnju pri porođaju, fetuse sa spinom bifidom, fetuse koji imaju „žablju glavu“ (anencefaliju), ali i one s „manjim smetnjama“ poput „zečje usne“ i „vučje čeljusti“.[36] Unutar medicinskih struka, dakle, i u drugoj polovini dvadesetog stoljeća termin „nakaze“ podrazumijeva široku skupinu kongenitalnih anomalija različite etiologije. Najčešće se radilo o fetusima čija je anomalija značila sigurnu smrt, ali je u tu skupinu svrstana i novorođenčad s nekim malformacijama spojivim sa životom, no koje su već i terminološki sugerirale njihovu čudovišnost, katkada i sličnost sa životinjskim svijetom (žablja glava, zečje usne, vučje ždrijelo).

Očito je da se terminologija vezana uz rijetke kongenitalne anomalije sporo razvijala tijekom 20. stoljeća ne samo u Hrvatskoj, već i globalno. Među izolirane pokušaje ukazivanja na neprikladnost nazivlja vezanog uz kongenitalne anomalije spada pismo pedijatrice Hulde Evelyn Thelander is San Francisca časopisu JAMA 1964. godine, koja na sljedeći način kritizira upotrebu termina *monster*: „Roditelji deformiranog djeteta imaju dovoljno poteškoća s kojima se moraju suočiti, bez dodatnog prizvuka da su stvorili čudovište. Nije li, dakle, prilično monstruozno da liječnici tako nazivaju dojenčad, bez obzira na to koliko su teško deformirana?“[37] Poznavanje razvoja političke korektnosti ukazuje na dio mogućih razloga za dugotrajnu primjenu ovakvog nazivlja. Naziv „politički korektan govor“ ili „politička korektnost“ znači izbjegavanje naziva, fraza, riječi ili sintagma koje potiču predrasude ili bi mogle biti uvredljive za pripadnike različitih manjina ili skupina ljudi, jer se odnose na njihov spol, dob, spolnu usmjerenost, nacionalnu pripadnost, tjelesni nedostatak i slično.[38] Nastanak pojma „politička korektnost“ veže se za članke novinarke Elinor Langer u *New York Timesu* iz 1984., dok neki autori smatraju da je taj izraz prva upotrijebila Karen de Crown 1975. u govoru na Nacionalnoj konferenciji žena. Pokret za političku korektnost proširio se u američkim sveučilišnim krugovima osamdesetih godina 20. stoljeća s ciljem da se ukine „jezik diskriminacije“. Namjera im je bila ukazati javnosti na obezvrjeđujuće poglede dominantne i „normalne“ većine na manjine, koji se izražavaju i u nazivima pojedinih skupina odnosno njihovoj pejorativnoj konotaciji, te zamijeniti takve nazive novima koji bi imali pozitivnu ili barem neutralnu vrijednosnu konotaciju.[31] Prema zagovornicima tzv. lingvističkog obrata primarna svrha jezika nije

opisivanje stvarnosti, nego njezino konstituiranje. Oni smatraju da jezik nije ogledalo prirode, već ogledalo naše potrebe da prirodi nametnemo značenje, svrhu i vrijednost. U političkom kontekstu lingvistički obrat podrazumijeva da kroz govor možemo opisivati i kritizirati različite odnose moći među ljudima te ih možemo i konstituirati. Prema tome, politička korektnost ima zadaću iskorijeniti one riječi i načine govora koji pridonose održavanju izrabljivanja i dominacije.[39] U kontekstu navedenog razvoja političke korektnosti jasno je da u vrijeme izdavanja *Bibliografije Liječničkog vjesnika* (1978.), a ni u vrijeme izlaska prvih skripata, udžbenika i priručnika još nije bilo uvedeno novo nazivlje za osobe s različitim tjelesnim oštećenjima.

U novije vrijeme autori medicinskih radova na hrvatskom jeziku vezanih uz ovu tematiku radije koriste riječi izvedene iz latinskog jezika („anomalija", „malformacija", „deformitet"), vjerojatno zato što su hrvatske riječi „nagrda", „nakaza" i „nakaznost" u svakodnevnoj upotrebi u javnom diskursu dobile pogrdno (pejorativno) značenje. Termin „nagrda" prestao se upotrebljavati u medicinskoj literaturi u prvoj četvrtini 20. stoljeća te se danas smatra arhaizmom i ima drugačije značenje nego prije. Prema Anićevom *Rječniku hrvatskoga jezika* iz 1994. „nagrda" znači „ono što je ružno; nakaza, grdoba, rugoba", dok se „nakaza" označava kraticom *pejor.* i opisuje kao „vrlo ružna, nagrđena osoba", a „moralna nakaza" kao „vrlo pokvarena osoba, osoba bez morala". U istom rječniku navodi se i pridjev „nakazan" u značenju „koji ima svojstva nakaze (ob. o stvarima i pojmovima) [~na ideja, ~ni pojmovi, ~an izgled]".[40] Slična tumačenja donosi i *Veliki rječnik hrvatskoga standardnog jezika*, koji je izdala *Školska knjiga* 2015. godine.[41]

Kada je riječ o hrvatskoj (medicinskoj) leksikografiji i enciklopedistici, također je primjetna dugotrajnost korištenja termina „nakaza" i „nakaznost", bilo kao natuknice, bilo u opisu značenja termina. Tako se, primjerice, u sedmom svesku *Hrvatske enciklopedije* navodi termin „nakaznost (prirođena malformacija)" koja se definira kao „nepravilnost razvoja cijeloga tijela ili kojega njegova dijela, što veličinom, smještajem i drugim obilježjima izrazito unakazuje tijelo", dok se za primjere „nakaza" spominju djeca „rođena bez glave ili s otvorenom lubanjom, otvorenim kralježničkim kanalom i dr., nesposobna za život". Također se definira i teratologija kao grana znanosti koja istražuje čimbenike koji dovode do „prirođene nakaznosti".[42] U devetom pak svesku *Hrvatske enciklopedije* definiraju se „sijamski blizanci" kao „blizanci koji su jednim dijelom svojega tijela međusobno srasli (vezane dvojne nakaze)", te se pomalo nejasno tumači da se radi o „nakaznosti" koja nastaje ako se „ embrionalne osnove dvaju jednojajčanih blizanaca potpuno ne odijele".[43] Zapravo, spojeni blizanci nastaju diobom jedne oplođene jajne stanice u dvije jedinke u razdoblju nakon oplodnje, a u vremenskom razdoblju između trinaest i petnaest dana nakon oplodnje, nakon implantacije jedne oplođene jajne stanice u sluznicu maternice.

U *Medicinski leksikon* iz 1992. godine uvrštena je natuknica „uranoskopska nakaza" s koje se upućuje na akraniju, dok se „*dicefalus*" opisuje kao „nakaza rođena s dvije glave", a „*fetus in fetu*" kao „asimetrična dvojna nakaza"; uvršten je i termin „monstrumi" kao uputnica na „anomalije razvitka" (prirođene ili kongenitalne anomalije, malformacije), koje se pak opisuju kao „poremećaji embrijskog razvitka nastali prije završetka morfološke i funkcionalne organogeneze".[44] U *Rječniku latinskoga i hrvatskoga medicinskoga nazivlja* Vladimira Loknara iz 2003. godine latinski termin *malformatio* prevodi se kao „razvojni poremećaj (nakaznost), malformacija", termin *monstrum* kao „nakaza: novorođenče s urođenim poremećajem razvitka koji obično onemogućuje život", a termin *monstruosus* kao „nakazan, čudovišan, neprirodan, monstruozan".[45] U *Enciklopedijskom rječniku humanog i veterinarskog medicinskog nazivlja* (ur. Ivo Padovan, 2006.) zastupljene su sljedeće natuknice: „nakaza – *monstrum*"; „nakaza zbog nedostatka – *monstrum per defectum*"; „nakaza zbog viška – *monstrum per excessum*"; „nakaznost – *dysmorphosis*"; „nakaznost mladunčadi – *monstra neonatorum*".[46] Ovdje je važno napomenuti da gotovo istovjetnu klasifikaciju „nakaza" donosi već Milan Nemičić u *Ljekarskom rječniku njemačko-latinsko-hrvatskom* iz 1898. godine.[47] U *Englesko-hrvatskom rječniku medicinskog nazivlja* iz 2008. autora Branimira Jerneja pojavljuje se engleski termin *malformation* koji se prevodi kao „malformacija, nakaznost", a uvršten je i termin *monster* koji se prevodi kao „nakaza, monstrum".[48] Slično tomu, *Medicinsko-biokemijsko-farmacijski englesko-hrvatski rječnik* iz 2011. godine navodi termin *monster* koji se prevodi kao „nakaza, monstrum, čudovište".[49] Ovi se termini pojavljuju i u *Osmojezičnom medicinskom enciklopedijskom rječniku* Joze Marevića iz 2015. godine, pa se tako latinska sintagma *malformationes et monstra* prevodi kao „malformacije i monstrumi, izobličenosti i nakaze: abnormalnosti građe organizma, veći ili manji tjelesni deformiteti".[50] Čak i *Hrvatski opći leksikon* iz 2012. godine navodi termin „nakaza (monstrum)" koji se objašnjava kao „jedinka s teškim razvojnim anomalijama (malformacijama) većega dijela ili čitavoga tijela", te termin „nakaznost" čiji je opis „prirođena nepravilnost razvoja cijeloga tijela ili njegova dijela, što veličinom, smještajem i dr. obilježjima izrazito unakazuje tijelo" – zapravo preuzet iz *Hrvatske enciklopedije*.[51,52]

Primjena adekvatnijeg nazivlja očita je posljednjih dvadesetak godina. Primjerice, u *Hrvatsko-engleskom rječniku medicinskoga nazivlja i englesko-hrvatskom rječniku medicinskoga nazivlja s izgovorom* Vlaste Tanay iz 2003. godine, napokon izostaju nazivi „mon-

strum“ i „nakaza“.[53] U *Englesko-hrvatskom medicinskom rječniku* urednice Vlaste Čeliković iz 2005. godine, naziv *monster* objašnjava se kao „a *former* term for a fetus or infant with severe developmental malformations, usually not able to live“ [„nekadašnji izraz za fetus ili dojenče s teškim razvojnim malformacijama, koje najčešće nije sposobno za život“], dok se u hrvatskom prijevodu i dalje iskazuje kao „nakaza, čudovište“.[54]

Osim rječnika, terminologija analizirana u ovome radu može se pronaći, iako rijetko, i u novijoj stručnoj medicinskoj literaturi. Tako se u članku *Kirurško liječenje djece s anomalijama urogenitalnog sustava* iz 2002. godine termin „nakaznost“ pojavljuje kao sinonim za malformaciju, pa tako autori pišu o „prirođenim nakaznostima mokraćnog i spolnog sustava“, o „vanjskim nakaznostima“, „nakaznostima bubrega“ itd.[55] U disertaciji *Uloga obojenoga doplera u dijagnostici fetalnih nakaznosti* iz 2015. godine, autor koristi termin „nakaznost“ kao istoznačnicu za „razvojne mane“, odnosno „malformacije“.[56] Slično tomu, u članku *Utjecaj okolišnih čimbenika na prenatalni razvoj*, također iz 2015. godine, koristi se termin „prirođena nakaznost“.[57] Tvrdokornost upotrebe sada već zastarjele terminologije uočljiva je i u nekolicini završnih i diplomskih radova s više hrvatskih sveučilišta.[58–63] Zanimljivo je u tom kontekstu primijetiti da u 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti pod šifrom Q89.4 stoji *conjoined twins*, koji se u hrvatskom prijevodu iste klasifikacije i dalje prevode kao „sijamski“, a ne „spojeni“ blizanci.[64] Termin „sijamski blizanci“, koji potječe od Changa i Enga Bunkera rođenih 1811. u Sijamu (današnji Tajland), danas se u inozemnoj literaturi smatra zastarjelim. Naime, taj se termin evidentno ne oslanja na medicinsku realnost već na geografsko podrijetlo, a ujedno je i stigmatizirajući s obzirom na povezivanje ovoga medicinskog stanja s etničkom pripadnošću.

U popularno pisanim tekstovima za internetske portale, magazine i stranice poliklinika, kojima su autori liječnici, također ponekad možemo naići na ovu terminologiju. Tako, primjerice, u članku naslovljenom *Neinvazivna i invazivna prenatalna dijagnostika* iz 2009. godine na portalu *ordinacija.hr* saznajemo da suvremeni trodimenzionalni i četverodimenzionalni ultrazvuk omogućuje ranu dijagnostiku „fetalnih nakaznosti i plodova s potencijalnom nasljednom bolešću“.[65] Slično tomu, članak naslovljen *Trudnoća* na portalu *PLIVAzdravlje* iz 2013. godine spominje rani neinvazivni biokemijski i ultrazvučni probir na „nasljedne bolesti i fetalne nakaznosti“.[66] U tekstu *Vođenje trudnoće – kada, što, kako?* navodi se da se između 16. i 20. tjedna trudnoće radi tzv. trostruki test u svrhu probira na „nasljedne bolesti i fetalne nakaznosti“.[67] Konačno, u članku *Lijekovi i trudnoća: bezopasan lijek za uspješno liječenje*, objavljenom 2010. godine u *Narodnom zdravstvenom listu: dvomjesečniku za unapređenje zdravstvene kulture* koji izdaje Nastavni zavod za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije, navodi se da oralni antidijabetici mogu izazvati „spontani pobačaj ili fetalne nakaznosti“.[68]

S obzirom na prisutnost ovakve terminologije u stručnoj literaturi, enciklopedistici, rječnicima i popularno pisanim člancima, ne treba nas čuditi da je i javnost primijetila njenu neadekvatnost, zastarjelost i pejorativnost. Na internetskom forumu *Roda: roditelji u akciji* iz 2009. godine nalazimo tako sljedeći komentar jednog roditelja na izraz „fetalne nakaznosti“ u oglasu neimenovanog rodilišta: „Fetalne nakaznosti – mislim, pa jel nema neki ljepši i bolji termin za to napisat“, na što drugi član foruma odgovara: „U principu koliko ja znam nema drugog termina za taj pojam. Mogli su napisati i fetalne malformacije, što se prevodi kao fetalne nakaznosti, zvuči gore ali narodu razumljivije. Dakle, zapravo nema veze s rodilištem već s našim dragim hrvatskim nazivljem.“[69]

Zaključak

Govor ne samo da bilježi nejednakosti, nego i pridonosi njihovu stvaranju, oblikujući mišljenje koje neko društvo ima o sebi i skupinama koje ga čine. Važno je imati u vidu da kristalizacija takva učinka govora ima svoju historičnost. Ona se u svakom trenutku podvrgava kritičkom preispitivanju i mijenjanju, te tako postaje u suvremenosti prihvatljivija. Na prikazanim primjerima vezanim uz opise kongenitalnih anomalija vidljivo je da se institucionalizacijom medicine, osobito razvojem spoznaje o etiopatogenezi anomalija, mijenja i diferencira njihovo nazivlje i klasifikacija. Terminološka gradacija koju smo uočili na našem materijalu kretala se od naziva „nagrdje“, „nagrdče“, „nagrda“, „nakaza“, pretočenih iz medicinskih rječnika 19. stoljeća u stručnu literaturu, prema objektu kliničke opservacije iskazane kroz kroatizirano latinsko nazivlje: „anomalije“, „abnormaliteti“, „malformacije“, „deformiteti“.

Lingvističko oruđe, ipak, te promjene registrira s određenim zakašnjenjem. Vidljivo je da su se načela u sferi jezika za navedene primjere usvajala relativno sporo te da je u njih utkano društveno naslijeđe prožeto mitovima kao i razvoj medicinskih spoznaja vezanih uz područje embriologije i teratologije, iz čega je proizašao i pokušaj njihove klasifikacije u *Bibliografiji*. Tijekom svoga postojanja koje traje već gotovo stoljeće i pol *Liječnički vjesnik* je postao svojevrsna riznica jezičnog blaga. U njegovu sadržaju razotkrivamo bogatstvo strukovnoga nazivlja, njegovu uporabu, preoblikovanje, zastarijevanje, iščezavanje i/ili trajanje. S njegovih stranica uz rast i razvoj medicinskog znanja iščitavamo i činjenicu da govor i nazivlje nisu samo sredstva priopćavanja, već da im se pripisuju vrijednosti koje utječu na formiranje svijesti, oblikuju komunikaciju i određuju postupke u medicinskoj praksi.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: MK, SFF

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: MK, SBM

Pisanje prve verzije rada: MK, SBM, SFF

Kritička revizija: MK, SBM, SFF

LITERATURA

1. *Krznarić Ž, Fatović-Ferenčić S.* Poruke iz prošlosti. Govori predsjednika liječničkog zbora. Monografija posvećena 150. obljetnici Hrvatskoga liječničkog zbora. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor; 2025.
2. *Fatović-Ferenčić S. Liječnički vjesnik* – medicinska komunikacija i memorija struke. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor; 2022.
3. *Fatović-Ferenčić S, Brkić Midžić S.* Uloga *Liječničkoga vjesnika* u njegovanju strukovnog izražavanja – *Da ne će naš govor biti pun njemačkih, a i često suvišnih latinskih i grčkih izraza, te naše pisane radnje vrviti od nesgrapnih kovanica*. Liječ Vjesn. 2022;144(5–6):207–16.
4. *Konvencija o pravima osoba s invaliditetom [Internet].* Dostupno na: https://pariter.hr/wp-content/uploads/2014/10/Konvencija_UN_osobe-s-invaliditetom.pdf [Pristupljeno 25. kolovoza 2025.].
5. *Stupanje na snagu Konvencije o pravima osoba s invaliditetom.* Narodne novine. 2008;3 [Internet]. Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/medunarodni/2008_05_3_61.html [Pristupljeno 25. kolovoza 2025.].
6. *Dadić M, Bačić A, Župa I, Vukoja A.* Definiranje pojmova invaliditet i osoba s invaliditetom. Hrana u zdravlju i bolesti. 2018;Specijalno izdanje(10. Štamparovi dani):64–6.
7. *Invalid.* Hrvatski mrežni rječnik – Mrežnik [Internet]. Dostupno na: https://rjecnik.hr/mreznik/invalid/ [Pristupljeno 22. kolovoza 2025.].
8. *Ministarstvo unutarnjih poslova RH.* Termini koji se koriste u komunikaciji s osobama s invaliditetom [Internet]. Dostupno na: https://mup.gov.hr/UserDocsImages/2021/12/un-%20medunarodni%20dan%20osoba%20s%20invaliditetom/Termini%20koji%20se%20koriste%20u%20komunikaciji%20s%20osobama%20s%20invaliditetom.pdf [Pristupljeno 22. kolovoza 2025.].
9. *Smjernice o odgovarajućem ponašanju prema osobama s invaliditetom, posebice prilikom njihova intervjuiranja.* Prema tekstu Viktora Pinede, „Prikazivanje osoba s invaliditetom u medijima“, Priručnik za zastupanje u medijima mreže preživjelih od mina (Medijski institut za invaliditet, 2006.) [Internet]. Dostupno na: https://posi.hr/wp-content/uploads/2023/06/Smjernice-za-intervjuiranje-osoba-s-invaliditetom.pdf [Pristupljeno 22. kolovoza 2025.].
10. *Pravobranitelj za osobe s invaliditetom RH.* Primjerena terminologija za osobe s invaliditetom, 16. kolovoza 2021. [Internet]. Dostupno na: https://www.udruga-gradova.hr/wordpress/wp-content/uploads/2021/08/Primjerena-terminologija.pdf [Pristupljeno 25. kolovoza 2025.].
11. *Hrvatski savez udruga za mlade i studente s invaliditetom (SUMSI).* Info brošura o pristupu osobama s invaliditetom [Internet]. Dostupno na: https://savezsumsi.hr/images/brosure/INFO-BROURA-O-PRISTUPU-osobama-s-invaliditetom_Savez-SUMSI.pdf [Pristupljeno 25. kolovoza 2025.].
12. *Anonymous.* Nagrdče. Liječ Vjesn. 1893;15(5):80.
13. *Dežman I.* Rěčnik lěčničkoga nazivlja. Zagreb: Jugoslovinska akademija znanosti i umětnosti; 1868.
14. *Hovorka O.* Plodva srasla s glavom. Liječ Vjesn. 1899;21(7):210–2.
15. *Begić M.* Monstrum uslied Simonartovih sveza. Liječ Vjesn. 1902;24(10):329–31.
16. *Ariawan D, Vitria EE, Sulistyani LD, Anindya CS, Adrin NSR, Aini N i sur.* Prevalence of Simonart's band in cleft children at a cleft center in Indonesia: A nine-year retrospective study. Dent Med Probl. 2022;59(4):509–15. doi:10.17219/dmp/145065
17. *Gibson T.* Pierre-Joseph Cecilien Simonart (1816–1846) and his intrauterine bands. Br J Plast Surg. 1977;30(4):261–2. doi:10.1016/0007-1226(77)90112-6
18. *Hennekam RC, Biesecker LG, Allanson JE, Hall JG, Opitz JM, Temple IK, Carey JC; Elements of Morphology Consortium.* Elements of morphology: general terms for congenital anomalies. Am J Med Genet A. 2013;161A(11):2726–33. doi:10.1002/ajmg.a.36249
19. *Lang A.* Dicephalus dibrachius. Liječ Vjesn. 1904;26(11):353–7.
20. *Kornfeld M.* Iniencephalus. Liječ Vjesn. 1934;56(4):160–5.
21. *Schreckeis I.* Prikaz operativnog poroda međusobno potpuno sraslih dvojaka (thorakopagi). Liječ Vjesn. 1942;64(8):279–82.
22. *Markou GA, Nikpayam M, Muray JM, Poncelet C.* Vaginal caesarian section for emergency delivery, short and long term complications: a retrospective study over 15 years. Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol. 2016;206:249–50. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.09.020
23. *Rudelić I.* Cyclopia humana. Liječ Vjesn. 1966;88(11):1335–9.
24. *Todorović M, Bjeladinović N, Ivanović D, Barbić Lj, Petričević B.* Cyclopia. Liječ Vjesn. 1976;98(1):29–31.
25. *Poljak Ž, ur.* Bibliografija Liječničkog vjesnika 1877 – 1977. Zagreb: Zbor liječnika Hrvatske; 1978.
26. *Breitenfeld J.* I. berlinski međunarodni tečaj za usavršavanje u neurokirurgiji. Liječ Vjesn. 1939;61(3):204–10.
27. *Mayerhofer E.* Pojave na koži novorođenčadi. Liječ Vjesn. 1933;55(8):402–8.
28. *Bazala V.* Neoplastika vagine. Liječ Vjesn. 1931;53(10):851–9.
29. *Malformacije i monstrumi.* U: Šercer A, ur. Medicinska enciklopedija. 1. izd. Zagreb: Leksikografski zavod FNRJ; 1957–1965, str. 507–39.
30. *Nakaznost ili kongenitalna malformacija.* U: Opća enciklopedija. Sv. 5. Zagreb: Jugoslavenski leksikografski zavod; 1979, str. 666.
31. *Knežević R.* Politička korektnost: povijest i značenje pojma. Političke analize. 2010;1(4):34–7.
32. *Porodništvo i ginekologija: skripta po predavanjima prof.* Dursta. Zagreb; 1940.

33. *Porodništvo i ginekologija: skripta po predavanjima prof.* Vidakovića i prof. Dursta. 2. izd. Zagreb; 1940.
34. *Duančić V.* Osnovi embriologije čovjeka. Zagreb: Nakladni zavod Hrvatske; 1948.
35. *Duančić V, Švajger A.* Osnove embriologije čovjeka. Zagreb: Medicinska knjiga, 1988.
36. *Finderle V.* Porodništvo: udžbenik za primaljske škole. Zagreb: Tisak Grafičke škole; 1951.
37. *Thelander HE.* Use of the Term „Monster". JAMA. 1964; 187(8):621.
38. *Politički korektan govor.* Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje [Internet]. Dostupno na: https://www.enciklopedija.hr/clanak/politicki-korektan-govor. Zagreb: Leksikografski zavod Miroslav Krleža; 2013. – 2025. [Pristupljeno 7. rujna 2025.].
39. *Kulenović E.* Politička korektnost: kraj „mentalne tiranije". Političke analize. 2010;1(4):38–40.
40. *Anić V.* Rječnik hrvatskoga jezika. 2. izd. Zagreb: Novi Liber; 1994.
41. *Jojić Lj, ur.* Veliki rječnik hrvatskoga standardnog jezika. Zagreb: Školska knjiga; 2015.
42. *Nakaznost (prirođena malformacija).* U: Hrvatska enciklopedija. Vol. 7 (Mal-Nj). Zagreb: Leksikografski zavod Miroslav Krleža; 2005, str. 567.
43. *Sijamski blizanci (srasli ili spojeni blizanci).* U: Hrvatska enciklopedija. Vol. 9 (Pri-Sk). Zagreb: Leksikografski zavod Miroslav Krleža; 2007, str. 741.
44. *Anomalije razvitka.* Medicinski leksikon (1992), mrežno izdanje [Internet]. Dostupno na: https://medicinski.lzmk.hr/clanak/anomalije-razvitka. Zagreb: Leksikografski zavod Miroslav Krleža; 2025. [Pristupljeno 3. rujna 2025.].
45. *Loknar V.* Rječnik latinskoga i hrvatskoga medicinskoga nazivlja. Zagreb: Medicinska naklada; 2003.
46. *Padovan I, ur.* Enciklopedijski rječnik humanog i veterinarskog medicinskog nazivlja. Zagreb: Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti; Leksikografski zavod Miroslav Krleža; 2006.
47. *Nemičić M.* Ljekarski rječnik njemačko-latinsko-hrvatski. Zagreb: Nakladom Kr. hrv.-slav.-dalm. zemaljske vlade; 1898.
48. *Jernej B.* Englesko-hrvatski rječnik medicinskog nazivlja. Zagreb: Školska knjiga; 2008.
49. *Fabijanić J, Fabijanić N.* Medicinsko-biokemijsko-farmacijski englesko-hrvatski rječnik. Rijeka: Naklada Uliks; 2011.
50. *Marević J.* Osmojezični medicinski enciklopedijski rječnik. Velika Gorica: Marka; 2015.
51. *Nakaza (monstrum).* Hrvatski opći leksikon. Zagreb: Leksikografski zavod Miroslav Krleža; 2012, str. 944.
52. *Nakaznost.* Hrvatski opći leksikon. Zagreb: Leksikografski zavod Miroslav Krleža; 2012, str. 944.
53. *Tanay V.* Hrvatsko-engleski rječnik medicinskoga nazivlja i englesko-hrvatski rječnik medicinskoga nazivlja s izgovorom. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2003.
54. *Čeliković V, ur.* Englesko-hrvatski medicinski rječnik. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
55. *Biočić M, Saraga M, Budimir D, Todorić J.* Kirurško liječenje djece s anomalijama urogenitalnog sustava. Pediatr Croat. 2002;46(Suppl 1):95–105.
56. *Veček N.* Uloga obojenoga doplera u dijagnostici fetalnih nakaznosti. Disertacija. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2015.
57. *Milas V, Pušeljić S, Dobrić H, Milas K.* Utjecaj okolišnih čimbenika na prenatalni razvoj. Med Vjesn. 2015;47(1–2): 71–77.
58. *Vladimir M.* Nedonošče – visoko rizično novorođenče (završni rad). Split: Fakultet zdravstvenih znanosti, Sveučilište u Splitu; 2014.
59. *Magdić M.* Specifičnosti u skrbi visokorizične trudnoće (završni rad). Varaždin: Sveučilište Sjever; 2016.
60. *Radoš M.* Uloga mikoplazmi u patologiji trudnoće – laboratorijski pristup (završni rad). Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet; 2017.
61. *Roki M.* Blaga i umjerena nedonošenost: razlike u perinatalnom ishodu jednoplodnih trudnoća (diplomski rad). Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet; 2017.
62. *Šljerić M.* Nepravilnosti drugog porođajnog doba i ozljede pri porođaju (završni rad). Split: Sveučilište u Splitu, Fakultet zdravstvenih znanosti; 2014.
63. *Svoboda S.* Zdravstvena njega trudnice s višeplodnom trudnoćom (završni rad). Bjelovar: Veleučilište u Bjelovaru; 2018.
64. *Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema: MKB-10.* 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2012.
65. *Podobnik M.* Neinvazivna i invazivna prenatalna dijagnostika [Internet]. 2009. Dostupno na: https://ordinacija.vecernji.hr/kolumna/neinvazivna-i-invazivna-prenatalna-dijagnostika/ [Pristupljeno 1. listopada 2025.].
66. *Herman M.* Trudnoća [Internet]. 2013. Dostupno na: https://www.plivazdravlje.hr/tekst/clanak/24004/Trudnoca.html [Pristupljeno 1. listopada 2025.].
67. *Pentz I.* Vođenje trudnoće – kada, što, kako? [Internet]. Dostupno na: https://poliklinika-fleur.hr/poliklinika-blog/vodenje-trudnoce-kada-sto-kako/ [Pristupljeno 1. listopada 2025.].
68. *Radaković P.* Lijekovi i trudnoća: bezopasan lijek za uspješno liječenje. Narodni zdravstveni list. 2010;52:5–6.
69. *Kakav grozan oglas za rodilište.* Forum Roda [Internet]. 2009. Dostupno na: https://forum.roda.hr/threads/43485-Kakav-grozan-oglas-za-rodiliste [Pristupljeno 8. rujna 2025.].

In memoriam | Obituaries



Izv. prof. prim. dr. sc. Marko Margaritoni, dr. med. [20. 1. 1960. – 30. 9. 2025.]

Izv. prof. prim. dr. sc. Marko Margaritoni, dr. med., hrvatski liječnik i znanstvenik, koji je svojim djelovanjem, vizijom i humanim duhom ostavio neizbrisiv trag u hrvatskom zdravstvu i društvu, preminuo je nakon kratke i teške bolesti 30. rujna 2025. u Dubrovniku.

Prof. Margaritoni rođen je i cijeli svoj životni vijek proveo u Dubrovniku, gdje je svoj rad usmjerio ka unaprjeđenju kirurgije i borbi za zdravlje svojih pacijenata. Nakon završetka studija medicine u Zagrebu, specijalizacije iz opće kirurgije i subspecijalizacije iz plastične i rekonstruktivne kirurgije, od samog početka isticao se izvrsnošću i vizijom koja ga je vodila kroz cijeli profesionalni put. U Općoj bolnici Dubrovnik desetljećima je neumorno djelovao kao kirurg, znanstvenik, mentor i voditelj Odjela za plastičnu kirurgiju i kirurgiju dojke, posebno se brinući o ženama oboljelim od karcinoma dojke. Stručno se usavršavao u kliničkim bolničkim centrima u Hrvatskoj, Italiji, Austriji, SAD-u, Danskoj i Njemačkoj. Godinama je aktivno sudjelovao u radu Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatske lige protiv raka, u kojoj je od 1991. godine bio i član predsjedništva. Bio je suosnivač i bivši predsjednik Hrvatskog društva za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju, suosnivač i član predsjedništva Hrvatskoga senološkog društva, član Hrvatskoga kirurškog društva, Hrvatskoga onkološkog društva, Hrvatskoga društva za maksilofacijalnu, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju glave i vrata, Hrvatskog udruženja za istraživanje raka, Odbora za genomiku i proteomiku Razreda za medicinske znanosti HAZU, Međunarodnog kirurškog društva, Međunarodnog društva za kirurgiju dojke, Međunarodnog udruženja za endoskopku kirurgiju, Europskog društva za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju, Europskog udruženja za istraživanje raka, Međunarodnog udruženja za oralnu i maksilofacijalnu kirurgiju, Američkog društva za bolesti dojke te Američkog društva senologa. Kao organizator i predavač aktivno je sudjelovao na više od 170 domaćih i međunarodnih kongresa, simpozija, tečajeva i radionica. Autor je i koautor više udžbenika, tri monografije te brojnih kongresnih priopćenja i znanstvenih radova. Kao dugogodišnji predsjednik Stručnog vijeća Opće bolnice Dubrovnik i voditelj Znanstveno-nastavne jedinice, svakodnevno je doprinosio razvoju i unaprjeđenju zdravstvenog sustava i rada dubrovačke bolnice. Također, bio je osnivač i voditelj preddiplomskog i diplomskog studija sestrinstva na Sveučilištu u Dubrovniku te gostujući predavač na medicinskim fakultetima u Splitu, Rijeci i Zagrebu, gdje je neumorno radio na edukaciji, mentorstvu i inspiraciji mnogih liječnika i studenata. Za svoj je rad profesor Margaritoni primio brojne nacionalne i strukovne nagrade, a posebno je bio ponosan na nagradu „Ladislav Rakovac“ Hrvatskoga liječničkog zbora, koju Zbor dodjeljuje svojim dugogodišnjim članovima za izniman doprinos medicinskoj struci. U vaterpolo klubu „Jug“ provodio je svaki slobodni trenutak kao glavni liječnik kluba, a za doprinos razvoju hrvatskog sporta odlikovan je državnom nagradom „Franjo Bučar“, na koju je također bio iznimno ponosan.

S velikom zahvalnošću ističemo njegov dugotrajan i nesebičan angažman u dubrovačkoj podružnici Hrvatskoga liječničkog zbora. Dugi niz godina bio je član upravnih tijela podružnice, gdje se istaknuo kao izniman inicijator i vrstan organizator brojnih predavanja, simpozija, projekata i skupova. Njegov nesebični doprinos ostavio je neizbrisiv trag u razvoju i jačanju naše podružnice Zbora, te je svojim primjerom inspirirao mnoge kolege i suradnike.

S izuzetnim poštovanjem i tugom opraštamo se od dragog kolege, liječnika, znanstvenika i prijatelja. Ovaj oproštaj ne predstavlja kraj, već početak trajnog sjećanja i poštovanja prema nasljeđu koje nam je ostavio. Od profesora Margaritonija naučili smo što znači biti vrhunski stručnjak te kako biti posvećen, predan i human – kako prema bolesnicima, tako i prema kolegama i suradnicima koji su ga svakodnevno okruživali.

Profesore, hvala Vam na svemu što ste učinili za Vaše bolesnike i za hrvatsku medicinu. Neka Vam je laka hrvatska zemlja!

Uime Hrvatskoga liječničkog zbora, podružnice Dubrovnik
doc. dr. sc. Velibor Puzović, dr. med.



Prof. dr. sc. Livije Kalogjera
[20. 10. 1957. – 16. 11. 2025.]

Sredinom studenog 2025. godine napustio nas je prof. dr. sc. Livije Kalogjera koji je bio učitelj svih hrvatskih otorinolaringologa i kirurga glave i vrata. Livije je bio najbolji u svemu što je radio i to je radio s lakoćom, ljubavlju, čak i strašću i u svemu je bio uspješan. Bio je velikan hrvatske i europske otorinolarigologije na liniji Mašek, Šercer, Padovan.

Bio je vrhunski kliničar i vrhunski kirurg, jedan od posljednjih „*all around*" kirurga u našoj struci. Nesebično se davao svojim bolesnicima i nije mu bilo teško provoditi sate u kirurškoj dvorani i sate u njegovim „legendarnim" ambulantama daleko izvan radnog vremena. Tu su ga pokorno čekali njegovi pacijenti, kao nekog gurua, i nikad se nitko nije bunio zato što čeka jer je znao da će ga liječiti veliki prof. Kalogjera. Od mnogih od njih i dragi Bog je digao ruke, ali profesor Kalogjera nije.

Bio je veliki znanstvenik kakvog hrvatska otorinolaringologija više nema. Imao je preko 16.500 citata, H-indeks 31, što niti jedan hrvatski otorinac nije nikad imao. On je svojom inteligencijom, intuicijom, talentom, promućurnošću i strašću gurao znanost naprijed i kao takav je i globalno bio prepoznat. Čovjek koji je poznavao imunologiju više od prosječnog imunologa, ORL patologiju više od prosječnog patologa i internu medicinu vezanu uz našu struku više od prosječnog internista. Na svjetskim je kongresima suvereno diskutirao o svemu i dovodio u neugodnu situaciju mnoge autoritete čak i nekog mikropodručja, ne s namjerom da im to čini, nego da dođe bliže znanstvenoj istini, a oni mu nisu mogli parirati i nisu mogli slijediti njegov znanstveni misaoni tok. Mi Hrvati smo bili ponosni na njega i malo se grijali na suncu njegove slave. Njegove znanstvene ideje i rezultati su bili globalno prepoznati.

Bio je profesor Medicinskog i Stomatološkog fakulteta.

Bio je vrhunski predavač koji je bio omiljen među studentima. Njegova su predavanja zračila erudicijom, šarmom i duhovitošću. Nije mu bilo ispod časti držati vježbe studentima niti zadnjih dana prije mirovine, čak štoviše, u tome je uživao.

Bio je zamjenik predstojnika klinike, premda je bio format za predstojnika klinike. Bio je voditelj Zavoda za rinologiju te osnivač i voditelj Referentnog centra za dijagnozu i liječenje kroničnih hipereaktivnih bolesti gornjih dišnih puteva. Bio je predsjednik Hrvatskog društva za ORL-KGV, tajnik ORL sekcije Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (EAACI), dužnosnik Europskog rinološkog društva (ERS) i ORL sekcije Europske unije liječnika specijalista (UEMS), ispitivač europskog ispita iz otorinolaringologije. Bio je organizator i suorganizator nekoliko desetaka raznih kongresa i simpozija u Hrvatskoj i Europi te je pokrenuo i vodio Simpozij za dijagnostiku i bolesti hipereaktivnosti dišnih puteva i organizirao četrnaest skupova. Bio je član Collegiuma Oto-rhino-laryngologium Amicitiae Sacrum (CORLAS), najelitnije udruge svjetskih otorinolaringologa. Imao je format akademika, ali ni blizu Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti jer ga nije zanimalo lobiranje i umrežavanje i sve ono negativno što ide uz to i ni na kraj pameti mu nije bilo da bi to radio radi nekog svog pozicioniranja.

Bio je erudit, vrhunski intelektualac, jedan od posljednih velikih alumnusa slavne zagrebačke Klasične gimnazije iz Križanićeve. Prema starim Grcima, bio je „aner musikos" ili čovjek od glazbe. Oni su više cijenili ljude koji su imali glazbeni talent od drugih, a prof. Kalogjera je bio i više od toga, kompozitor i tekstopisac, umjetnik čije se pjesme i danas mogu čuti na radiostanicama ili se mogu strimati na internetu.

Uza sve ovo ili unatoč tomu, bio je nevjerojatno skroman čovjek, rijetko plemenit čovjek i najbolji čovjek kojega sam sreo u životu. Bio je posvećen svojoj obitelji za koju se brinuo i u dobru i u zlu. A u zlu se žrtvovao do krajnjih granica kako ne bi nitko od nas. Bio je čovjek koji nije zamjerao nepravdu koju su mu neki nanijeli, nego im je čak i pomagao da budu što bolji na tom „njegovom" položaju jer je time smatrao da pomaže Klinici i struci, a da on nije važan.

Dragi prof. Kalogjera, dragi naš Livije, dragi moj Livius, znam da ćemo se sresti ponovno, da ćemo opet pričati o svemu, o medicini, otorini, umjetnosti, glazbi, sportu, nogometu, Hrvatskoj i da ćemo opet kužiti svijet te da će nam opet biti lijepo, smijat ćemo se puno i bit ćemo sretni.

Starac Haron te je svojom lađom, nošenom valima rijeke Stiks, odveo u Had gdje te dočekao spokoj koji zaslužuješ.

Hvala ti na svemu.

Neka ti je lahka hrvatska zemlja.

Počivao u miru Božjem.

Tomislav Baudoin

Skraćeni sažetak opisa svojstava lijeka

Naziv lijeka: Wegovy® 0,25 mg FlexTouch® otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici; Wegovy® 0,5 mg FlexTouch® otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici; Wegovy® 1 mg FlexTouch® otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici; Wegovy® 1,7 mg FlexTouch® otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici, Wegovy® 2,4 mg FlexTouch® otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici. **Međunarodni naziv djelatne tvari:** semaglutid. **Odobrene indikacije:** Dodatak dijeti sa smanjenim unosom kalorija i povećanoj fizičkoj aktivnosti za kontrolu tjelesne težine, uključujući smanjenje tjelesne težine i održavanje tjelesne težine, u odraslih s početnim indeksom tjelesne mase (ITM) od: ≥30 kg/m² (pretilost) ili ≥27 kg/m² do <30 kg/m² (prekomjerna tjelesna težina) uz prisutnost najmanje jednog komorbiditeta povezanog s tjelesnom težinom, kao što je disglikemija (predijabetes ili šećerna bolest tipa 2), hipertenzija, dislipidemija, opstruktivna apneja u snu ili kardiovaskularna bolest. Za rezultate ispitivanja koji se odnose na smanjenje kardiovaskularnog rizika, zatajenje srca povezano s pretilošću i ispitivane populacije, vidjeti dio 5.1. sažetka opisa svojstava lijeka. Dodatak dijeti sa smanjenim unosom kalorija i povećanoj fizičkoj aktivnosti za kontrolu tjelesne težine u adolescenata u dobi od 12 i više godina s pretilošću i tjelesnom težinom iznad 60 kg. **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati. U bolesnika liječenih agonistima GLP-1 receptora koji su podvrgnuti općoj anesteziji ili dubokoj sedaciji zabilježeni su slučajevi plućne aspiracije. Stoga bi prije provođenja postupaka pod općom anestezijom ili dubokom sedacijom trebalo razmotriti povećan rizik od rezidualnog želučanog sadržaja zbog odgođenog pražnjenja želuca. Primjena agonista GLP-1 receptora može biti povezana s gastrointestinalnim nuspojavama. To treba uzeti u obzir pri liječenju bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, jer mučnina, povraćanje i proljev mogu uzrokovati dehidraciju, što u rijetkim slučajevima može dovesti do pogoršanja funkcije bubrega. Bolesnike liječene semaglutidom potrebno je upozoriti na mogući rizik od dehidracije zbog gastrointestinalnih nuspojava i na to da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli gubitak tekućine. Kod primjene agonista GLP-1 receptora primijećen je akutni pankreatitis. Bolesnike treba obavijestiti o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa. Ako se sumnja na pankreatitis, treba prekinuti primjenu semaglutida, a ako se pankreatitis potvrdi, liječenje semaglutidom ne smije se ponovno započeti. Nužan je oprez u bolesnika koji u anamnezi imaju pankreatitis. Ako nema drugih znakova i simptoma akutnog pankreatitisa, samo povišene vrijednosti enzima gušterače ne upućuju na akutni pankreatitis. Podaci iz epidemioloških ispitivanja upućuju na povećan rizik od nearteritične prednje ishemijske optičke neuropatije (NAION) tijekom liječenja lijekom Wegovy®. Nema utvrđenog vremenskog razdoblja u kojem se NAION može razviti nakon početka liječenja. U slučaju iznenadnog gubitka vida potreban je oftalmološki pregled, a liječenje lijekom Wegovy® potrebno je prekinuti ako se potvrdi NAION. Semaglutid se ne smije primjenjivati kao zamjena za inzulin u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Semaglutid se ne smije primjenjivati u kombinaciji s drugim agonistima GLP-1 receptora. To nije procijenjeno, ali se povećan rizik od nuspojava povezanih s predoziranjem smatra vjerojatnim. Poznato je da inzulin i sulfonilureja uzrokuju hipoglikemiju. U bolesnika liječenih semaglutidom u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom moguć je povećani rizik od hipoglikemije. Rizik od hipoglikemije može se smanjiti smanjenjem doze sulfonilureje ili inzulina na početku liječenja agonistom GLP-1 receptora. U bolesnika s dijabetičkom retinopatijom liječenih semaglutidom zabilježen je povećani rizik od razvoja komplikacija dijabetičke retinopatije. Naglo poboljšanje regulacije glukoze povezano je s privremenim pogoršanjem dijabetičke retinopatije, ali drugi mehanizmi ne mogu se isključiti. Bolesnike s dijabetičkom retinopatijom koji primjenjuju semaglutid potrebno je pažljivo nadzirati i liječiti u skladu s kliničkim smjernicama. Nema iskustava s primjenom lijeka Wegovy® u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 s nekontroliranom ili potencijalno nestabilnom dijabetičkom retinopatijom. U tih se bolesnika ne preporučuje liječenje lijekom Wegovy®. U bolesnika s gastroparezom semaglutid je potrebno primjenjivati s oprezom, te se semaglutid ne preporučuje u slučaju teške gastropareze. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. **Plodnost, trudnoća i dojenje:** Ženama reproduktivne dobi preporučuje se korištenje kontracepcije tijekom liječenja semaglutidom. Semaglutid se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće niti dojenja. Učinak semaglutida na plodnost u ljudi nije poznat. **Nuspojave:** *Vrlo često*: glavobolja; povraćanje, proljev, konstipacija, mučnina, bol u abdomenu; umor *Često*: hipoglikemija u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2; omaglica, disgeuzija, disestezija; dijabetička retinopatija u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2; gastritis, gastroezofagealna refluksna bolest, dispepsija, eruktacija, flatulencija, distenzija abdomena; kolelitijaza; gubitak kose; reakcije na mjestu injiciranja *Manje često:* hipotenzija, ortostatska hipotenzija, povećana srčana frekvencija; akutni pankreatitis, odgođeno pražnjenje želuca; povišena amilaza, povišena lipaza *Rijetko:* anafilaktička reakcija; angioedem *Vrlo rijetko:* nearteritična prednja ishemijska optička neuropatija (NAION) *Nepoznato*: opstrukcija crijeva. **Doziranje:** Doza održavanja semaglutida od 2,4 mg jedanput na tjedan dostiže se tako da se započne s dozom od 0,25 mg. Kako bi se smanjila vjerojatnost pojave gastrointestinalnih simptoma, dozu treba postupno povećavati tijekom 16-tjednog razdoblja do doze održavanja od 2,4 mg jedanput na tjedan. Ako je potrebno, doza se može povećati na 7,2 mg jedanput na tjedan nakon najmanje 4 tjedna na dozi od 2,4 mg u odraslih s ITM-om ≥ 30 kg/m² na početku liječenja. Ako s dozom od 7,2 mg nije zabilježeno dodatno kliničko poboljšanje tjelesne težine, dozu treba smanjiti na 2,4 mg jedanput na tjedan. U slučaju značajnih gastrointestinalnih simptoma, potrebno je razmotriti odgodu postupnog povećavanja doze ili smanjenje na prethodnu dozu dok se simptomi ne poboljšaju. U adolescenata u dobi od 12 godina i starijih potrebno je primijeniti isti raspored postupnog povećavanja doze kao i u odraslih. Dozu je potrebno povećavati do postizanja doze od 2,4 mg (doza održavanja) ili do maksimalne podnošljive doze. Ne preporučuju se tjedne doze veće od 2,4 mg. Pri uvođenju liječenja semaglutidom, u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 potrebno je razmotriti smanjenje doze istodobno primijenjenog inzulina ili inzulinskih sekretagoga (kao što je sulfonilureja) kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije. Ako se propusti doza, potrebno ju je primijeniti što prije i u roku od 5 dana nakon propuštene doze. Ako je prošlo više od 5 dana, propuštenu dozu potrebno je preskočiti, a sljedeću je dozu potrebno primijeniti na dan sljedeće planirane redovite doze. U svakom slučaju, bolesnici potom mogu nastaviti s redovitim rasporedom doziranja jedanput na tjedan. Ako se propusti više doza, kod ponovne primjene potrebno je razmotriti smanjenje doze na ponovno uvođenje liječenja. Nije potrebno prilagođavanje doze prema dobi. Terapijsko iskustvo u bolesnika u dobi ≥85 godina je ograničeno. Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Iskustvo s primjenom semaglutida u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega je ograničeno. Ne preporučuje se primjena semaglutida u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR <30 ml/min/1,73 m²), uključujući bolesnike sa završnim stadijem bubrežne bolesti. Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Iskustvo s primjenom semaglutida u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre je ograničeno. Ne preporučuje se primjena semaglutida u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre te se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nije potrebno prilagođavanje doze u adolescenata u dobi od 12 i više godina. Ne preporučuju se doze veće od 2,4 mg. Sigurnost i djelotvornost semaglutida u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene. **Način primjene:** Supkutana primjena. Wegovy® se primjenjuje jedanput na tjedan u bilo koje doba dana, s obrokom ili bez. Primjenjuje se supkutanom injekcijom u abdomen, bedro ili nadlakticu. Mjesto injiciranja može se mijenjati. Ne smije se primjenjivati intravenski ili intramuskularno. Za primjenu doze od 7,2 mg, potrebno je uzastopno injicirati tri doze od 2,4 mg. Injekcije se mogu primjeniti u isti dio tijela, ali s razmakom od minimalno 5 cm. Dan tjedne primjene može se po potrebi promijeniti, sve dok je razmak između doza najmanje 3 dana (>72 sata). Nakon odabira novog dana za doziranje potrebno je nastaviti s doziranjem jedanput na tjedan.

Broj odobrenja: EU/1/21/1608/006, EU/1/21/1608/007, EU/1/21/1608/008, EU/1/21/1608/009, EU/1/21/1608/010. **Način izdavanja**: na recept. **Nositelj odobrenja**: Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danska. **Datum revizije sažetka:** 02/2026.

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

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

Wegovy® i FlexTouch® su zaštićeni žigovi u vlasništvu društva Novo Nordisk A/S.

Reference:
1. Posljednji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka Wegovy®
2. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. N Engl J Med. 2023;389(24):2221-2232.
3. Wharton S, Freitas P, Hjelmesæth J, et al. Once-weekly semaglutide 7.2 mg in adults with obesity (STEP UP): a randomised, controlled, phase 3b trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025;S2213-8587(25)00226-8
4. Colhun H, Lincoff AM, Linder M et al. Exploratory mediation of the analysis of the effect of semaglutide on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity in the SELECT randomised trials Eur Heart J.(2024) 45 (Suppl 1); ehae666.27962.
5. Wilson L, Zhao Z, Divino V et al. Semaglutide and tirzepatide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity in the real world (STEER), Diabetes Obes Metab. 2026;1–13. DOI: 10.1111/dom.70436

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

JEDANPUT NA TJEDAN wegovy® semaglutid injekcija

Wegovy® i Apis bik su registrirani žigovi tvrtke Novo Nordisk A/S.
Novo Nordisk Hrvatska d.o.o. - Ulica D.T. Gavrana 17 - 10020 Zagreb, Hrvatska
HR26SEMO00033, Datum sastavljanja: 02/2026.

novo nordisk®

JEDANPUT NA TJEDAN
wegovy®
semaglutid injekcija

Omogućite osobama s debljinom i KVB-om

LAKŠI ŽIVOT

Samo Wegovy® dokazano liječi debljinu
i smanjuje rizik od MACE događaja[1-3]

uz Wegovy®

-21%
srednje smanjenje tjelesne težine[3]

20%
smanjenje rizika od MACE događaja[1,2]

80%
smanjenja rizika od MACE događaja rezultat je drugih faktora neovisnih o smanjenju tjelesne težine[4]

57%
Superiorno smanjenje KV rizika u odnosu na tirzepatid[5]



SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Wegovy® i Apis bik su registrirani žigovi tvrtke Novo Nordisk A/S.
Novo Nordisk Hrvatska d.o.o. - Ulica D.T. Gavrana 17 - 10020 Zagreb, Hrvatska
HR26SEMO00033, Datum sastavljanja: 02/2026.

KV kardiovaskularni; MACE veliki kardiovaskularni štetni događaji

novo nordisk®