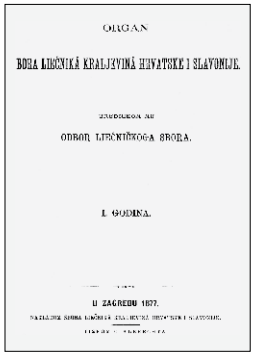
LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.

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



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

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

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

SAVJET

Predsjednik
Mladen Belicza

Tajnik
Miroslav Hromadko

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

UREDNIČKI ODBOR

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

MEĐUNARODNI UREDNIČKI ODBOR

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

Zagreb 2021.

Opis

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

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

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

Tiskano u Hrvatskoj

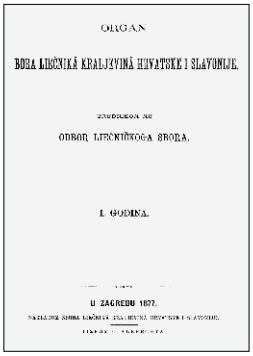
Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor.
Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 međunarodna licenca. Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju radove i podijele ih s drugima sve dok vam priznaju, ali ih ne mogu ni na koji način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

LIJEČNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

Founded 1877

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



UDK 61(061.231)=862=20

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

Liječnički vjesnik printed edition ISSN 0024-3477

Liječnički vjesnik online edition ISSN 1894-2177

Founder and Publisher
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ

Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ

Secretary of the Editorial Board
Željko Ferenčić

Secretary of the Editorial Office
Draženka Kontek

Croatian Language Revision
Silvija Brkić Midžić

English Language Revision
Mirjana Marečić

Descriptors
Anamarija Laboš

Front Page
KONTRAST

Technical Board
Josip Vlahović

Typesetting
"Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Croatia

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

Web page
Alen Babacanli

Edition
1000 copies

ADVISORY BOARD

President
Mladen Belicza

Secretary
Miroslav Hromadko

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

EDITORIAL BOARD

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

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

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

Zagreb 2021

Description

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

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

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

Printed in Croatia

Author's. Published by: Croatian Medical Association.

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

SADRŽAJ / CONTENT

IZVORNI RAD / *ORIGINAL ARTICLE*

Danijela Vrdoljak Mozetič, Anita Savić Vuković, Manuela Avirović, Irena Seili Bekafigo, Dora Fučkar Čupić, Ksenija Jurinović, Gordana Đorđević, Senija Eminović, Nives Jonjić
Utjecaj pandemije COVID-19 na rad patologije i citologije u Kliničkom bolničkom centru Rijeka
Impact of the COVID-19 pandemic on pathology and cytology practice in University Hospital Centre Rijeka 81

Juraj Jug, Valentina Juraga, Ivor Jelavić
Adherencija i propisivanje statina u primarnoj prevenciji unutar primarne zdravstvene zaštite
Adherence and prescription of statin therapy in primary prevention in primary care unit 90

Goran Augustin, Lucija Brkić, Zlatko Marušić
Gigantski, brzorastući lipom Retziusovog prostora
Giant, rapid-growing lipoma of Retzius space 95

KLINIČKO ZAPAŽANJE / *CLINICAL OBSERVATION*

Marijan Kovačić, Ivan Kovačić
Rekonstrukcija postraničnog defekta donje usne kombinacijom dvaju klizajućih režnjeva
Reconstruction of the lateral defect of the lower lip by a combination of two advancement flaps 98

Vesna Brinar, Karin Zibar Tomšić, David Ozretić, Franko Stepčić
Gordon Holmesov sindrom prvi put dijagnosticiran u Hrvatskoj
Gordon Holmes syndrome – first time diagnosed in Croatia 103

Anko Antabak, Dino Papeš, Krešimir Bulić, Ivo Sjekavica, Ivana Jurca, Dražen Perkov, Tomislav Luetić
Traumatska protrahirana hematurija i pseudoaneurizma segmentalne arterije bubrega u 16-godišnjeg dječaka, liječena endovaskularnom embolizacijom
Traumatic prolonged hematuria and pseudoaneurysm of the renal segmental arterial branch in a 16-year-old boy treated by endovascular embolisation 108

LIJEKOVI I METODE / *DRUGS AND PROCEDURES*

Agata Ladić, Alemka Jaklin-Kekez, Nadan Rustemović, Željko Krznarić
Manometrija visoke rezolucije u dijagnostici bolesti jednjaka
High resolution manometry in esophageal disorders 113

PREGLED / *REVIEW*

Dina Ljubas Kelečić, Darija Vranešić Bender, Željko Krznarić
Razumijevanje, prevencija i liječenje *refeeding*-sindroma: uloga tiamina
Understanding, prevention and treatment of refeeding syndrome. The role of thiamine. 120

Dijana Perković, Simeon Grazio, Tatjana Kehler, Jadranka Morović Verglas, Srđan Novak, Višnja Prus, Branimir Anić
Arteritis divovskih stanica
Giant cell arteritis 130

IN MEMORIAM / *OBITUARIES*

Prof. dr. Asaf Duraković, dr. Jozo Mihaljević 139

VIJEST / *NEWS* 119

UPUTE AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

O ČASOPISU

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

PREDAJA RADA / OBJAVA RUKOPISA

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

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

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

AUTORSTVO

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

PLAGIRANJE I POVLAČENJE RADA

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

KATEGORIZACIJA, FORMAT I OPSEG RADOVA

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

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

ABOUT THE JOURNAL

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

PAPER SUBMISSION / MANUSCRIPT PUBLICATION

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

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

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

AUTHORSHIP

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

PLAGIARISM AND RETRACTION OF PAPERS

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

CATEGORIZATION, FORMATTING AND WORD LIMIT FOR PAPERS

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

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

PRIPREMA RADA / RUKOPISA

Rukopis mora imati ovaj sadržaj:

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

2. ***Sažetak i ključne riječi***

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

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

3. ***Uvod***

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

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

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

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

5. ***Rezultati***

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

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

6. ***Rasprava***

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

7. ***Zaključci***

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

8. ***Statistička obrada***

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

9. ***Etika i etički standardi***

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

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

10. ***Kratice***

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

11. ***Simboli***

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

12. ***Tablice***

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

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

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

ARTICLE / MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscript should include:

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

2. ***Abstract and Keywords***

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

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

3. ***Introduction***

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

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

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

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

5. ***Results***

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

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

6. ***Discussion***

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

7. ***Conclusions***

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

8. ***Statistics***

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

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

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

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

10. ***Abbreviations***

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

11. ***Symbols***

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

12. ***Tables***

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

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

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

13. ***Figures***

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

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

13. ***Slike***

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

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

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

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

14. ***Popis literature***

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

Primjeri citiranja literature:

Članak u časopisu

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

Suplement časopisa:

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

Knjige i monografije

Autor(i) pojedinci

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

Urednik

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

Poglavlje u knjizi

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

Članak na internetu

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

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

16. ***Zahvala***

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

PROCES OCJENE RADA

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

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

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

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

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

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

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

14. ***References***

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

Citing references – examples:

Journal article

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

Journal supplement

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

Books and monographs

Individual author(s)

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

Editor

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

Chapter in a book

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

Article on the Internet

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

15. ***Letter of submission***

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

16. ***Acknowledgements***

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

REVIEW PROCESS

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

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

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

Liječ Vjesn 2021;143:81–89
https://doi.org/10.26800/LV-143-3-4-1

Izvorni rad | Original article

Utjecaj pandemije COVID-19 na rad patologije i citologije u Kliničkom bolničkom centru Rijeka

Impact of the COVID-19 pandemic on pathology and cytology practice in University Hospital Centre Rijeka

Danijela Vrdoljak Mozetič[1,2]✉, Anita Savić Vuković[1,2], Manuela Avirović[1,2], Irena Seili Bekafigo[1,2], Dora Fučkar Čupić[1,2], Ksenija Jurinović[1,2], Gordana Đorđević[1,2], Senija Eminović[1,2], Nives Jonjić[1,2]

[1] Klinički zavod za patologiju i citologiju Kliničkoga bolničkog centra Rijeka
[2] Zavod za opću patologiju i patološku anatomiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci

Deskriptori
COVID-19 – epidemiologija;
CITODIJAGNOSTIKA – statistički podatci;
KLINIČKA PATOLOGIJA – statistički podatci;
TUMORI DOJKE – dijagnoza, epidemiologija;
PLUĆNI TUMORI – dijagnoza, epidemiologija;
TUMORI DEBELOG CRIJEVA – dijagnoza, epidemiologija;
TUMORI PROSTATE – dijagnoza, epidemiologija;
TUMORI ENDOMETRIJA – dijagnoza, epidemiologija;
PANDEMIJA

SAŽETAK. *Cilj istraživanja:* Cilj istraživanja je bio utvrditi utjecaj pandemije COVID-19 na sveukupni rad patohistološkog i citološkog laboratorija u KBC-u Rijeka kao i na dijagnostiku nekih od najčešćih malignih bolesti. *Metode:* Retrospektivno su iz računalne baze podataka izvučeni i međusobno uspoređeni brojevi patohistoloških i citoloških nalaza, novodijagnosticiranih malignoma dojke, pluća, debelog crijeva, endometrija i prostate te molekularnih testova za analizu mutacije EGFR i HPV-infekcije za razdoblje od 1. ožujka do 30. rujna 2019. (prije pandemije) te od 1. ožujka do 30. rujna 2020. (za vrijeme pandemije COVID-19). *Rezultati:* Ukupni broj izvršenih pretraga bio je statistički značajno manji za vrijeme pandemije COVID-19 u 2020. u odnosu na isto razdoblje 2019. (p<0,000), patohistološke dijagnostike za 24%, neginekoloških citoloških nalaza za 20%, ginekoloških za 13% te papa testova za 11% manje. Za vrijeme COVID-19 u odnosu na isto razdoblje prije pandemije broj novodijagnosticiranih malignih tumora značajno je smanjen za maligne novotvorine debelog crijeva (–25%, p<0,0001). Smanjenje novih slučajeva karcinoma dojke (–3%) i karcinoma prostate (–4%) bilo je manje izraženo, dok je povećanje evidentirano za karcinome pluća (+2%) i endometrija (+53%). Broj HPV-testova značajno je pao za vrijeme pandemije COVID-19, za 40% (p<0,0001). *Zaključci:* Ovim radom smo potvrdili očekivano značajno smanjenje opsega rada tijekom prvog vala pandemije COVID-19 u 2020., i to od 11% do 40%, iako broj bolesnica/ka s novodijagnosticiranim karcinomima, osim s karcinomom debelog crijeva, nije značajno pao. Važno bi bilo formirati zajednički nacionalni registar koji bi prikupio ne samo dijagnostičke, već i terapijske postupke, posebno onkoloških bolesnica/ka, čime bi se dobio objektivniji uvid u probleme zdravstvenog sustava za vrijeme pandemije. Ovi podatci mogu poslužiti promišljanju mjera i strategije za što adekvatnije zbrinjavanje ne samo oboljelih od COVID-19, već i ostalih.

Descriptors
COVID-19 – epidemiology;
CYTODIAGNOSIS – statistics and numerical data;
PATHOLOGY, CLINICAL – statistics and numerical data;
BREAST NEOPLASMS – diagnosis, epidemiology;
LUNG NEOPLASMS – diagnosis, epidemiology;
COLONIC NEOPLASMS – diagnosis, epidemiology;
PROSTATIC NEOPLASMS – diagnosis, epidemiology;
ENDOMETRIAL NEOPLASMS – diagnosis, epidemiology;
PANDEMICS

SUMMARY. *Aim:* To determine the impact of the COVID-19 pandemic on the overall practice of the histopathological and cytological laboratory at the University Hospital Centre Rijeka, and on the diagnosis of the most common cancers. *Methods:* The numbers of histopathological and cytological reports, newly diagnosed cancers of breast, lung, colon, endometrium, and prostate, molecular tests for EGFR mutations and HPV were extracted. Two periods, from March 1 to September 30 in 2019 and 2020 were analysed and compared, as the periods before and during the COVID-19 pandemic. *Results:* The total number of reports was statistically significantly lower during the COVID-19 pandemic in 2020, compared to the same period in 2019 (p<0.000), histopathology by 24%, non-gynecological cytology by 20%, gynecological cytology by 13%, and Pap tests by 11%. During COVID-19 compared to the same period in 2019 the number of newly diagnosed malignant tumors was significantly reduced for colon cancers (–25%, p <0.0001). The decrease in the new cases of breast (–3%) and prostate cancer (–4%) was less pronounced while the increase was recorded for lung (+ 2%) and endometrial cancer (+ 53%). The number of HPV tests dropped significantly during the COVID-19 pandemic, by 40% (p <0.0001). *Conclusions:* This study confirmed the expected significant reduction in workload during the first wave of the COVID-19 pandemic in 2020, from 11% to 40%, although the number of patients with newly diagnosed cancers, except for colon, did not fall significantly. It would be important to form a joint national registry that would collect diagnostic and also therapeutic procedures, especially for oncology patients, in order to gain a more objective insight into the problems of the health system during pandemics. These data can be used to consider measures and strategies for the most adequate care, not only for COVID-19 but also for all other patients.

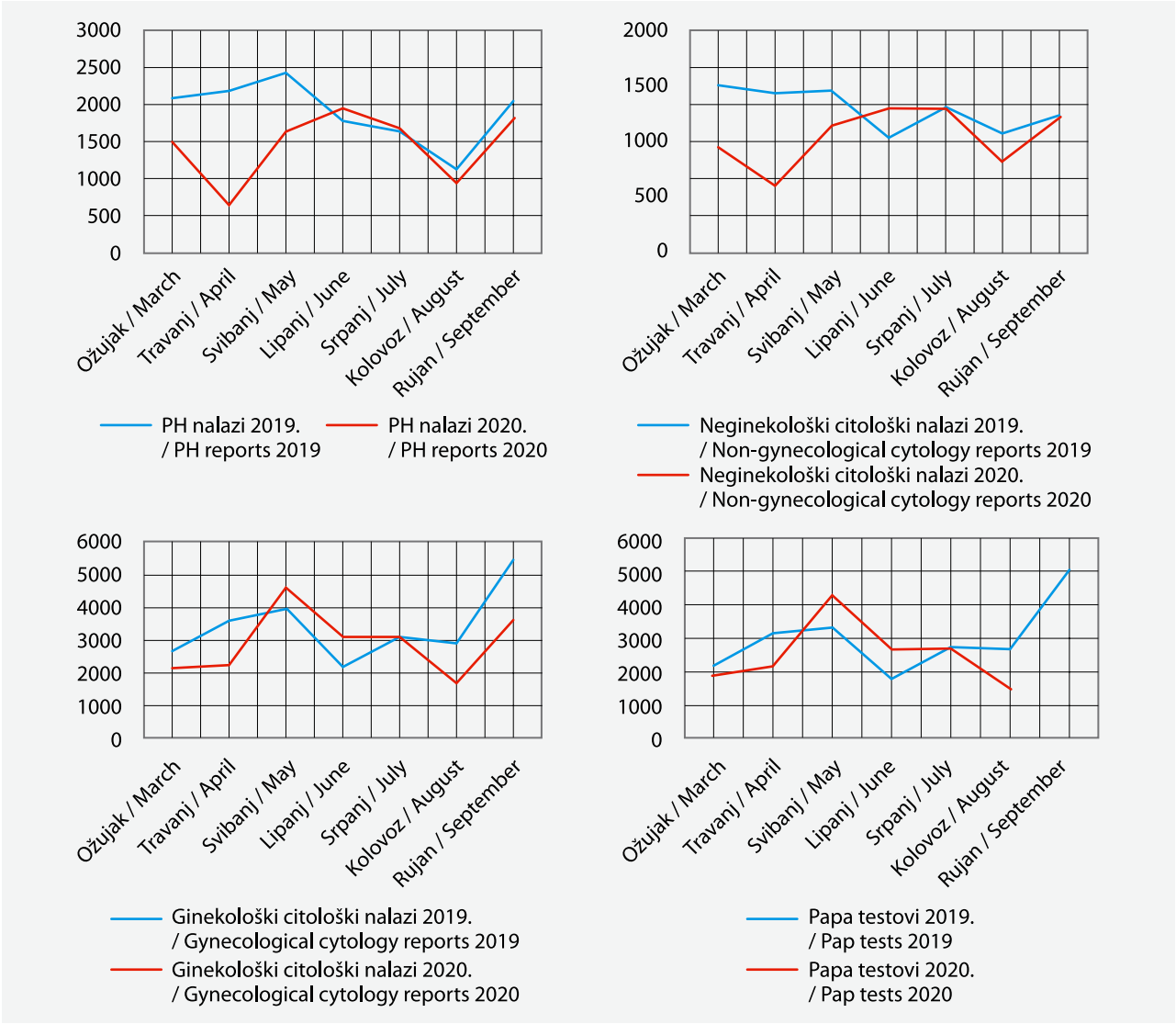
✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. prim. dr. sc. Danijela Vrdoljak Mozetič, https://orcid.org/0000-0002-2964-8885
Klinički zavod za patologiju i citologiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka, Zavod za opću patologiju i patološku anatomiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, Cambierieva 17, 51000 Rijeka; e-pošta: danijela.vrdoljak.mozetic@kbc-rijeka.hr

Primljeno 30. studenoga 2020., prihvaćeno 19. siječnja 2021.

Epidemija u vidu teškoga akutnog respiratornog sindroma izazvanog koronavirusom 2, a nazvanog SARS-CoV-2 (engl. *sever acute respiratory syndrom*), prvi je put objavljena krajem 2019. godine u Wuhanu, Kini.[1] Nakon toga, bolest se pod nazivom COVID-19 (engl. *coronavirus disease 19*) globalno širi, pa tako i u Hrvatskoj, otkada je prvi slučaj potvrđen 25. veljače 2020.[2,3] Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) 11. ožujka 2020. proglašava bolest COVID-19 pandemijom i od tada se sveukupni život i rad pa tako i zdravstvena skrb uvelike mijenjaju.[4] Naime, proglašenjem pandemije zdravstvena djelatnost zajedno s laborato-

Tablica 1. Broj izvršenih patohistolokih i citoloških nalaza tijekom sedam mjeseci 2019. i 2020. godine
Table 1. The number of histopathology and cytology reports in the seven-month period in 2019 and 2020.

	Patohistološki nalazi/Histopathology reports			
	Prije COVID-19 Before COVID-19	Za vrijeme COVID-19 During COVID-19	Razlika (%) Difference (%)	P vrijednost P value
Ožujak/March	2091	1475	–30,5	<0,0001
Travanj/April	2181	645	–70,4	
Svibanj/May	2421	1650	–32	
Lipanj/June	1769	1951	+11	
Srpanj/July	1634	1680	+2	
Kolovoz/August	1126	942	–16	
Rujan/September	2068	1819	–12	
Ukupno/Total	**13290**	**10162**	**–24**	
	Neginekološki citološki nalazi/Non-gynecological cytology reports			
	Prije COVID-19 Before COVID-19	Za vrijeme COVID-19 During COVID-19	Razlika (%) Difference (%)	P vrijednost P value
Ožujak/March	1509	942	–38	<0,0001
Travanj/April	1439	597	–59	
Svibanj/May	1466	1139	–22	
Lipanj/June	1025	1301	+27	
Srpanj/July	1317	1289	–2	
Kolovoz/August	1062	808	–24	
Rujan/September	1240	1215	–2	
Ukupno/Total	**9058**	**7291**	**–20**	
	Ginekološki citološki nalazi/Gynecological cytology reports			
	Prije COVID-19 Before COVID-19	Za vrijeme COVID-19 During COVID-19	Razlika (%) Difference (%)	P vrijednost P value
Ožujak/March	2644	2160	–18	<0,0001
Travanj/April	3632	2248	–38	
Svibanj/May	3975	4613	+16	
Lipanj/June	2175	3106	+43	
Srpanj/July	3110	3089	–1	
Kolovoz/August	2919	1683	–42	
Rujan/September	5526	3690	–33	
Ukupno/Total	**26000**	**22609**	**–13**	
	Papa test/Pap test			
	Prije COVID-19 Before COVID-19	Za vrijeme COVID-19 During COVID-19	Razlika (%) Difference (%)	P vrijednost P value
Ožujak/March	2192	1885	–14	<0,0001
Travanj/April	3144	2165	–31	
Svibanj/May	3316	4276	+29	
Lipanj/June	1785	2656	+49	
Srpanj/July	2745	2685	–2	
Kolovoz/August	2664	1487	–44	
Rujan/September	5048	3260	–35	
Ukupno/Total	**22913**	**20434**	**–11**	



Slika 1. Usporedba broja patohistoloških (PH), neginekoloških, ginekoloških citoloških nalaza i papa testova tijekom sedmomjesečnog razdoblja u 2019. i 2020. godini

Figure 1. Comparison of the number of histopathology (PH), non-gynecological cytology, gynecological cytology and Pap test reports during seven month period in 2019 and 2020

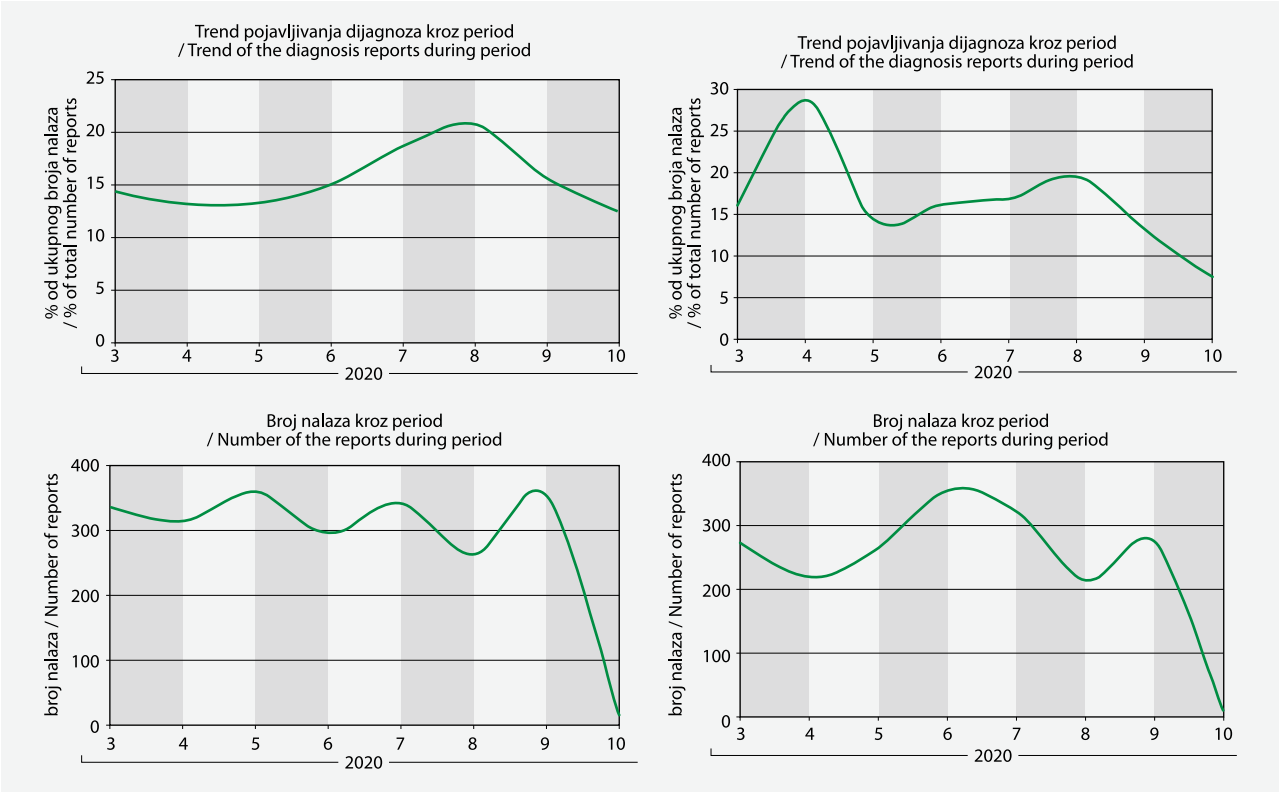
rijskom dijagnostikom prvenstveno se usmjerava na adekvatno zbrinjavanje oboljelih od COVID-19, posebno u vrijeme potpunog zatvaranja, koje je RH proglasila 16. ožujka 2020. i trajalo je sve do popuštanja u drugoj fazi, 4. svibnja 2020., kada je omogućen puni rad zdravstvenog sustava.[5] Stoga se opravdano postavlja pitanje koliki je utjecaj pandemije na ostalu dijagnostičko-terapijsku skrb naših bolesnika.

Cilj ovog istraživanja bio je dijelom odgovoriti na to pitanje, prvenstveno kroz utvrđivanje rada patohistološke i citološke dijagnostike za vrijeme ove krize. Specifični zadatak je bio utvrditi obim izvršene dijagnostike prije i za vrijeme pandemije COVID-19, odnosno tijekom dvaju sedmomjesečnih razdoblja, od 1. ožujka do 30. rujna 2019. (prije pandemije) i od 1. ožujka do 30. rujna 2020. (za vrijeme pandemije) i međusobno ih usporediti. Dodatni cilj je bio posebno se osvrnuti na dijagnostiku nekih od najčešćih malignih bolesti kao što su rak dojke, pluća, debelog crijeva, endometrija i prostate u navedenim razdobljima i međusobno ih usporediti.

Metode

1. Prikupljanje podataka

Iz računalne baze podataka (*Vegasoft* i ISSA) Kliničkog zavoda za patologiju i citologiju KBC-a Rijeka retrospektivno su prikupljeni kvantitativni podaci izvršenih patohistoloških i citoloških nalaza na mjesečnoj razini za razdoblje od 1. ožujka do 30. rujna



Slika 2. Usporedba broja i trenda nalaza s ključnom riječi „karcinom" u razdoblju od sedam mjeseci u 2019. i 2020. godini
Figure 2. Comparison of the number and trends of the reports with key word "cancer" in the seven-month period in 2019 and 2020.

2019. te od 1. ožujka do 30. rujna 2020., što znači u periodu od sedam mjeseci prije i za vrijeme pandemije COVID-19. Citološki nalazi su izdvojeni kao neginekološki i ginekološki. Isto tako zasebno su prikazani papa testovi.

Osim sveukupnog broja izvršene dijagnostike dodatno su se izdvojile one s ključnom riječi „karcinom" u istim razdobljima. S obzirom na poseban interes i zadane ciljeve, u nastavku su izdvojeni ukupni brojevi biopsija novodijagnosticiranih bolesnica/ka s karcinomom dojke, pluća, debelog crijeva, endometrija i prostate po mjesecima u zadanim razdobljima.

Također su izdvojeni podatci dvaju molekularnih testova, jedan kao prediktivini, mutacija EGFR (engl. *epidermal growth factor receptor*), bitan za terapijski pristup kod nekih oblika karcinoma pluća, i testiranje na visokorizične tipove humanog papiloma virusa (HPV), važno u prevenciji i ranom otkrivanju raka vrata maternice.

2. Analiza podataka

Retrospektivni podatci su uneseni u *Microsoft Excel* tablicu. Podatci su prikazani klasičnim metodama deskriptivne statistike. Broj uzoraka i molekularnih testova, ukupno godišnje i mjesečno, uneseni su u kontingencijske tablice, a razlika opaženih i očekivanih frekvencija testirana je pomoću $\chi 2$ testa. Statističke analize učinjene su pomoću računalnog programa *MedCalc 19.5.3* (*MedCalc Software*, Ostende, Belgija) uz razinu statističke značajnosti od $p<0,05$.

Rezultati

1. Utjecaj pandemije COVID-19 na patohistološku i citološku dijagnostiku

Tablica 1. i slika 1. prikazuju ukupan broj i mjesečna izvršenja patohistoloških i citoloških nalaza (neginekoloških, ginekoloških i papa testova) tijekom sedam mjeseci u 2019. i 2020. godini, odnosno prije i za vrijeme pandemije COVID-19. Ukupan broj izvršenih pretraga bio je statistički značajno manji za vrijeme COVID-19 u 2020. u odnosu na 2019., odnosno prije pandemije, i to patohistološka dijagnostika za 24%, neginekološki citološki nalazi za 20%, ginekološki za 13% te papa testovi za 11% ($p<0,0001$). Pregledom razlike u mjesečnom izvršenju uočava se da je ista najveća u travnju, tijekom zatvaranja, kada dolazi do pada za oko 70% patohistoloških, 59% neginekoloških citoloških i 38% ginekoloških citoloških nalaza te 31% papa testova u odnosu na isto vremensko razdoblje u 2019. godini. No, ono što je također vidljivo jest da broj nalaza za vrijeme COVID-19 raste u lipnju u odnosu na isto razdoblje prije pandemije i to za 11%

Tablica 2. Usporedba broja novodijagnosticiranih bolesnica/ka s karcinomom dojke, pluća, debelog crijeva, endometrija i prostate tijekom sedam mjeseci u 2019. i 2020. godini

Table 2. Comparison of the number of newly diagnosed breast, pulmonary, colon, endometrial and prostate cancers in the seven month period in 2019 and 2020.

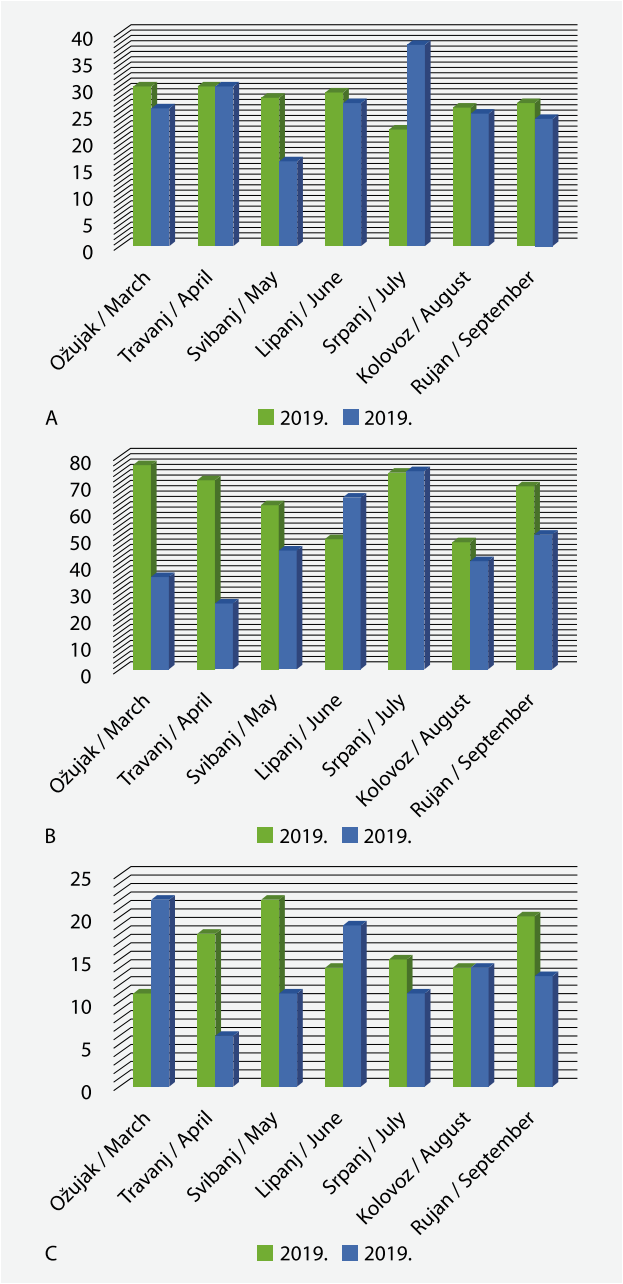
	Karcinomi dojke /Breast cancers			
	Prije COVID-19 Before COVID-19	Za vrijeme COVID-19 During COVID-19	Razlika (%) Difference (%)	P vrijednost P value
Ožujak/March	30	26	–13	0,234
Travanj/April	30	30	0	
Svibanj/May	28	16	–43	
Lipanj/June	29	27	–7	
Srpanj/July	22	38	+72	
Kolovoz/August	26	25	–4	
Rujan/September	27	24	–11	
Ukupno/Total	**192**	**186**	**–3**	
	Karcinomi pluća/Pulmonary cancers			
	Prije COVID-19 Before COVID-19	Za vrijeme COVID-19 During COVID-19	Razlika (%) Difference (%)	P vrijednost P value
Ožujak/March	14	18	+28	0,114
Travanj/April	24	17	–30	
Svibanj/May	12	11	–8	
Lipanj/June	9	21	+133	
Srpanj/July	12	18	+50	
Kolovoz/August	18	10	–45	
Rujan/September	18	15	–17	
Ukupno/Total	**107**	**110**	**+2**	
	Karcinomi debelog crijeva /Colon cancers			
	Prije COVID-19 Before COVID-19	Za vrijeme COVID-19 During COVID-19	Razlika (%) Difference (%)	P vrijednost P value
Ožujak/March	77	35	–55	<0,0001
Travanj/April	71	25	–65	
Svibanj/May	62	45	–27	
Lipanj/June	49	65	+32	

	Karcinomi debelog crijeva /Colon cancers			
	Prije COVID-19 Before COVID-19	Za vrijeme COVID-19 During COVID-19	Razlika (%) Difference (%)	P vrijednost P value
Srpanj/July	74	75	+1	<0,0001
Kolovoz/August	48	41	–15	
Rujan/September	69	51	–26	
Ukupno/Total	**450**	**337**	**–25**	
	Karcinomi endometrija /Endometrial cancers			
	Prije COVID-19 Before COVID-19	Za vrijeme COVID-19 During COVID-19	Razlika (%) Difference (%)	P vrijednost P value
Ožujak/March	0	0	0	0,199
Travanj/April	2	3	+50	
Svibanj/May	3	2	–50	
Lipanj/June	2	8	+300	
Srpanj/July	1	7	+600	
Kolovoz/August	4	4	0	
Rujan/September	5	2	–60	
Ukupno/Total	**17**	**26**	**+53**	
	Karcinomi prostate/Prostate cancers			
	Prije COVID-19 Before COVID-19	Za vrijeme COVID-19 During COVID-19	Razlika (%) Difference (%)	P vrijednost P value
Ožujak/March	11	22	+100	0,022
Travanj/April	18	6	–67	
Svibanj/May	22	11	–50	
Lipanj/June	14	19	+35	
Srpanj/July	15	11	–27	
Kolovoz/August	14	14	0	
Rujan/September	20	13	–35	
Ukupno/Total	**100**	**96**	**–4**	

patohistoloških, 27% neginekoloških citoloških, 43% ginekoloških citoloških nalaza te za 49% papa testova.

2. Utjecaj pandemije COVID-19 na dijagnostiku malignih novotvorina

Brojevi biopsija s ključnom riječju „karcinom" koja se pojavljuje u računalnoj bazi *Vegasofta* bili su u manjoj mjeri različiti za vrijeme i prije pandemije COVID-19. Točnije, ukupan broj biopsija u sedmomjesečnom razdoblju prije COVID-19 iznosio je 2282, a za vrijeme pandemije 1933, što je razlika u postotcima za oko 15% manje. Međutim, na slici 2. se vidi da je trend biopsija s dijagnozom karcinoma u odnosu na sveukupni broj biopsija bio daleko veći upravo u razdoblju sveukupnog pada biopsija za vrijeme pandemije. Tablica 2. prikazuje broj novodijagnosticiranih bolesnica/ka s nekim od najčešćih malignih tumora temeljem izvršenih patohistoloških i citoloških analiza



Slika 3. Usporedba broja novodijagnosticiranih karcinoma dojke (A), prostate (B) i debelog crijeva (C) tijekom sedam mjeseci u 2019. i 2020. godini

Figure 3. Comparison of the number of newly diagnosed breast (A), prostate (B) and colon cancers (C) in the seven month period in 2019 and 2020.

u zadanim razdobljima. Kao što je ranije navedeno, u ovoj studiji analizirani su bolesnice/ci s karcinom dojke, pluća, debelog crijeva, prostate i endometrija. Usporedbom ukupnog broja novodijagnosticiranih slučajeva uočava se da razlika izražena u postotcima prilično varira između pojedinih malignih tumora. Tako je primjerice za vrijeme COVID-19 u odnosu na isto razdoblje prije pandemije novodijagnosticiranih malignih tumora bilo s jedne strane manje, kao npr. 3% manje karcinoma dojke, 4% manje karcinoma prostate ili 25% manje adenokarcinoma debelog crijeva (slika 3.), a s druge strane i više, poput karcinoma pluća 2% ili karcinoma endometrija 53% (slika 4.). Ova relativno mala razlika, koja statistički nije značajna osim za broj novodijagnosticiranih adenokarcinoma debelog crijeva ($p<0.0001$) i karcinoma prostate ($p=0.022$), dobiva se analizom ukupnog broja novodijagnosticiranih bolesnika tijekom sedam mjeseci. Međutim, razlika je daleko veća na razini pojedinih mjeseci, odnosno tijekom zatvaranja. Tako npr. u svibnju za karcinome dojke razlika iznosi –43%, u travnju za karcinome pluća –30%, ili u istom mjesecu za adenokarcinome debelog crijeva –65%, a prostate –67%.

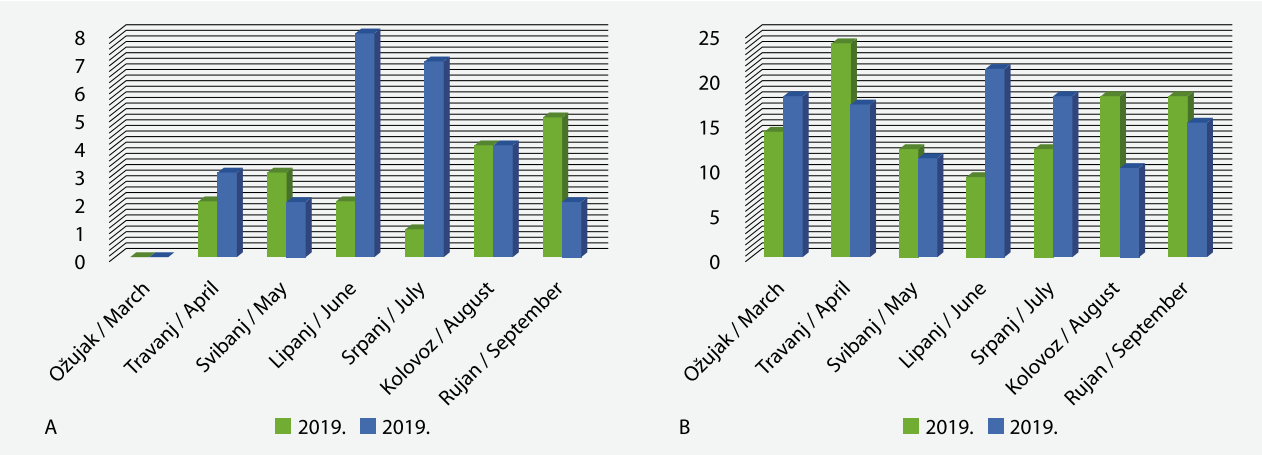
3. Utjecaj pandemije COVID-19 na molekularnu dijagnostiku

Tablica 3. prikazuje ukupan broj izvršenih molekularnih analiza za mutaciju EGFR i HPV testiranja. Broj HPV testova je značajno pao za vrijeme pandemije COVID-19, točnije za oko 40% ($p<0.0001$), dok je ukupan broj EGFR analiza ostao gotovo isti, uz činjenicu da je izvršenje bilo daleko manje u travnju, s razlikom od –41% ($p=0,089$).

Rasprava

Kao što je uvodno rečeno, cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učinak prvog vala pandemije COVID-19 na rad patohistološkog i citološkog laboratorija u KBC-u Rijeka. Rezultati su, sukladno očekivanom, potvrdili ukupno sedmomjesečno smanjenje patohistološke i citološke dijagnostike za vrijeme pandemije u odnosu na isto razdoblje prije COVID-19, s tim što je pad bio najizraženiji za vrijeme potpunog zatvaranja u mjesecu travnju. Naime, u tom razdoblju broj patohistološke dijagnostike je bio najmanji, iznoseći svega 30% od iste izvršene u travnju 2019., što je u skladu i s drugim objavljenim podatcima.[6] Broj citoloških nalaza također je bio manji za vrijeme pandemije, ali ne toliko kao za patohistološku dijagnostiku, tako da je izvršenje neginekoloških citoloških nalaza iznosilo oko 40%, ginekoloških 60%, dok je broj papa testova iznosio 70% od istih izvršenih u travnju prije pandemije.

Za vrijeme potpunog zatvaranja znatno je smanjena obrada i hospitalizacija nehitnih, redovnih procedura, tzv. hladni pogon, a zdravstveni djelatnici su podijeljeni u timove s radom u naizmjeničnim dvotjednim turnusima. Takva sedmotjedna privremena organizacija rada zdravstvenog sustava zasigurno je najviše doprinijela smanjenju ukupnog broja patohistoloških i citoloških pretraga za vrijeme COVID-19. Također treba spomenuti da su se osoblje i laboratoriji Kliničkog zavoda za patologiju i citologiju od samog početka pandemije, posebno za vrijeme potpunog zatvaranja,



Slika 4. Usporedba broja novodijagnosticiranih karcinoma pluća (A) i endometrija (B) tijekom sedam mjeseci u 2019. i 2020. godini

Figure 4. Comparison of the number of newly diagnosed pulmonary (A) and endometrial cancers (B) in the seven month period in 2019 and 2020.

morali prilagoditi i pripremiti za rad u posebnim uvjetima. U cilju zaštite i sigurnog rada djelatnika te sprječavanja daljnjeg širenja virusne infekcije izrađeni su i usvojeni protokoli o sigurnom postupanju s pacijentima i biološkim uzorcima, sukladno smjernicama europskih i nacionalnih društava.[7–13] Isto tako, nekoliko je nacionalnih zdravstvenih organizacija i različitih društava za patologiju preporučilo smanjenje rutinskog rada zbog zdravstvenih razloga, što se jasno odrazilo i na rad u našim laboratorijima. Međutim, onog trenutka kada je Nacionalni stožer popustio mjere, počevši od početka svibnja, broj bolesnika na stacionarnom i ambulantnom liječenju i obradi je porastao, što se odrazilo i na porast citoloških i patohistoloških nalaza. Najveći porast zabilježen je u mjesecu lipnju, s izvršenjem u nekim dijelovima i za više od 30% u odnosu na isto razdoblje u 2019. godini. Jasno je da su zdravstvene ustanove bile svjesne posljedica potpunog zatvaranja te su nakon njegova završetka poduzele sve mjere koje su omogućile daleko veći prijem bolesnika te nadoknađivanje propuštenih pregleda i kontrola. Pružanje zdravstvene skrbi nakon potpunog zatvaranja nastavljeno je i u izmijenjenim uvjetima kako za zdravstveno osoblje tako i za same bolesnike, ali i dalje prema najvišim stručnim standardima liječenja i dijagnostike. Stoga je značajno smanjenje patohistološke i citološke dijagnostike za vrijeme zatvaranja većim dijelom nadoknađeno u ljetnim mjesecima 2020., ali je ipak ukupno izvršenje i dalje bilo umanjeno za oko 10% za citološku i oko 20% za patohistološku dijagnostiku u odnosu na cjelokupno sedmomjesečno razdoblje u 2019. godini.

Među bolesnicima najviše se spominju onkološki bolesnici, s velikom zabrinutošću s obzirom na mogućnost njihova dijagnosticiranja i zbrinjavanja tijekom pandemije.[14] Tako je npr. Nizozemska zabilježila pad dijagnosticiranja malignih tumora za vrijeme pandemije COVID-19 [15], a u susjednoj Sloveniji je tijekom travnja uočen značajan pad dolazaka, kontrolnih pregleda i genetskih savjetovanja na onkološkim institutima kao i patohistoloških pregleda (za 43%).[16] Također, u Velikoj Britaniji zabilježen je veći mortalitet bolesnika 5 godina nakon postavljene dijagnoze karcinoma dojke za 7,9 – 9,6%, kolorektalnog karcinoma za 15,3 – 16,6%, karcinoma pluća za 4,8 – 5,3% i jednjaka za 5,8 – 6,0% za vrijeme pandemije.[17] Naše preliminarno istraživanje pokazuje da se i u vrijeme najvećeg zatvaranja, koje prati sveukupno smanjenje dijagnostičke djelatnosti na Kliničkom zavodu, ovo ipak najmanje odnosi na biopsije s dijagnozom karcinoma. Ovakvi rezultati u skladu su s objavljenim studijama, bilo da se radi o opažanjima jedne institucije ili većeg broja laboratorija koji navode značajno smanjenje svih citoloških nalaza za vrijeme pandemije COVID-19 koje, međutim, prati porast citološke dijagnoze malignih tumora.[18–20] U našem slučaju broj novodijagnosticiranih bolesnica/ka s malignim tumorima dojke, pluća, prostate i endometrija u sedmomjesečnom razdoblju nije značajno smanjen osim u slučaju adenokarcinomima debelog crijeva, iako je uočen privremeni pad u vrijeme potpunog zatvaranja. Kod karcinoma endometrija uočeno je znatno povećanje novodijagnosticiranih slučajeva upravo za vrijeme pandemije, ali uzevši u obzir da se radi o malim apsolutnim brojevima, statistička značajnost takve uočene razlike nije potvrđena.

Broj molekularnih testiranja prediktivnog čimbenika kao što je to EGFR za adenokarcinome pluća u vrijeme prvog vala COVID-19 bio je gotovo isti kao u istom razdoblju prije pandemije, što je u skladu i s drugim opažanjima.[21] Međutim, zabilježen je značajan pad testiranja na HPV u razdoblju pandemije. To se može objasniti na više načina. Naime, testiranje na

Tablica 3. Usporedba broja izvršenih analiza EGFR mutacija i HPV testiranja tijekom sedam mjeseci u 2019. i 2020. godini
Table 3. Comparison of the number of EGFR mutation analyses and HPV tests in the seven-month period in 2019 and 2020.

	EGFR			
	Prije COVID-19 Before COVID-19	Za vrijeme COVID-19 During COVID-19	Razlika (%) Difference (%)	P vrijednost P value
Ožujak/March	15	13	–13	**0,089**
Travanj/April	17	10	–41	
Svibanj/May	8	11	+37	
Lipanj/June	4	15	+275	
Srpanj/July	6	10	+66	
Kolovoz/August	9	8	–11	
Rujan/September	13	8	–38	
Ukupno/Total	**72**	**75**	**+4**	
	HPV			
	Prije COVID-19 Before COVID-19	Za vrijeme COVID-19 During COVID-19	Razlika (%) Difference (%)	P vrijednost P value
Ožujak/March	228	139	–39	**<0,0001**
Travanj/April	226	36	–84	
Svibanj/May	429	170	–60	
Lipanj/June	190	211	+11	
Srpanj/July	173	178	+2	
Kolovoz/August	117	69	–41	
Rujan/September	278	190	–32	
Ukupno/Total	**1641**	**993**	**–40**	

HPV visokog rizika nije hitna pretraga, a svoje mjesto ima u prevenciji raka vrata maternice. Indicira se najčešće na osnovi granično abnormalnog papa testa ili u praćenju nakon zahvata na vratu maternice.[22] Stoga se ta pretraga, kao i druge preventivne i/ili redovite, nehitne pretrage, tijekom zatvaranja i pandemije mogla odgoditi za neko sigurnije vrijeme. Također, može se pretpostaviti da su i same bolesnice ponekad izbjegavale posjet zdravstvenim ustanovama za vrijeme pandemije, ako to nije bilo neophodno za njihovo trenutno zdravstveno stanje. S druge strane, HPV-dijagnostika provodi se molekularnim tehnikama na uređajima za polimeraznu lančanu reakciju (PCR, engl. *polymerase chain reaciton*) koji se, isti ili slični, koriste i za dijagnostiku SARS-CoV-2 virusa. Zbog izrazitog opterećenja u molekularnim laboratorijima uslijed PCR testiranja na SARS-CoV-2 u razdoblju pandemije, moguće je da je posljedično došlo i do tehničkih poteškoća koje su utjecale na neometanu rutinsku HPV-dijagnostiku.

Što je sve dovelo do smanjenja rada patohistološkog i citološkog laboratorija? Osim preporuke da su hitnoće i onkološko zbrinjavanje prvenstveni razlog dolazaka u zdravstvene ustanove, svakako je i preraspodjela zdravstvenih djelatnika na zbrinjavanje oboljelih od COVID-19 kao i privremeno odgađanje provođenja programa ranog otkrivanja raka dojke i debelog crijeva utjecalo na pad dijagnostike, što potvrđuju i drugi u svom radu.[6] Troncone i Hofman[22] u svom članku navode kako je pandemija koronavirusa uvelike promijenila uvjete rada u patohistološkom i citološkom laboratoriju, kojima se treba prilagoditi i adekvatno pripremiti u cilju pružanja dijagnostike bez odgode skrining programa, osobito ukoliko se uoči pad novooboljelih bolesnika.

Zaključak

Pandemija COVID-19 sigurno ima najveći utjecaj na rad cjelokupnoga zdravstvenog sustava pa tako i na laboratorijsku morfološku dijagnostiku. Ovim radom smo potvrdili očekivano smanjenje opsega rada tijekom sedmomjesečnog razdoblja, odnosno tijekom tzv. prvog vala pandemije COVID-19, od 11% do 40%. No, broj novodijagnosticiranih bolesnica/ka s karcinomom dojke, pluća, endometrija i prostate patohistološkom analizom nije značajno pao, osim kod karcinoma debelog crijeva. Međutim, treba napomenuti da studija obuhvaća samo dio bolesnika s malignom dijagnozom. Također, studija ne sagledava cjelokupnu problematiku u sklopu dijagnostičkog i terapijskog postupka ovih pacijenata. Budući da pandemija i dalje traje, izuzetno bi bilo važno nastaviti s prikupljanjem podataka i to na nacionalnoj razini, formiranjem zajedničkog registra. Ovakav pristup omogućio bi objek-

tivniji uvid u probleme zdravstvenog sustava za vrijeme pandemije, a sami podatci sigurno bi poslužili u promišljanju mjera i strategija koje bi omogućile što adekvatnije zbrinjavanje ne samo bolesnika oboljelih od COVID-19, već i ostalih.

LITERATURA

1. *Zhu N, Zhang D, Wang W.* i sur. China novel coronavirus investigating and research team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020; 382:727–33.
2. *Centers for disease control and prevention.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Dostupno na: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/global-covid-19/index.html. Pristupljeno 20. 10. 2020.
3. *Vrabec V.* Potvrđen prvi slučaj koronavirusa u Hrvatskoj. Telegram, 25. veljače 2020. [pristupljeno 2020 Oct 21]. Dostupno na: https://www.telegram.hr/politika-kriminal/potvrden-prvi-slucaj-koronavirusa-u-hrvatskoj/
4. *World Health Organization.* Virtual press conference on COVID-19-11 March 2020. Dostupno na: http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/transcripts/who-audio-emergencies-coronavirus-press-conference-full-and-final-11mar2020.pdf. Pristupljeno 20. 10. 2020.
5. *Wikipedija.* Pandemija koronavirusa u Hrvatskoj 2020. Dostupno na: https://hr.wikipedia.org/wiki/Pandemija_koronavirusa_u_Hrvatskoj_2020.#cite_note-37. Pristupljeno 21. 10. 2020.
6. *de Pelsemaeker MC, Guiot Y, Vanderveken J, Galant C, Van Bockstal MR.* The impact of the COVID-19 pandemic and the associated Belgian govermental measures on cancer screening, surgical pathology and cytopathology. Pathobiology [Internet]. 2020 Jul, doi:101159/000509546. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7445376/pdf/pat-0001.pdf. Pristupljeno 21. 10. 2020.
7. *Centers for disease control and prevention.* Interim laboratory biosafety guidlines for handling and processing specimens associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Dostupno na: https://www.cdc.gov/coronavirus /2019-ncov/lab/lab-biosafety-guidelines.html. Pristupljeno 20. 10. 2020.
8. *Royal college of pathologists, Institute of biomedical science, _ Association of clinical biochemistry and laboratory medicine, Association of clinical pathologists.* Recommendation from RCPath and Professional bodies (IBMS, ACP and ACB): Prioritisation/Deferral of pathology laboratory work (in light of SARS-CoV-2 (covid-19) Epidemic. Dostupno na: https://www.rcpath.org./uploads/assets/f5123842-950f-49c5-bf69-ed866a7ca3da/Prioritisation-deferral-of-pathology-laboratory-work.pdf. Pristupljeno 20. 10. 2020.
9. *College of american pathologists.* Cytopathology laboratory consideration during the COVID-19 pandemic: College of american pathologists cytopathology committe. Dostupno na: https://www.cap.org/laboratory-improvement/news-and-updates/cytopathology-laboratory-considerations-during-the-covid-19-pandemic. Pristupljeno 21. 10. 2020.
10. *World health organization.* Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease (COVID-19). Dostupno na: https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-(covid-19). Pristupljeno 22. 10. 2020.
11. *Henwood AF.* Coronavirus disinfection in histopathology. J Histostotech 2020;43:102–4.
12. *Gosney JR, Hofman P, Troncone G, Lopez-Rios F.* Cellular pathology in the COVID-19 era: a European perspective of maintainig quality ana safety. J Clin Pathol 2020;0:1–3.
13. *Pambuccian SE.* The COVID-19 pademic: implications for the cytology laboratory. J Am Soc Cytopathol 2020;9:202–11.
14. *Deroose CM, Lecouvet FE, Collette L i sur.* Impact of the COVID-19 crisis in imaging un oncological trials. Eur J Nucl Med Mol Imag 2020;47:2054–8.
15. *Dinmohamed AG, Visser O, Verhoeven RHA i sur.* Fewer cancer diagnoses during the COVID-19 epidemic in Nethelands. Lancet Oncol [Internet] 2020 May doi.org./10.1016/S1470-2045(20)30265-5. Dostupno na: https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC7252180&blobtype=pdf. Pristupljeno 23. 10. 2020.
16. *Zadnik V, Mihor A, Tomsic S i sur.* Impact of COVID-19 on cancer diagnosis and management in Slovenia – preliminary. Radiol Oncol 2020;54:329–34.
17. *Maringe C, Spicer J, Morris M i sur.* The impact of the COVID-18 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. Lancet Oncol 2020;21:1023–34.
18. *Rana C, Kumar S, Babu S i sur.* Impact of ongoing COVID-19 pandemic on cytology an institutional experience. Diagn Cytopathol [Internet] 2020 May doi:10.1002/dc.24620. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7537520/pdf/DC-9999-na.pdf. Pristupljeno 23. 10. 2020.
19. *Vigliar E, Iaccarino A, Bruzzese D, Malapelle U, Bellevicine C, Troncone G.* Cytology in the time of coronavirus disease (Covid-19): an Italian persepctive. J Clin Pathol [Internet] 2020 Apr doi.10.1136/jclinpath-2020-206614. Dostupno na: https://jcp.bmj.com/content/jclinpath/early/2020/06/11/jclinpath-2020-206614.full.pdf. Pristupljeno 23. 10. 2020.
20. *Vigliar E, Cepurnaite R, Alcaraz-Mateos E i sur.* Global impact of the COVID-19 pandemic on cytopathology practice: results from an international survey of laboratories in 23 countries. Cancer Cytopathol 2020;128:885–94.
21. *Malapelle U, De Luca C, Iaccarino A i sur.* Predictive molecular pathology in the time of COVID-19. J Clin Pathol [Internet] 2020 May doi:10.1136/jclinpathiol-2020-206711. Dostupno na: https://jcp.bmj.com/content/jclinpath/early/2020/05/19/jclinpath-2020-206711.full.pdf. Pristupljeno 23. 10. 2020.
22. *Radna skupina Cervikalne intraepitelne lezije 2012.* Cervikalne intraepitelne lezije: smjernice za dijagnostiku i liječenje. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju; 2012.
23. *Troncone G, Hofman P.* Pathologists and the coronavirus distraction effect. J Clin Pathol [Internet] 2020 May doi.10.1136/jclinpath-2020-206807. Dostupno na: https://jcp.bmj.com/content/jclinpath/early/2020/06/04/jclinpath-2020-206807.full.pdf. Pristupljeno 23. 10. 2020.

Liječ Vjesn 2021;143:90–94
https://doi.org/10.26800/LV-143-3-4-2

Izvorni rad | Original article

Adherencija i propisivanje statina u primarnoj prevenciji unutar primarne zdravstvene zaštite

Adherence and prescription of statin therapy in primary prevention in primary care unit

Juraj Jug[1]✉, Valentina Juraga[2], Ivor Jelavić[2]

[1] Dom zdravlja Zagreb – Zapad, Zagreb
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Deskriptori
STATINI – terapijska uporaba;
KARDIOVASKULARNE BOLESTI – prevencija;
HIPERKOLESTEROLEMIJA – farmakoterapija;
LDL KOLESTEROL – u krvi;
PRIMARNA ZDRAVSTVENA ZAŠTITA

SAŽETAK. *Cilj:* Uz slabo dijagnosticiranu porodičnu hiperkolesterolemiju, sekundarna hiperkolesterolemija vrlo je čest i zanemaren problem u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Cilj ove studije je prikazati stvarno stanje korištenja statinske terapije u praksi jedne ordinacije primarne zdravstvene zaštite te istražiti razloge zbog kojih bolesnici ne koriste statine u primarnoj kardiovaskularnoj prevenciji. *Materijali i metode:* Analizirani su rezultati laboratorijskih nalaza LDL-k, non-HDL kolesterola u serumu, koncentracija triglicerida te kreatinina u serumu 1608 pacijenata jedne od ordinacija u sklopu Doma zdravlja Zagreb – Zapad kroz lipanj 2019. godine. Ukoliko je bolesnik koristio statinsku terapiju prilikom uzimanja uzoraka krvi, dobivena laboratorijska koncentracija serumskog kolesterola množila se s odgovarajućim korekcijskim faktorom za vrstu i dozu statina. Uključeni su bolesnici čije su vrijednosti LDL-k izvornom ili korigiranom vrijednošću prelazile 5 mmol/L. Bubrežna funkcija izračunata je po CKD-EPI formuli. Isključeni su svi bolesnici sa svim jetrenim i/ili bubrežnim bolestima kao i oni s nereguliranim vrijednostima glukoze u plazmi, perifernom arterijskom bolesti te preboljelim srčanim ili moždanim infarktom u osobnoj anamnezi. *Rezultati:* Od 1608 pacijenata ordinacije, njih 40 (26 žena i 14 muškaraca, ukupno 2,5%) imalo je vrijednosti LDL kolesterola iznad 5 mmol/L (max 10,2 mmol/L). Razlika između spolova nije bilo. 38 pacijenata (95%) bili su hipertoničari te 8 (20%) dijabetičari s dobro reguliranim vrijednostima glukoze u plazmi. Unatoč vrijednostima LDL kolesterola, samo 10 pacijenata imalo je propisanu statinsku terapiju (25%). Vrijednosti non-HDL kolesterola u ovih bolesnika varirale su između 5,3 i 12,1 mmol/L. U 13 pacijenata postojali su dokazi u prilog miješane hiperlipidemije. Starost bolesnika je iznosila između 52 i 89 godina. Unatoč normalnom padu bubrežne funkcije sa starenjem (Spearman r=–0,71, p<0,01), vrijednosti LDL i non-HDL kolesterola nisu pokazale korelaciju s njome. Ukupno 13 bolesnika bilo je starije od 70 godina. *Zaključak:* Hiperkolesterolemija u primarnoj prevenciji kao jedan od neovisnih rizičnih čimbenika za razvoj kardiovaskularnih bolesti i dalje je vrlo podcijenjen problem. Usprkos čvrstim dokazima te visokim vrijednostima kolesterola u serumu, sumnjičavost liječnika u učinkovitost statinske terapije i slaba suradljivost bolesnika dovode do razočaravajućih rezultata u korištenju hipolipemičkih lijekova u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti.

Descriptors
HYDROXYMETHYLGLUTARYL-COA REDUCTASE INHIBITORS – therapeutic use;
CARDIOVASCULAR DISEASES – prevention and control;
HYPERCHOLESTEROLEMIA – druh therapy;
CHOLESTEROL, LDL – blood;
PRIMARY HEALTH CARE

SUMMARY. *Aim:* Apart from underdiagnosed familial hypercholesterolemia, idiopathic hypercholesterolemia in Croatian population is one of the most common and ignored problems in everyday clinical practice. This study aimed to present the situation of statin use in primary prevention in the average Croatian primary care unit, and to reveal the main reasons why patients do not take statins in primary cardiovascular prevention. *Materials & Methods:* We analyzed lab test results (LDL cholesterol and non-HDL cholesterol, triglyceride, and creatinine levels in serum) of 1608 patients in one primary care unit from the Health Center Zagreb – West during June 2019. If a patient took statin therapy his LDL cholesterol was calculated by multiplying with the corresponding correction factor. We included all patients whose LDL cholesterol , corrected or measured, exceeded 5mmol/L. Kidney function was calculated by the CKD-EPI formula. All patients with any liver and kidney disease were excluded, as well as uncontrolled diabetic patients. Patients with previous myocardial infarction and/or cerebrovascular insult were also excluded. *Results:* Out of 1608 patients, 40 (26 female, 14 male, total 2.5%) presented with LDL-cholesterol above 5 mmol/L (max. 10.2 mmol/L). There were no gender differences. Thirty-eight patients (95%) were hypertensive, and eight (20%) had controlled diabetes mellitus type 2. Despite LDL cholesterol levels, only ten patients had prescribed statin therapy (25%). The levels of non-HDL cholesterol in these patients showed a range from 5.3 to 12.1 mmol/L. In 13 patients we found evidence of mixed hyperlipidemia. The age of patients varied from 52 to 89 years. Kidney function deteriorated with aging (Spearman r=–0.71, p<0.01), but LDL cholesterol and non-HDL cholesterol values didn't depend on those changes. Thirteen analyzed patients were over 70 years old. *Conclusion:* In primary prevention hypercholesterolemia, as one of the independent risk factors for cardiovascular disease development, is still an underestimated problem. Despite the obvious evidence and very high serum cholesterol levels, doctors' disbelief in statin efficacy and patients' low compliance lead to disappointing results in prescribing lipid-lowering drugs in primary prevention.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Juraj Jug, dr. med.,
https://orcid.org/0000-0002-3189-1518
Dom zdravlja Zagreb – Zapad,
Prilaz baruna Filipovića 11, 10000 Zagreb;
e-pošta: juraj2304@gmail.com

Primljeno 7. siječnja 2020.,
prihvaćeno 2. studenoga 2020.

Od 1987. godine, kada je lovastatin postao prvi odobreni statin za komercijalnu upotrebu, brojne dvostruko slijepe prospektivne randomizirane kliničke studije dokazale su benefit od uzimanja statina[1]. Do 1989. polusintetski potentniji pravastatin i simvastatin zamijenili su lovastatin. Danas znamo da je upotreba atorvastatina i rosuvastatina povezana s najvećim sniženjem kardiovaskularnog (KV) rizika i mortaliteta[2,3]. U mnogim studijama postoje dokazi da je rosuvastatin u dozi od 10 mg potentniji u sniženju LDL-k kolesterola u serumu nego atorvastatin od 20 mg. Značajno poboljšanje cijeloga aterogenog lipidnog profila, posebno porast HDL-k kolesterola, čime se smanjuje i KV rizik, vidiljivo je uz svakodnevnu primjenu statina[4,5]. Također, postoje dokazi da statini stabiliziraju i smanjuju postojeće aterogene plakove arterija[6]. U prospektivnoj studiji Jupiter bez velikog rizika za razvoj dijabetesa, rosuvastatin u dozi od 20 mg povezan je sa smanjenjem ukupnog KV mortaliteta od 22% bez povećanja rizika za razvoj dijabetesa[7].

Fiziološka funkcija kolesterola u tijelu jest održavanje cjelovitosti i fluidnosti staničnih membrana te sinteza steroidnih hormona, žučnih kiselina i vitamina D. Za sve ove uloge potrebna je vrlo mala količina kolesterola u krvnoj plazmi. Budući da je kolesterol netopljiv u vodenom mediju, prijenos u krvnom serumu obavlja se pomoću lipoproteina koji ga prenose krvlju između tankog crijeva, jetre i masnog tkiva. Koncentracija LDL receptora na membrani hepatocita može se povećati pomoću tzv. „up" regulacije uslijed povećane koncentracije hilomikrona te čestica LDL u serumu kako bi se kolesterol uklonio iz cirkulacije[8]. Kada je prijenos kolesterola iz lipoproteina u jetru smanjen ili onemogućen zbog poremećaja u samom LDL receptoru, fiziološka hepatička sinteza kolesterola raste[9]. Potonje se događa u obiteljskoj hiperkolesterolemiji, autosomno dominantnom poremećaju jetrenog LDL receptora pretpostavljene prevalencije 1:250 u općoj populaciji[10]. Nažalost, većina ovakvih bolesnika prepozna se tek nakon preboljelog KV incidenta poput srčanog ili moždanog udara, dok ostali bolesnici ostaju zauvijek neprepoznati[10].

Statini su inhibitori hidroksimetilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktaze, enzima nužnog za *de-novo* sintezu kolesterola u jetri. Također, statini mogu potaknuti ekspresiju hepatičkih LDL receptora na membranama hepatocita[11]. Stvarne nuspojave statina viđaju se rijetko. Usporedbom 34 kontrolirana randomizirana ispitivanja, rizik za razvoj dijabetesa vrlo je mali (OR 1,09). Nadalje, prolazan netoksičan porast vrijednosti jetrenih transaminaza viđa se češće (OR 1,30), kao i porast serumske kreatin kinaze (OR 1,09), no razlike u pojavnosti rabdomiolize između placeba i ispitivanih statina nije bilo[12]. Benigne, o dozi neovisne miopatije najčešća su klinički prijavljena nuspojava. Promjena vrste statina često uspješno riješi ovaj problem.

Mnoga istraživanja podupiru uporabu statina u primarnoj prevenciji baziranu na postojećem individualnom KV riziku[13]. Prema klauzuli Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO), samo bolesnici mlađi od 70 godina s vrijednostima ukupnog kolesterola iznad 7 mmol/L nakon tri mjeseca stroge dijete imaju pravo na statinsku terapiju u primarnoj prevenciji. Iznimku čine dijabetičari čije vrijednosti trebaju biti iznad 5 mmol/L. Ova klauzula ne uzima u obzir KV rizik, prilikom čega brojni visokorizični bolesnici ostaju bez prava na statinsku terapiju bez doplate. Ipak, mnogi bolesnici koji zadovoljavaju ove kriterije odbijaju uporabu statina. Cilj ove studije bio je pokazati stvarno stanje uporabe statinske terapije u praksi primarne zdravstvene zaštite i istražiti prave razloge zašto mnogi pacijenti odbijaju uporabu statina u primarnoj KV prevenciji.

Metode

Ukupno 1608 laboratorijskih nalaza bolesnika uključeno je u ovo presječno istraživanje učinjeno u ordinaciji primarne zdravstvene zaštite Doma zdravlja Zagreb – Zapad tijekom lipnja 2019. godine. Bolesnici koji zadovoljavaju zadane kriterije uključeni su u studiju pomoću tražilice kartona pacijenata u sustavu *Medicus.net* prema kojoj je vijednost ukupnog kolesterola višu od 7 mmol/L imalo ukupno 132 bolesnika. Ovaj uvjet zadovoljavalo je 89 bolesnika na statinskoj terapiji kada se laboratorijski izmjerena vrijednost ukupnog kolesterola množila s odgovarajućim korekcijskim faktorom za dozu i vrstu propisanog statina. Svi bolesnici s anamnezom infarkta miokarda, moždanog udara, periferne arterijske bolesti, nereguliranog dijabetesa melitusa s komplikacijama ili bez komplikacija, jetrenom bolešću i/ili kroničnom bubrežnom bolešću (4. ili 5. CKD stadija) isključeni su iz istraživanja. Kako bismo predstavili ozbiljnost stanja, u konačnici su u studiju uključeni samo bolesnici s izvornim ili korigiranim vrijednostima LDL kolesterola većim od 5 mmol/L. Korigirana vrijednost računala se u bolesnika na hipolipemičkoj terapiji prema odgovarajućem faktoru korekcije za vrstu i dozu propisanog statina. Budući da se male aterogene čestice ne mogu precizno mjeriti, vrijednost non-HDL kolesterola korištena je kao aproksimacija koncentracije istih.

Bubrežna funkcija izračunata je pomoću CKD-EPI formule. Primarna prevencija u ovom radu definirana je kao skup intervencija u cilju sprječavanja razvoja određene kardiovaskularne bolesti.

Za ispitivanje razloga zbog kojeg bolesnici ne koriste statinsku terapiju korišteno je samo jedno pitanje s četiri moguća odgovora. Bolesnici su mogli odabrati samo jedan odgovor. Na pitanje su odgovarali samo

pacijenti koji su zadovoljili kriterije za primarnu prevenciju, a u terapiji nisu imali statin. Pitanje je glasilo: „Koji je vaš glavni razlog zbog kojeg ne uzimate statine?". Mogući odgovori su: „a) Nisam znao/la da mi je potreban; b) Liječnik mi je rekao da mi statin nije potreban; c) Mislim da su statini otrovni; d) Imao/la sam nuspojavu prilikom upotrebe statina".

Svi laboratorijski nalazi bili su iz istog laboratorija Doma zdravlja na lokaciji Prilaz baruna Filipovića 11, Zagreb. Mjerene su vrijednosti rutinskih laboratorijskih parametara kao što su koncentracija mokraćne kiseline, kompletna krvna slika, lipidogram te serumski kreatinin. Za izračun korelacije bubrežne funkcije i vrijednosti kolesterola korišten je neparametrijski Spearmanov test. P vrijednost ispod 0,05 smatrala se statističkim značajnom. Statistika je napravljena pomoću programa *Statistica v.10*.

Rezultati

Od ukupno 1608 pacijenata ordinacije, njih 40 (26 ženskih i 14 muških, ukupno 2,5% svih pacijenata ordinacije) uključeno je u studiju (tablica 1.). Minimalne uključive vrijednosti LDL kolesterola bile su 5 mmol/L, dok je najviša zabilježena iznosila 10,2 mmol/L. Medijan starosti svih bolesnika bio je 65 godina (minimum 47, maksimum 89 godina). Razlike među spolovima nisu pronađene. Također, vrijednosti ukupnog kolesterola i lipoproteina nisu korelirale sa starenjem (ukupni kolesterol: r=–0.02, p=NS; LDL: r=–0.12; p=NS; HDL: r=0.14; p=NS). Gotovo svi bolesnici bili su hipertoničari (38 od 40, 95%), a 8 (20%) je bolovalo od dobro reguliranog dijabetesa melitusa tipa 2. Hiperuricemija, kao čest pratitelj hiperlipidemiji, pronađena je u 13 bolesnika (42,5%).

Serumska koncentracija mokraćne kiseline pokazala je značajnu pozitivnu korelaciju s vrijednostima LDL kolesterola (r=0,28, p<0,05) te negativnu uz vrijednosti HDL kolesterola (r=–0,57, p<0,01). Također, slična korelacija je pronađena i između ukupnog broja leukocita i LDL čestica (0,37, p<0,01) te HDL čestica (r=–0,41, p<0,01). Unatoč visokim vrijednostima LDL kolesterola, samo 10 bolesnika je imalo propisanu statinsku terapiju (25%) od kojih je najpropisivaniji bio rosuvastatin (5 pacijenata). Vrijednosti non-HDL kolesterola u ovih bolesnika varirale su između 5,3 i 12,1 mmol/L. Povišene vrijednosti triglicerida pronađene su u 13 bolesnika (32,5%). Bubrežna funkcija padala je sa starenjem (r=–0,71, p<0,01), no vrijednosti LDL i non-HDL kolesterola nisu pokazale statistički značajnu korelaciju s ovim promjenama bubrežne funkcije. U konačnici, 13 bolesnika bilo je starije od 70 godina, a samo 2 su bila na statinskoj terapiji.

Svih 30 bolesnika bez statinske terapije pristalo je odgovoriti na postavljeno pitanje. Rezultati odgovora na pitanje prikazani su u tablici 2.

Tablica 1. Broj bolesnika u studiji ovisno o uključnim kriterijima

Table 1. Number of patients when certain criteria are applied

Uključni kriterij / Inclusion criteria		Broj pacijenata (N) / Number of patients (N)	Udio pacijenata / Ratio (%)
Svi pacijenti ambulante / All patients		1608	100,00
Ukupni kolesterol iznad 7 mmol/L / Total cholesterol above 7 mmol/L	Izmjereni / Measured	132	8,21
	Izračunati / Calculated	89	5,53
LDL kolesterol iznad 5 mmol/L (primarna prevencija) / LDL cholesterol above 5 mmol/L (primary prevention)		40	2,49
Imaju statin u primarnoj prevenciji / Have statin therapy (primary prevention)	Rosuvastatin	5	
	Atorvastatin	4	
	Simvastatin	1	

Tablica 2. Odgovori bolesnika na postavljeno pitanje: „Koji je vaš glavni razlog zbog kojeg ne uzimate statine?". Ukupni broj odgovora je 30.

Table 2. Patient's answers to the asked question "What is your main reason for not taking statins?" The total number of answers is 30.

Odgovor / Answer	Broj odgovora / Number of answers	Udio / Ratio
a) Nisam znao/la da mi je potreban / I didn't know I should	16	53,33%
b) Liječnik mi je rekao da mi statin nije potreban / My doctor said I did not need them	4	13,33%
c) Mislim da su statini otrovni / I think statins are toxic	9	30,00%
d) Imao/la sam nuspojave prilikom upotrebe statina / I had adverse effect(s)	1	3,33%

Rasprava

Sve brojniji dokazi o učinkovitosti statina u KV prevenciji s vrlo rijetkim nuspojavama koje premašuju benefit te sve nižom tržišnom cijenom trebali bi biti glavni razlozi za razmatranje uvođenja statinske terapije u srednje do visokorizičnih KV bolesnika[7,14]. Stvarnu učinkovitost statina na sniženje KV rizika u primarnoj prevenciji možemo ostvariti samo uz propisnu upotrebu statinske terapije[7]. Međutim, iako je cijena statinske terapije posljednjih godina značajno

pala, a dokaza o učinkovitosti statina ima sve više, HZZO i dalje inzistira na vrlo strogoj klauzuli prilikom njihovog propisivanja za primarnu prevenciju KV događaja. Ukidanjem ove klauzule daleko veći udio pacijenata ostvario bi pravo na statinsku terapiju bez doplate, čime bi povećali suradljivost te snizili rizik od nastanka kardiovaskularnih komplikacija u visokorizičkih bolesnika. Takav potez bi u konačnici doveo do nižih troškova liječenja posljedica ovih bolesti te povećanja kvalitete života takvih bolesnika.

Vrijednosti kolesterola i serumskih lipoproteina u našoj studiji nisu značajno korelirale s dobi, kao niti s bubrežnom funkcijom, što se može objasniti kontinuiranom podjednakom hepatičkom sintezom i razgradnjom kolesterola. Hiperlipidemija je vrlo čest pratitelj hipertoničara i dijabetičara, iako je glavni kauzalni razlog za to i dalje nepoznat[15]. Različiti antihipertenzivi, kao što su beta-blokatori, diuretici petlje te tijazidi, pokazali su negativan učinak na serumske vrijednosti LDL kolesterola (porast od 5–10%), dok je samo moksonidin pokazao sniženje vrijednosti LDL kolesterola[16,17].

U kliničkoj praksi mnogi se bolesnici odlučuju na promjenu životnog stila u cilju sniženja vrijednosti serumskog kolesterola. Strah od nuspojava i lijekova uopće značajno smanjuje suradljivost prilikom korištenja lijekova, osobito statina[11]. Ovisno o vrsti tjelovježbe i dijete, zabilježen je pad vrijednosti LDL kolesterola između 9 i 35% u razdoblju od 3–6 mjeseci od početka promjene životnog stila bez statinske terapije[18]. Unatoč tomu, na ovaj način bolesnici s vrlo visokim vrijednostima LDL kolesterola nikada ne dosegnu preporučene vrijednosti LDL kolesterola za umjereno rizične KV pacijente od 2,6 mmol/L. Budući da sami po sebi zbog osnovne bolesti imaju viši rizik od nastanka KV komplikacija, u dijabetičara je ta vrijednost spuštena na 1,8 mmol/L[19].

Naša studija prikazuje razočaravajuće rezultate u propisivanju statinske terapije u primarnoj prevenciji u prosječnoj ordinaciji primarne zdravstvene zaštite. Samo 25% pacijenata s ekstremno visokim vrijednostima LDL kolesterola imalo je propisan statin, no u vrlo niskim dozama (npr. atorvastatin 10 mg ili rosuvastatin 5 mg), čime većinom nisu postizali ciljne vrijednosti. Analiza glavnih razloga nekorištenja statinske terapije također je pokazala da većina bolesnika ne uzima statinsku terapiju zato što nisu dobili informaciju da im je ta terapija uopće potrebna, kao i zato što misle da su statini otrovni. Nažalost, unatoč svim dokazima, brojni specijalisti pa tako i liječnici opće medicine i dalje preispituju učinkovitost statinske terapije. Utjecaj medija kao i pojedine interesne skupine također zauzimaju vrlo važno mjesto u odbijanju statinske terapije. Uz to, loša komunikacija između liječnika i pacijenta te struke u medijima ostavlja pacijente dezinformiranima ili u neznanju, što je vrlo opasno jer se na taj način smanjuje kredibilitet medicine kao struke. Bolesnici vrlo često prenose informacije među sobom te razviju određenu percepciju vezanu uz svaki pojedini lijek. Mnoge studije pokazuju da bolesnici žude za informacijama o lijekovima koje uzimaju[19]. Posljedično svemu, ukoliko bolesnik kronično uzima više od jednog lijeka, statini će vrlo vjerojatno biti prvi koje će izbaciti iz kronične upotrebe[11,20].

S druge strane, mnoge liječnike zabrinjava mogući rizik od razvoja dijabetesa prilikom uporabe statina iako je on vrlo nizak (OR 1,09) te vrlo rijetka hepatotoksičnost gdje rizik nije dokazan[7,12,21]. Benefiti upotrebe statina u KV prevenciji daleko premašuju sve strahove i moguće nuspojave[22]. U studiji provedenoj na američkim vojnim veteranima starijim od 75 godina Orkabyja i suradnika[23] statini su doveli do značajnog smanjenja kardiovaskularnog mortaliteta u primarnoj prevenciji. Ova studija prikazuje suprotne rezultate uvriježenom mišljenju te klauzuli HZZO-a, prema kojima je statinska terapija u primarnoj prevenciji u osoba starijih od 70 godina besmislena.

Svo medicinsko osoblje trebalo bi uložiti više truda u edukaciju pacijenata o zdravim načinima života, čimbenicima KV rizika te, ako je potrebno, o važnosti kontinuiranog uzimanja propisanog lijeka. Također, liječnike bi trebalo poticati da prate nova istraživanja i smjernice vezane uz prevenciju, a nužno je i već spomenuto usklađivanje klauzule HZZO-a s trenutnim smjernicama za propisivanje statina u primarnoj prevenciji.

Zaključak

Hiperkolesterolemija, kao neovisni rizični čimbenik za razvoj KV bolesti, i dalje predstavlja vrlo podcijenjen problem u medicini. Usprkos brojnim dokazima i nalazima vrlo visokih vrijednosti serumskog kolesterola, sumnja liječnika i nesuradljivost bolesnika uzrokuju pojavu vrlo razočaravajućih rezultata u propisivanju i korištenju statina u primarnoj KV prevenciji. Trajnom i kvalitetnijom edukacijom svih zdravstvenih djelatnika, poticanjem kritičkog mišljenja te predstavljanjem pravih i valjanih dokaza o učinkovitosti statinske terapije moguće je smanjiti troškove u zdravstvenom sustavu, poboljšati kvalitetu života bolesnika te u konačnici nekome spasiti život.

LITERATURA

1. *Endo A.* A historical perspective on the discovery of statins. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci 2010;86(5):484–93. doi: 10.2183/pjab.86.484
2. *Steinberg D.* Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part V: the discovery of the statins and the end of the controversy. J Lipid Res 2006;47(7):1339–51.

3. *Packard CJ.* Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I i sur. N Engl J Med 1995;333(20):1301–7.
4. *Clearfield MB, Amerena J, Bassand J i sur.* Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin 10 mg and atorvastatin 20 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia – Prospective study to evaluate the Use of Low doses of the Statins Atorvastatin and Rosuvastatin (PULSAR). Trials 2006;7:35. doi: 10.1186/1745-6215-7-35
5. *Schuster H, Fox JC: Investigating cardiovascular risk reduction – the Rosuvastatin GALAXY Programme™.* Expert Opin Pharmacother 2004;5:1187–1200.
6. *Bittencourt MS, Cerci RJ.* Statin effects on atherosclerotic plaques: regression or healing?. BMC Med 2015;13:260. doi: 10.1186/s12916-015-0499-9
7. *Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ.* Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention. Lancet 2012;380(9841):565–71. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61190-8
8. *Cohen DE.* Balancing cholesterol synthesis and absorption in the gastrointestinal tract. J Clin Lipidol 2008;2(2):S1–S3. doi: 10.1016/j.jacl.2008.01.004
9. *Turley SD, Dietschy JM.* The intestinal absorption of biliary and dietary cholesterol as a drug target for lowering the plasma cholesterol level. Prev Cardiol 2003;6(1):29–33,64.
10. *Mytilinaiou M, Kyrou I, Khan M, Grammatopoulos DK, Randeva HS.* Familial hypercholesterolemia: New Horizons for Diagnosis and Effective Management. Front Pharmacol 2018;9:707. doi: 10.3389/fphar.2018.00707
11. *Harrison TN, Derose SF, Cheetham TC i sur.* Primary nonadherence to statin therapy: patients' perceptions. Am J Manag Care 2013;19(4):e133–e139.
12. *Mills EJ, Wu P, Chong G i sur.* Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170 255 patients from 76 randomized trials, Quart J Med, 2011;104(2):109–24. https://doi.org/10.1093/qjmed/hcq165
13. *Reiner Z.* Statins in the primary prevention of cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol 2013;10:453–64.
14. *Lazar LD, Pletcher MJ, Coxson PG, Bibbsins-Domingo K, Goldman L.* Cost-effectiveness of statin therapy for primary prevention in a low-cost statin era. Circulation 2011;124: 146–53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.986349
15. *Sesso HD, Buring JE, Chown MJ i sur.* A prospective study of plasma lipid levels and hypertension in women. Arch Intern Med 2005;165(20):2420–7. doi: 10.1001/archinte.165.20.2420
16. *Lumb PJ, McMahon Z, Wierzbicki AS.* Effect of moxonidine on lipid subfractions in patients with hypertension. Int J Clin Pract 2004;58(5):465–8. doi: 10.1111/j.1368-5031.2004.00158.x
17. *Herink M, Ito MK.* Medication induced changes in lipid and lipoproteins. U: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A i sur., ur. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326739/. Pristupljeno 10. 5. 2018.
18. *Kelly RB.* Diet and exercise in the management of hyperlipidemia. Am Fam Phys 2010;81(9):1097–1102.
19. *Ciccarelli G, D'Elia S, De Paulis M, Golino P, Cimmino G.* Lipid Target in Very High-Risk Cardiovascular Patients: Lesson from PCSK9 Monoclonal Antibodies. Diseases 2018;6(1):22. doi:10.3390/diseases6010022
20. *Fung V, Sinclair F, Wang H, Dailey D, Hsu J, Shaber R.* Patients' perspectives on nonadherence to statin therapy: a focus-group study. Perm J 2010;14(1):4–10. doi: 10.7812/tpp/09-090
21. *Rzouq FS, Volk ML, Hatoum HH, Talluri SK, Mummadi RR, Sood GK.* Hepatotoxicity fears contribute to underutilization of statin medications by primary care physicians. Am J Med Sci 2010;340(2):89–93. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181e15da8
22. *Maji D, Shaikh S, Solanki D, Gaurav K.* Safety of statins. Indian J Endocrinol Metab 2013;17(4):636–46. doi: 10.4103/2230-8210.113754
23. *Orkaby AR, Driver JA, Ho YL i sur.* Association of Statin Use With All-Cause and Cardiovascular Mortality in US Veterans 75 Years and Older. JAMA 2020;324(1):68–78. doi: 10.1001/jama.2020.7848

Liječ Vjesn 2021;143:95–97
https://doi.org/10.26800/LV-143-3-4-3

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Gigantski, brzorastući lipom Retziusovog prostora

Giant, rapid-growing lipoma of Retzius space

Goran Augustin[1,2]✉, Lucija Brkić[2], Zlatko Marušić[3]

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

Deskriptori
LIPOM – dijagnostički slikovni prikaz, kirurgija, patologija;
TUMORI ZDJELICE – dijagnostički slikovni prikaz, kirurgija, patologija;
INTRAUTERINI ULOŠCI; POSTMENOPAUZA

SAŽETAK. U 57-godišnje, prethodno zdrave postmenopauzalne žene suprapubična tvorba otvorene etiologije viđena je tijekom redovnoga ginekološkog ultrazvučnog pregleda. U razmaku od 50 dana tri transabdominalna ultrazvuka (UZV) i kompjuterizirana tomografija (CT) pokazale su rapidan porast u masi i veličini (od 5,6 x 1,1 cm do 11 x 6 cm na UZV, 19 x 11 cm na CT). Anamnestički, bolesnica je imala trombocitopeniju (1 x 109/L) i intrauterini uložak (IUD) s hormonalnim otpuštanjem. Karcinoembrijski antigen (CEA) bio je blago povišen (4.1 IU/L). Abdominalni CT s intravenskim kontrastom opisao je inkapsuliranu masu intenziteta masnog tkiva bez jasnoga primarnog sijela. Nije bilo znakova infiltracije ili invazije okolnih organa. Diferencijalna dijagnoza uključivala je lipom i *low-grade* liposarkom. Nakon eksplorativne laparotomije i kompletne ekstirpacije tumora (24 x 19 x 7 cm) iz Retziusovog prostora, patohistološka dijagnoza bila je lipom s negativnim estrogenskim i progesteronskim receptorima. Postoperativni tijek bio je uredan te je nakon godinu dana magnetna rezonancija (MR) pokazala da nema recidiva.

Descriptors
LIPOMA – diagnostic imaging, pathology, surgery;
PELVIC NEOPLASMS – diagnostic imaging, pathology, surgery;
INTRAUTERINE DEVICES; POSTMENOPAUSE

SUMMARY. In the 57-year old, healthy postmenopausal female, an asymptomatic suprapubic mass was an accidental finding on a regular gynecologic ultrasound (US). In 50 days, three transabdominal US and computed tomography (CT) scans showed a rapid increase in mass size (from 5.6 x 1.1 cm to 11 x 6 cm to 12.5 x 7 cm on the US, 19 x 11 cm on CT). Previous medical history noted thrombocytopenia (1 x 109/L) and an intrauterine device (IUD) with the hormonal release. The carcinoembryonic (CEA) marker was slightly elevated (4.1 IU/L). Abdominal CT with intravenous contrast revealed encapsulated mass with the intensity of fatty tissue without discernible primary origin. No signs of infiltration and invasion of surrounding structures were found. CT differential diagnosis included lipoma and low-grade liposarcoma. After exploratory laparotomy and complete extirpation of the tumor (24 x 19 x 7 cm) from the Retzius space, the histopathology confirmed a lipoma with negative estrogen and progesterone receptors. The postoperative course was uneventful, and one year after surgery, US and magnetic resonance (MR) imaging did not show recurrence.

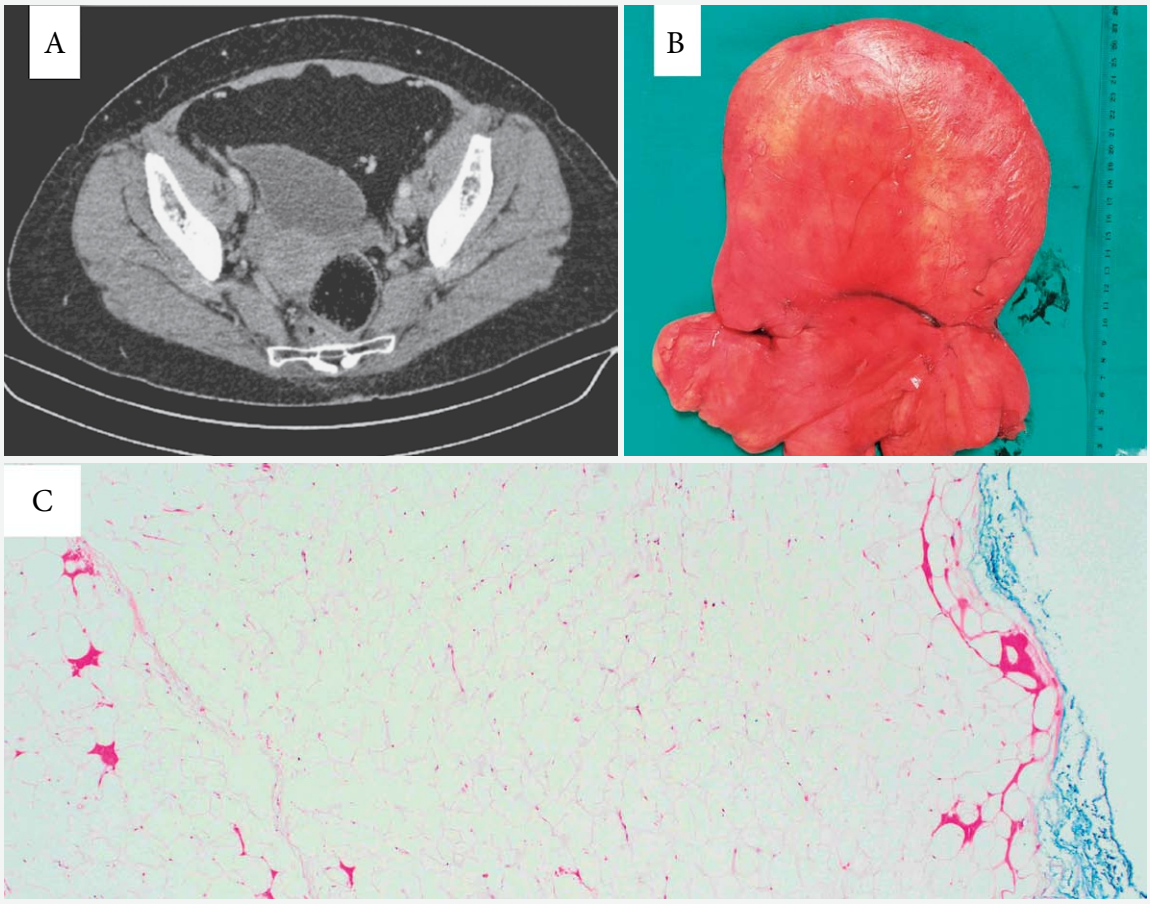
Tumori u području zdjelice uglavnom nastaju iz susjednih organskih sustava (reproduktivnog, urinarnog i gastrointestinalnog). Preperitonealne mase su rijetke.[1] Pronađeni su tumori, ciste urahusa i lipomi okruglog ligamenta.[1–3,6] Bez ograničavajuće koštane strukture, mase u Retziusovom prostoru mogu biti velike. Lipomi su benigni tumori adipocita koji obično sporo rastu i ne postižu velike dimenzije. Gigantskim lipomom smatra se veći od 10 cm ili mase veće od 1 kg[2]. Prikazujemo slučaj asimptomatskog, gigantskog, brzorastućeg lipoma Retziusovog prostora.

Prikaz slučaja

57-godišnjoj, prethodno zdravoj ženi u postmenopauzi, tijekom redovitog ginekološkog pregleda (1. veljače 2018.) dijagnosticirana je suprapubična masa na ultrazvuku (UZV). Prethodni godišnji ginekološki pregledi UZV-om bili su normalni. Masa je bila preperitonealna, dimenzija 5,6 x 1,1 cm. Obiteljska anamneza bila je negativna za tumore. U osobnoj anamnezi zabilježena je opstipacija (kupirana laksativima, uz negaciju krvi ili sluzi u stolici) i trombocitopenija (1 x 10^9/L; normalna vrijednost 158–424 x 10^9/L) otkrivena u 2012. godini. Po navodima bolesnice, tada su razine trombocita mjerene tri puta u različitim laboratorijima s istim rezultatom (1 x 10^9/L). U tom razdoblju nije bilo simptoma trombocitopenije. Daljnja obrada nije učinjena prema želji bolesnice. Imala je dva nekomplicirana vaginalna poroda, zadnji menstrualni ciklus 03/2017, a imala je intrauterini uložak (IUD) koji oslobađa levonorgestrel od 06/2012 do 02/2018. Indikacija za implantaciju IUD-a bila je bolna perimenopauza. IUD je trebao biti izvađen na pregledu kada je slučajno pronađena masa. Prije ekstrakcije, UZV je obavljen kao dio standardnoga ginekološkog pregleda. Bolesnica je pušač (20 cigareta dnevno tijekom 20 godina). Nisu zabilježeni bolovi u zdjelici ili trbuhu, gubitak tje-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. prim. dr. sc. Goran Augustin, https://orcid.org/0000-0002-0202-3324
Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 20. svibnja 2020., prihvaćeno 20. listopada 2020.



Slika 1A. CT prikaz lipomatoznog tumora u preperitonealnom prostoru
Figure 1A. CT scan of a lipomatous tumor in the preperitoneal space

Slika 1B. Lipom nakon potpune ekstirpacije
Figure 1B. Lipoma after complete extirpation

Slika 1C. Lipom građen od zrelih masnih stanica bez atipije, odijeljenih tankim vezivnim septima (HE, 40x)
Figure 1C. Lipoma consisting of mature fat cells without atypia, separated with thin fibrous septae (HE, 40x)

lesne težine, disurija, ni simptomi gastrointestinalnog ili reproduktivnog trakta. Transabdominalni UZV je 9. veljače 2018. prikazao rast mase na 11 cm. Nativni MSCT abdomena i zdjelice 15. veljače 2018. prikazao je lobuliranu ekspanzivnu masu s gustoćom masnog tkiva, koja aksijalno mjeri 19 cm, bez čvrstih dijelova, ali s nekoliko vrlo tankih vlaknastih septi i bez kalcifikacija (slika 1A.). Morfološki, moguće dijagnoze bile su lipom i liposarkom niskog stupnja. Nisu zabilježene druge patologije, uključujući reproduktivne i abdominalne organe te trbušne i zdjelične limfne čvorove. Podrijetlo mase nije bilo uočljivo. Od laboratorijskih uzoraka (kompletna i diferencijalna krvna slika, elektroliti, jetreni enzimi, serumski proteini, feritin, IgG, IgA, IgM) i tumorskih markera (CEA, AFP, CA 19-9, CA 15-3, CA 125); samo je CEA bio blago povišen (4,1 IU / L, normalna gornja razina 3,8 IU / L). Sediment mokraće i funkcija bubrega bili su uredni. Digitorektalni pregled bio je uredan. Kolonoskopija (do poprečnog debelog crijeva) bila je uredna. Ginekološkim pregledom pronađena je palpabilna masa suprapubično, a transvaginalni UZV nije zabilježio druge patologije uz masu. Na inicijalnom pregledu kirurga abdomen je bio mekan, bez defansa, s opipljivom mekom infraumbilikalnom masom koja nije fiksirana za okolne strukture. Nije bilo ingvinalne limfadenopatije. Posljednji UZV (27. veljače 2018.) zabilježio je rast mase koja nije mjerljiva ovom metodom (promjera većeg od 12,5 cm). Preoperativni laboratorij otkrio je trombocitopeniju prvog stupnja (114 x 10^9/L). Preoperativna dijagnoza bila je preperitonealni lipom ili liposarkom. Dana 19. ožujka 2018. eksplorativna donja medijana laparotomija prikazala je normalan intraperitonealni status. U Retziusovom prostoru i bilateralno u Bogrosovom prostoru pronađena je inkapsulirana, masna, žuta masa. Veličinom je dislocirala mokraćni mjehur kaudalno, protežući se u oba ingvinalna kanala, bez znakova infiltracije okolnog tkiva. Medijani umbilikalni ligament bio je uredan i nisu pronađene urahalne abnormalnosti. Nisu primijećene preponske hernije.

Nakon potpune ekstirpacije tumorska masa mjerila je 24 x 19 x 7 cm i težila 1250 g (slika 1B.). Metilensko plavilo ubrizgano je u mokraćni mjehur bez znakova ekstraluminacije. Patohistološkim pregledom dijagnosticiran je lipom – bez atipičnih stanica ili povećane mitotičke brojke (slika 1C.). Imunohistokemijsko bojenje bilo je negativno na receptore estrogena i progesterona. Postoperativni tijek bio je uredan. Mjesec dana nakon potpune ekstirpacije mase, broj trombocita se normalizirao (250 x 10^9/L). Postoperativni nalazi ANA (ENA) IIF, elektroforeza serumskih proteina, antitrombocitna antitijela, serumska antitijela za hepatitis A, B i C bili su negativni ili uredni. Tri mjeseca nakon operacije broj trombocita smanjio se na 114 x 10^9/L. MR cijelog tijela (19. siječnja 2019.) nije pokazao recidiv niti lipome na drugim mjestima. Na kontrolnim pregledima, do 18 mjeseci postoperativno, bolesnica je bez simptoma.

Rasprava

Preperitonealni lipom izuzetno je rijedak. Koliko nam je poznato, zabilježena su samo tri slična slučaja lipoma u Retziusovom prostoru. U prikazu slučaja autora Lalor i sur. masa je bila lipoleomiom dimenzija 18 x 13,5 x 2 cm, a 67-godišnja bolesnica u postmenopauzi prethodno je imala abdominalnu operaciju te je imala simptome.[1] U prikazu slučaja autora Başak i sur. pronađen je incidentalni lipom promjera 16 cm s patohistologijom fibrolipoma.[2] Njihova je bolesnica bila 56-godišnjakinja s bolovima u trbuhu, koja je podvrgnuta laparoskopskoj kolecistektomiji. Okuda u svom pismu uredniku prikazuje Retziusov tumor dimenzija 3 x 3,5 x 3,5 cm. Bolesnik je bio 60-godišnjak s prethodnom abdominalnom operacijom (subtotalna gastrektomija dvije godine prije, zbog adenokarcinoma).[3] Tumor je viđen tijekom rutinskog praćenja CT-om. CEA je bio normalan. Patohistologija je pokazala *spindle-cell* lipom. Naša se bolesnica razlikuje od spomenutih; nije imala simptome, nije imala prethodnu operaciju trbuha i bila je inače zdrava ženska osoba. U svim je spomenutim slučajevima dob bila slična, a u izvješću Lalor i sur. bolesnica je također bila u postmenopauzi.[1] CEA je bio normalan kod jednog bolesnika, dok za ostala dva slučaja nisu bili dostupni podatci[3]. Također se ne spominje jesu li bolesnice imale IUD ili drugu hormonsku terapiju. Stvarna incidencija lipoma Retziusovog prostora može biti viša, ali zbog nedostatka simptoma, posebno kod manjih dimenzija, mogu biti neprepoznati. Koliko nam je poznato, ovo je najveći zabilježen asimptomatski preperitonealni lipom. Brzi rast upućivao je na liposarkom, što srećom nije slučaj. CEA je povišen, što bi se moglo objasniti pušenjem cigareta. Ponavljani UZV nije obavljao isti liječnik, tako da je moguće odstupanje u zabilježenim dimenzijama, koje bi moglo utjecati na percipiranu brzinu rasta lipoma. IUD, koji oslobađa levonorgestrel, može uzrokovati porast masne mase kod žena s perimenopauzom; taj čimbenik je potencijalno uzrokovao brzi rast lipoma kod naše bolesnice.[4] U opsežnoj pretrazi publikacija nismo pronašli povezanost između lipoma i hormonalnog i nehormonalnog IUD-a. Da bi se isključila povezanost, učinjeno je imunohistokemijsko bojenje receptora estrogena i progesterona koje je bilo negativno. Intraoperativno, medijani umbilikalni ligament i urahus izgledali su normalno, pa ih isključujemo kao moguće podrijetlo. Lipomi okruglog ligamenta rijetka su pojava koja se obično nalazi tijekom otvorene hernioplastike.[5,6] Jasna veza između tumora i okruglih ligamenata nije viđena. Prema našem mišljenju, okrugli ligament nije podrijetlo, unatoč bilateralnim ekstenzijama u ingvinalni kanal. Trombocitopenija je dodatno pitanje. Broj trombocita bolesnice bio je, po navodima, samo 1 x 10^9/L, bez simptoma. MR cijelog tijela nije našla nikakve patološke mase, a broj trombocita je bio 99 x 10^9/L, stoga je vjerojatno da trombocitopenija i lipom nisu patofiziološki povezani.

Zaključak

Zbog nedostatka krutih ograničavajućih struktura tumori u preperitonealnom prostoru mogu doseći velike dimenzije. Lipomi, iako benigni, mogu oponašati maligne tumore brzim rastom i konzistencijom. Preperitonealni lipom treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu suprapubičnih masa, osobito u bolesnika starijih od 55 godina. Usprkos malom broju bolesnika, prethodna abdominalna operacija trebala bi se dodatno procijeniti kao potencijalni čimbenik rizika. Kompletna ekstirpacija preperitonealnog lipoma je kurativna. Zbog nedostatka simptoma, moguće je da je incidencija lipoma viša od poznate.

LITERATURA

1. *Lalor PF, Uribe A, Daum GS.* De novo growth of a large preperitoneal lipoleiomyoma of the abdominal wall. Gynecol Oncol 2005;97:719–21.
2. *Basak F, Hasbahceci M, Canbak T i sur.* An incidental giant preperitoneal fibrolipoma diagnosed during laparoscopic cholecystectomy. Turk J Surg 2018;34:143–5.
3. *Okuda H.* Spindle cell lipoma in Retzius space. Int J Urol 2009;16:218–9.
4. *Napolitano A, Zanin R, Palma F i sur.* Body composition and resting metabolic rate of perimenopausal women using continuous progestogen contraception. Eur J Contracept Reprod Health Care 2015;21:168–75.
5. *Carilli S, Alper A, Emre A.* Inguinal cord lipomas. Hernia 2004;8:252–4.
6. *Miller TJ, Paulk DG.* Round ligament lipoma mimicking acute appendicitis in a 24-week pregnant female: a case report. Hernia 2011;17:259–61.

Liječ Vjesn 2021;143:98–102
https://doi.org/10.26800/LV-143-3-4-4

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Rekonstrukcija postraničnog defekta donje usne kombinacijom dvaju klizajućih režnjeva

Reconstruction of the lateral defect of the lower lip by a combination of two advancement flaps

Marijan Kovačić[1]✉, Ivan Kovačić[2]

[1] Odjel za otorinolaringologiju, Opća bolnica Zadar, Zadar
[2] Služba za kirurgiju, Opća bolnica Zadar, Zadar

Deskriptori
KARCINOM PLOČASTIH STANICA – kirurgija;
TUMORI USANA – kirurgija, patologija;
REKONSTRUKCIJSKI KIRURŠKI ZAHVATI – metode;
KIRURŠKI REŽNJEVI; ISHOD LIJEČENJA

SAŽETAK. *Uvod:* Funkcionalni i estetski rezultat rekonstrukcije donje usne nakon uklanjanja tumora ovisi o pravilnom izboru operacijske tehnike. S obzirom na činjenicu da je njihov broj velik, izbor nije lak. *Bolesnici i metoda:* U ovom radu autori su uključili 5 bolesnika kojima su izvršili rekonstrukciju defekta donje usne s kombinacijom dvaju režnjeva, elastičnim vermilion režnjem i otočnim V-Y mentalnim klizajućim režnjem. Svi bolesnici su imali planocelularni karcinom postraničnog dijela donje usne ≥ 2 cm (T2). Primijenjen je vermilion elastični režanj po Goldsteinu i otočni V-Y klizajući režanj mentalne regije koji su uveli u kiruršku praksu Bayamicli i sur. Spajanjem ovih dvaju neurovaskularnih režnjeva postignut je kvalitetan nadomjestak donje usne, njena voluminoznost, dužina, visina, širina, prirodan izgled i potpuna funkcija. *Zaključak:* Ova kombinacija dvaju etabliranih režnjeva ozbiljna je alternativa drugim kirurškim tehnikama u rekonstrukciji defekta donje usne koji nije pogodan za izravnu sanaciju primarnim zatvaranjem. Kirurška tehnika formiranja režnjeva nije teška, može se izvesti pod lokalnom anestezijom i ne zahtijeva dugo kirurško vrijeme.

Descriptors
CARCINOMA, SQUAMOUS CELL – surgery;
LIP NEOPLASMS – pathology, surgery;
RECONSTRUCTIVE SURGICAL PROCEDURES – methods;
SURGICAL FLAPS; TREATMENT OUTCOME

SUMMARY. *Introduction:* The functional and esthetic result of the reconstruction of the lower lip after the removal of the tumor depends on the correct choice of surgical technique. Given the fact that their number is great, the choice is not easy. *Patients and methods:* In this study, the authors included five patients who underwent reconstruction of a lower lip defect with a combination of two lobes, an elastic vermilion lobe, and an island V-Y mental sliding lobe. All patients had squamous cell carcinoma of the lateral part of the lower lip ≥ 2cm (T2). An elastic vermilion flap popularized by Goldstein, and the well-known island V-Y advancement mental flap introduced into the surgical practice by Bayamicli et al. were used. A very good esthetic and functional result was achieved. The formed lip has an appropriate natural look, quality volume, symmetry , matching width and height. *Conclusion:* This combination of two established flaps is a serious alternative to other surgical techniques in the reconstruction of a lower lip defect that is not suitable for direct remediation, primary closure. The surgical technique of flaps formation is not difficult, can be performed under local anesthesia, and does not require long surgical time.

Usne se smatraju početnim dijelom usne šupljine i najčešće su mjesto njenoga malignog oboljenja, oko 25–30%. U 95% slučajeva radi se o planocelularnom karcinomu i to pretežno u području donje usne, kod starijih muških osoba.[1] Najpouzdaniji način liječenja ovog tipa karcinoma donje usne jest njegova cjelovita ekscizija pune debljine sa zonom zdravog tkiva od 1 cm. Ovakva široka ekscizija, kroz sve slojeve, značajno smanjuje povrat bolesti, ali ima za posljedicu defekt usne koji zahtjeva rekonstrukciju.[2] Prve rekonstrukcije se spominju u dalekoj prošlosti, u drevnim zapisima, dok suvremenije kirurške tehnike datiraju od polovine devetnaestog stoljeća. Njihovim evoluiranjem danas raspolažemo s oko 200 tehnika.[3] Sve imaju dva ista osnovna zadatka, uspostavljanje funkcije usne šupljine i postizanje što kvalitetnijeg estetskog rezultata. Rekonstruirana usna ne smije biti pod tenzijom i mora imati što prirodniji izgled. Izbor kirurške tehnike ovisi o više čimbenika. Najvažniji su: veličina i lokalizacija defekta, spol i dob bolesnika kao i naobrazba kirurga.[2,3] U ovom radu predstavljamo klinički rezultat rekonstrukcije defekta nastalog nakon operacije donje usne, kombinacijom dviju pojedinačno dobro poznatih kirurških tehnika, elastični režanj vermiliona (Goldstein) i otočni V-Y klizajući režanj mentalne regije (Bayamicli i sur).[4,5]

Bolesnici i metoda

U ovom radu uključili smo 5 bolesnika kojima smo izvršili rekonstrukciju defekta donje usne s kombinacijom dvaju režnjeva, elastičnim vermilion režnjem i

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. Marijan Kovačić, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-0860-6923
Opća bolnica Zadar, Bože Peričića 5, 23000 Zadar, e-pošta: mar.kova@yahoo.com

Primljeno 22. svibnja 2020., prihvaćeno 7. siječnja 2021.



Slika 1. Ulkusna tvorba lijeve strane donje usne i plan operacijskog zahvata

Figure1. Ulcerative formation of the left side of the lower lip and plan of surgery



Slika 2. Formirani elastični režanj vermiliona i otočni V-Y mentalni klizajući režanj lijevo

Figure 2. Formed elastic lobe of vermilion and island V-Y mental advancement flap, left

otočnim V-Y mentalnim klizajućim režnjem. Svi bolesnici bili su muškog spola i imali su planocelularni karcinom postraničnog dijela donje usne, ≥ 2 cm (Slika 1.). Nodalni status vrata klinički i ultrazvučno je bio uredan. Prosječna dobna starost je bila 65,2 godine (raspona od 59 do 79 godine). Sve operacijske zahvate izveli smo bez antimikrobne profilakse i u lokalnoj anesteziji nakon infiltracije 1% lidokaina s 1:100.000 epinephrina otopinom. Nakon resekcije tumora, s postraničnim i donjim rubom zdravog tkiva nastao je defekt pravokutnog oblika. Poslijeoperacijski defekt na lijevoj strani bio je u tri bolesnika, a desni u njih dvojice. Analizom, defekt smo podijelili u dva dijela, na defekt vermiliona i ostali tzv. „kožni" defekt, koji je zahtijevao rekonstrukciju u sva tri sloja donje usne. Prvo smo formirali režanj vermiliona, od ruba rane, incizijom uzduž njegove granice s kožom donje usne. Incizija je uključila preostali dio marginalnoga orbikularnog mišića (*pars marginalis*) s odgovarajućom sluznicom usne šupljine uz prezervaciju vaskularne strukture. Njegova dužina je ovisila o elastičnosti tkiva bolesnika i mogućnosti premoštenja defekta vermiliona, postupkom istezanja režnja. Otočni V-Y klizajući režanj mentalne regije formiran je po uputama Bayramicli i sur.[5] (Slika 2.). Spajanjem režnja vermiliona s usnom komisurom ostvarili smo kontinuitet vermilionskog prstena, a s drugim klizajućim režnjem nadomjestili smo nedostatak preostalog dijela orbikularnog mišića (*pars peripheralis*), sluznice i kože donje usne. Podizanje i spajanje V-Y režnja u sva tri sloja s okolnim tkivom i režnjem vermiliona izvršeno je bez tenzije. Histološki su obrađena sva ekscidirana tkiva. Određena je veličina isječka donje usne i dimenzije ruba zdravog tkiva. (Tablica 1.) Funkcionalnu i estetsku uspješnost rekonstrukcije ocijenili smo tijekom praćenja bolesnika (Tablica 2.). Kvalitetu oralne kompetencije i žvakanja, senzibilitet na dodir, toplo i hladno te mogućnost otvaranja usta, razumljivost govora, ocijenili smo 2 tjedna nakon operacije, a estetski izgled rekonstrukcije ≥ 6 mj. Za ocjenu estetskog rezultata poslužili smo se obrascem koji je ispunjavao liječnik koji nije izvršio operacijski zahvat. Promatrana je veličina stome. Ocijenjena je njena simetričnost, kod zatvorenih usta, izračunom omjera dužine zdrave (a) i rekonstruirane strane (b). Mjerenje je izvršeno ručno, od središnjeg dijela usne, vertikalne linije spoja gnationa, stomiona i subnazalne točke do obje komisure. Također je promatrana vidljivost ožiljka iz neposredne blizine te je ocijenjen kao slabo vidljiv ili nevidljiv (da/ne). Sveukupni opći dojam estetskog uspjeha kao i kvalitete ekspresije lica ocijenjen je kao vrlo dobar (da/ne).

Rezultati

Nakon kirurške resekcije prosječna veličina postraničnog defekta bila je 43,4% (40–50%) cijele dužine donje usne, bez narušene usne komisure. Ni u jednom slučaju nismo imali kirurške komplikacije, krvarenje, infekciju, dehiscijenciju ili nekrozu. Histološkom obradom potvrđena je dijagnoza planocelularnog karcinoma (G2) kod naših bolesnika. Kod svih veličina isječka donja usna je bila podudarna, a kirurški rubovi slobodni od tumora. U četiri bolesnika određeni su lijevi i desni rub zdravog tkiva koji je iznosio ≥ 5 mm. Oralna kompetencija je bila održana nakon samoga operacijskog zahvata, a tijekom drugog tjedna bolesnici su konzumirali hranu kao i prije operacije. Osim očuvane motorike, nije bilo niti ispada senzibiliteta za dodir u svih bolesnika. Kod jednog od njih osjet za toplo i hladno bio je nekoliko tjedana smanjen. Otvaranje usta kao i razumijevanje govora nisu bili narušeni niti u prvim poslijeoperacijskim danima. Veličina

Tablica 1. Demografske, kliničke i histološke karakteristike bolesnika i planocelularnog karcinoma donje usne
Table 1. Demographic, clinical and histological characteristics of patients and squamous cell carcinoma of the lower lip

Bolesnik Patient	Spol/dob (god.) Sex/Age (yrs)	Veličina tumora Tumor size (mm)	Veličina defekta Defect size (%)	Veličina isječka usne Removed part of lips (mm)	Histološki slobodni rubovi Histologically free edge (mm)
1	M/62	21	41	32×17×15	6/5
2	M/60	22	40	33×17×13	7/5
3	M/79	21	42	32×16×14	*
4	M/59	21	44	32×17×12	7/5
5	M/70	23	50	34×16×15	5/6

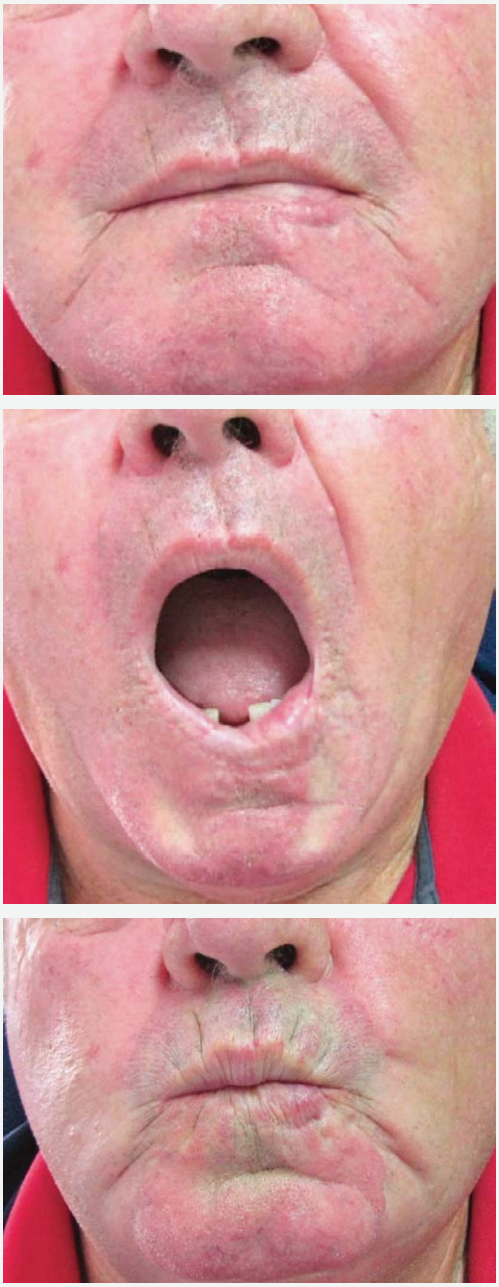
*nije određeno/not measured.

Tablica 2. Ocjena ostvarenoga funkcionalnog i estetskog rezultata
Table 2. Evaluation of the achieved functional and esthetic result

Osobina Characteristic	Bolesnici – Patients					% Omjer Ratio
	1	2	3	4	5	
Oralna kompetencija Da/Ne / Oral competence Yes/No	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	100
Senzibilitet Da/Ne / Sensibility Yes/No						
dodir/touch	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	100
hladno/cold	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Ne/No	80
toplo/warm	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Ne/No	80
Razumljivost govora / Speech intelligibility						
potpuna/complete	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	100
Ishrana/Diet						
raznovrsna/various	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	100
Otvaranje usta / Mouth opening						
vrlo dobro/very good	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	100
Kvaliteta žvakanja / Chewing quality						
vrlo dobro/very good	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	100
Veličina stome / Stoma size						
umjerena/moderate	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	100
Indeks simetričnosti* / Symmetry index	1,03	0,93	0,96	1,06	1	0,996
Vidljivost ožiljka** / Visibility of the scar						
slabo vidljiv/poorly visible	Da/Yes	Ne/No	Ne/No	Da/Yes	Ne/No	40
nevidljiv/invisible	Ne/No	Da/Yes	Da/Yes	Ne/No	Da/Yes	60
Asimetrija vermiliona / Vermilion asymmetry	Da/Yes	Ne/No	Ne/No	Da/Yes	Ne/No	40
Estetski uspjeh / Esthetic success						
vrlo dobar/very good	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	Da/Yes	100

* Indeks simeričnosti je omjer dužina od usnih kuteva do medijalne linije usne, zdravog (a) i rekonstruiranog (b) dijela.
/ Symmetry index is the ratio of the lengths from the corners of the mouth to the medial line of the lip, the healthy (a) and reconstructed part (b).
** Određen iz neposredne udaljenosti „licem u lice" / Determined from immediate "face to face" distance

usne je bila primjerena, a njena simetričnost nenarušena. Omjer dužine zdravog i rekonstruiranog dijela usne kod svih je bio gotovo podjednak s indeksom oko 1, raspona od 0,93 do 1,06 i činio je usnu homogenom cjelinom. Ožiljak je bio jedva primjetan iz neposredne blizine u tri bolesnika, a u dvojice potpuno nevidljiv. Sveukupni estetski učinak i ekspresija lica je ocijenjena vrlo dobrim, kod svih. Za vrijeme praćenja bolesnika



Slika 3. Rezultat nakon 3 godine poslije operacije: A) zatvorena usta, B) otvorena usta, C) pri zviždanju
Figure 3. Result 3 years after surgery: A) mouth closed, B) mouth open, C) during whistling

prosječnog trajanja od 36 mjeseci nije zabilježen povrat bolesti. Boja kože i vermiliona bila je postojana, a kasne strukturne komplikacije režnjeva u smislu kolapsa i kontrakture odsutne u svih bolesnika. Kod dvaju bolesnika koji su imali izraženi vermilion u centralnom dijelu zaostala je pojačana kontura kožne linije i vermiliona, što se odrazilo na manju asimetriju u području usnog kuta (Slika 3 A, B, C).

Rasprava

Najpouzdaniji način liječenja karcinoma donje usne jest njegova široka kirurška ekscizija. Prvi cilj zahvata je odstranjenje karcinoma u cijelosti, a drugi je uspostavljanje funkcije i estetski izgled novoformirane usne, koja treba sličiti što više zdravoj usni. Mora se postići adekvatna visina, debljina, primjerena veličina i simetrija usnog otvora, elastičnost kao i boja zdrave usne uz što manje izražene ožiljke.[1–5] Defekti manji od 30% dužine donje usne, nastali izrezivanjem njenog tkiva u standardnom V ili W obliku, mogu se sanirati primarnim zatvaranjem. Zbog mogućnosti lošega funkcionalnog i estetskog rezultata i ovaj način rekonstrukcije ima svoja ograničenja. Tako je poželjan samo za centralno smještene lezije, dok primarno zatvaranje u postraničnom dijelu usne, osobito u blizini usne komisure, može imati loš funkcionalni i estetski rezultat.[6] Veći defekti bez obzira na lokalizaciju nisu pogodni za izravno zatvaranje, zahtijevaju formiranje i upotrebu jednog ili više režnjeva. Najbolji rezultati rekonstrukcije usne u tim slučajevima postižu se režnjevima formiranim od njenog preostalog i okolnog tkiva. Takav princip zamjene „istog s istim" nazivamo i Gilliesov princip i treba ga iskoristiti kad god je to moguće, zbog minimalnog morbiditeta mjesta donacije te podudarnosti tkiva u teksturi i boji.[3] Osim po veličini i lokalizaciji zahvaćenog segmenta donje usne, izbor kirurške metode rekonstrukcije ovisan je i o mogućnosti što kvalitetnijeg nadomjeska vermiliona, koji zavrjeđuje posebnu pažnju zbog svojih anatomskih karakteristika i uloge u estetskom izgledu usne. Građen je od tankog sloja nekeratiniziranog epitela bez sebacealnih žlijezda i folikula dlake koji prekriva gustu mrežu kapilara iznad marginalnog dijela orbikularnog mišića. Spužvastog je izgleda i jedinstvene boje. Prominira u odnosu na gornju usnu u centralnom dijelu nešto više, a prema komisurama je manje uočljiv. Upravo zbog njegove važnosti, defekt donje usne se može podijeliti na vermilionski i nevermilionski dio. U rekonstrukciji vermiliona najčešće se upotrebljava tkivo bukalne sluznice ili sluznice jezika, ali dobiveni rezultati nisu optimalni, ni u funkcionalnom ni u estetskom smislu. U traženju što kvalitetnijeg rješenja rekonstrukcije za našeg bolesnika mi smo se odlučili za nadomjestak postraničnog defekta vermiliona formiranjem režnja od njegova preostalog dijela, zdrave strane usne. Zbog elastičnosti mišićnog tkiva, sluznice, krvnih žila i živca vermiliona premostili smo njegov defekt bez napetosti. Spajanjem s njegovim minimalnim ostatkom u području usnog kuta uspostavili smo kontinuitet marginalnog dijela orbikularnog mišića. Ovako formirani režanj popularizirao je u literaturi od strane Goldsteina koji je izvršio ovom metodom rekonstrukciju polovine defekta vermiliona.[4] Pokazao se vrlo uspješnim u kirurškom liječenju hemangioma donje i gornje usne.

Dobro je vaskulariziran i kirurški nije zahtjevan.[4,7] Preostali dio defekta nadomjestili smo dobro poznatim otočnim V-Y kompozitnim klizajućim režnjem koji je u kiruršku praksu uveden 1997. godine od strane Bayramiclija i sur.[5] Poštivali smo osnove njihove tehnike. Formirali smo režanj kojem mišićnu strukturu čini depresor usnog kuta i donje usne s kojim smo nadomjestili preostali nedostatak orbikularnog mišića i u cijelosti formirali usni mišićni prsten. Režanj smo za debljinu vermiliona manje podizali od izvorne tehnike, a time smo smanjili istezanje neurovaskularne peteljke i izbjegli mogući tranzitorni ispad senzibiliteta kože neousne. Izbjegnuta je dodatna potreba formiranja bukalnoga mukoznog režnja ili klizajućeg režnja jezika za rekonstrukciju defekta vermiliona. Njegovo formiranje također nije zahtjevno, kao slično koncipiran režanj koji su opisali Tobin i O'Daniel.[8] Izbjegnuta je identifikacija mandibularne grane ličnog živca i nije potrebno čuvanje nižih ogranaka facijalne arterije, što značajno skraćuje vrijeme operacije. Pažnja mora biti usmjerena na prezervaciju neurovaskularnog sadržaja mentalnog foramena. Primjenom ovih dvaju režnjeva, njihovim spajanjem međusobno i s okolnom strukturom po slojevima dobili smo kvalitetan nadomjestak donje usne, njenu voluminoznost, visinu, širinu i potpunu funkciju bez redukcije veličine usnog otvora i promjene oblika. Korištenjem drugih rotacijskih, transpozicijskih ili klizajućih režnjeva to se ne postiže. Režnjevima koji se formiraju od tkiva gornje usne, nazolabijalnog nabora ili obraza, npr. Eslander, Gilles, Fujimori, Nakajima, Vatanasapt, Camille Bernard, Fries i druge originalne ili modificirane kirurške tehnike imaju za posljedicu makrostomiju, značajno primjetne ožiljke ili izraženu asimetriju usnog otvora i nerijetko zahtijevaju sekundarni zahvat.[8–12] Upotreba Karapandžine tehnike u rekonstrukciji postraničnog defekta također rezultira izraženom asimetrijom komisura uz moguću mikrostomiju koja onemogućava korištenje zubne proteze. Rezultat dobiven ovom metodom nepromjenjiv je tijekom vremena i za rješavanje nastalih poteškoća zahtijeva također dodatni operacijski zahvat.[13,14] U cjelovitom estetskom smislu primjenom ove kombinacije dvaju režnjeva postignuta je, vrlo brzo, prirodnost novoformirane usne i omogućena njena mobilnost. Vermilion je jedinstven, iste boje i izgleda, a ožiljci kože su slabo vidljivi zbog njihovog vertikalnog smjera koji prati prirodni nabor kože. Jedini nedostatak je nešto širi vermilion postranično, što ostavlja dojam manje asimetrije zbog premještanja njegova šireg centralnog dijela u područje uskog kuta. U okolnostima manje izraženoga centralnog vermiliona estetski rezultat bi bio gotovo idealan. Zbog očuvanja motorne i osjetne inervacije neposredno nakon zahvata i tijekom praćenja bolesnika nije zamijećena pojava kontrakture, atrofije i promjene položaja novoformirane usne, što nije uvijek slučaj s ostalim metodama. Eslander, Gillies i njima slični režnjevi trebaju dulje vrijeme za oporavak mišićne funkcije, što odgađa povrat potpune oralne kompetencije. Proces reinervacije mišića režnja i donatorskog mjesta traje i do godine dana i nikada nije potpun.[15] Primjenom ove dvojne kombinacije režnjeva mi smo postigli rano i trajno iznimno povoljan funkcionalni i estetski rezultat. Vjerujemo da ova metoda rekonstrukcije postraničnog defekta donje usne predstavlja ozbiljnu alternativu velikom broju dobro poznatih izvornih ili modificiranih tehnika.

LITERATURA

1. *Zitsch RP, Park CW, Renner GJ, Rea JL.* Outcome analysis for lip carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg 1995;113: 589–96.
2. *Bae YC, Kim SH, Hwang SM i sur.* Treatment og squamous cell carcinoma on lower lip. J Korean Soc Plast Reconstr Surg 1998;25:278–85.
3. *MeCarn KE, Park SS.* Lip reconstruction. Facial Plast Surg Clin North Am 2005;13:301–14.
4. *Goldstein MH.* The elastic flap for lip repair Plast Reconstr Surg 1990;85:446–52.
5. *Bayramicli M, Numanoglu A, Tezel E.* The mental V-Y island advacement flap in functional lower lip reconstruction. Plast Reconstr Surg 1997;100:1682–90.
6. *Seo HJ, Bae SH, Nam SB i sur.* Lower lip reconstruction after wide excision of a malignancy with barrel-shaped excision or the webster modification of the bernard operation. Arch Plast Surg 2013;40:36–43. doi:10.5999/aps.2013.40.1.36
7. *Ohtsuka H, Nakaoka H.* Bilateral vermilion flaps for lower lip repair. Plast Reconstr Surg 1990;85:453–6.
8. *Tobin G R and O'Daniel TG.* Lip reconstruction with motor and sensory innervated composite flaps. Clin Plast Surg 1990; 17:623–32,
9. *Vatanasapt V, Chadbunchachai W, Taksaphan P, Komthong, R.* Bilateral neurovascular cheek flaps for one stage lower lip reconstruction. Br J Plast Surg 1987;40:173–5.
10. *Nakajima T, Yosimura Y, Kami T.* Reconstrucion of the lower lip with a fan-shaped flap based on the facial artery 1984; 37:52–4.
11. *Fuimura R.* "Gate flap" for the total reconstruction of the lower lip. Br J Plast. Surg 1980;33:340–5.
12. *Fries R.* Advantages of a basic concept in lip reconstruction after tumor resection. J. Maxillofac Surg 1973;1:13–8.
13. *Jabaley ME, Orcutt TW, Clement RL.* Applications of Karapandzic principle of lip reconstruction after excision of lip carcinoma. Am J Surg 1978;132:529–32.
14. *Oliveira MP, Escobar PD, Da Chunha MGL, Alvarez GS, Gazzalle A, Siqueira EJ.* Use of the vermilion myomucosal flap with or without the mentolabial skin flap for lower lip reconstraction. Rev Bras Cir Plast 2011:26;433–8.
15. *Smith JW.* The anatomical and physiologic acclimatization of tissue transplantated by the lip switch technique. Plast Reconstr Surg Transoplant Bull 1960;26:40–56.

Liječ Vjesn 2021;143:103–107
https://doi.org/10.26800/LV-143-3-4-5

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Gordon Holmesov sindrom prvi put dijagnosticiran u Hrvatskoj

Gordon Holmes syndrome – first time diagnosed in Croatia

Vesna Brinar[1,2]✉, Karin Zibar Tomšić[3], David Ozretić[4], Franko Stepčić[5]

[1] Poliklinika za neurologiju i internu Medicinu „Cortex" Zagreb
[2] Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu
[3] Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb
[4] Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb
[5] Neurology Clinic, 10231 Old Ocean City Blvd, Suite 101, Berlin, MD 21811, USA

Deskriptori
CEREBELARNA ATAKSIJA – genetika, komplikacije;
HIPOGONADIZAM – genetika, komplikacije;
AMENOREJA – etiologija;
GONADOTROPIN OSLOBAĐAJUĆI HORMON – genetika, nedostatak;
MUTACIJA; UBIKVITIN-PROTEIN LIGAZE – genetika;
UBIKVITINACIJA; SPOZNAJNI POREĆAJ – komplikacije;
MOZAK – dijagnostički slikovni prikaz, patologija;
MAGNETSKA REZONANCIJA; SINDROM

SAŽETAK. Prikazuje se 38-godišnja bolesnica koja se klinički prezentirala ataksijom, kognitivnom disfunkcijom i sekundarnom amenorejom, s izraženim hiperintenzivnim promjenama na magnetskoj rezonanciji mozga (MR). Klinički simptomi počeli su u dobi od 20 godina razvojem sekundarne amenoreje, nestabilnosti u hodu i kognitivnom disfunkcijom. Iako je ovakav skup povezanih simptoma ataksije, primarne/sekundarne amenoreje uslijed hipogonadotropnog hipogonadizma i kognitivne disfunkcije poznat kao Gordon Holmesov sindrom (GHS), takav do sada nije opisan u Hrvatskoj. Zbog navedenog, dotadašnja klinička dijagnostika u različitim neurološkim institucijama koja je bila u početku usmjerena primarno na ataksiju, kognitivni poremećaj te nalaz hiperintenzivnih promjena na MR-u mozga, zanemarujući sekundarnu amenoreju, bila je neuspješna. Analizom velike grupe autosomno-recesivnih cerebelarnih ataksija naša grupa uočila je podudarnost skupa kliničkih simptoma: cerebelarne ataksije, kognitivne disfunkcije i hipogonadotropnog hipogonadizma, uz karakterističan MR nalaz specifičnih subkortikalnih hiperintenzivnih promjena bijele tvari, talamusa i moždanog debla i cerebelarne atrofije, koji čine sindrom uzrokovan mutacijom gena ATM RNF216, Gordon Holmesov sindrom. Sekvencijska genomska analiza učinjena u Variantyx laboratoriju u SAD-u pokazala je u naše bolesnice složenu heterozigotnu mutaciju RNF216 što je potvrdilo dijagnozu GHS-a, prvi put dijagnosticiranog u Hrvatskoj.

Deskriptors
CEREBELLAR ATAXIA – complications, genetics;
HYPOGONADISM – complications, genetics;
AMENORRHEA – etiology;
GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE – deficiency, genetics;
MUTATION; UBIQUITIN-PROTEIN LIGASES – genetics;
UBIQUITINATION; COGNITIVE DYSFUNCTION – complications;
BRAIN – diagnostic imaging, pathology;
MAGNETIC RESONANCE IMAGING; SYNDROME

SUMMARY. We present a 38-year-old woman with clinical presentation of ataxia, cognitive impairment, and secondary amenorrhea with remarkable brain hyperintensities on brain magnetic resonance imaging (MRI). Clinical symptoms began at the age of 20 years with the development of secondary amenorrhea, instability, and cognitive dysfunction. Although this set of medical symptoms of ataxia, primary/secondary amenorrhea due to hypogonadotropic hypogonadism, and cognitive impairment are known as Gordon Holmes syndrome, such has not been described in Croatia so far. Because of this, the patient was unsuccessfully diagnostically investigated in various neurological institutions on different neurodegenerative diseases, primarily based on ataxia, cognitive impairment, and remarkable brain hyperintensities on brain MRI. We started to analyze a large group of possible genetically triggered autosomal-recessive degenerative ataxias, and noticed compatibility of clinical symptoms: cerebellar ataxia, cognitive impairment, and hypogonadotropic hypogonadism, along with brain MRI changes characterized with significant subcortical white matter, thalamic, and brain steam confluent patchy areas of hyperintensity and cerebellar atrophy, that constitute a syndrome caused by ATM RNF216 gene mutation, Gordon Holmes syndrome (GHS). Genetic analysis in Variantyx laboratory in the USA performing whole-exome sequencing showed compound heterozygous for RNF 216 mutation, which confirmed the diagnosis of GHS, for the first time diagnosed in Croatia.

Gordon Holmes je 1908. godine prvi put opisao i publicirao rijetku autosomno-recesivnu neurodegenerativnu bolest koja nastupa u odrasloj dobi, nazvanu Gordon Holmesov sindrom (GHS). Tipična klinička prezentacija ovog sindroma karakterizirana je ataksijom, kojoj ponekad prethodi dizartrija, hipogonadotropnim hipogonadizmom uz usporenje puberteta i slabiju razvijenost sekundarnih spolnih osobina te u početku blagim kognitivnim poremećajem s postupnim razvojem demencije.[1] GHS najčešće započinje u odrasloj dobi, no može se manifestirati od djetinjstva, pa sve do četrdesete godine života.[2–8] Gotovo stotinu godina nakon prvog opisa GHS-a napredak u genetskom testiranju omogućio je genetsku karakteristiku ovog fenotipa uzrokovanog mutacijom gena RNF216.[9,10] RNF (engl. *Really Interesting New Gene finger*) su proteini koji se nalaze u stotinama proteina s vrlo važnom ulogom u transmisiji ubikvitina prema

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. prim. dr. sc. Vesna Brinar, https://orcid.org/0000-0003-1446-2989
Poliklinika za neurologiju i internu medicinu „Cortex" Zagreb,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; e-pošta: vesna.brinar@gmail.com

Primljeno 22. srpnja 2020., prihvaćeno 19. studenoga 2020.

drugim tvarima kao i prema samim RNF proteinima. RNF216 gen dešifrira E3 ubikvitin-protein ligazu koja je uključena u autofagocitozu i celularnu homeostazu.[9–13] Brojna istraživanja bolesnika s GHS-om potvrdila su mutaciju gena RNF216.[11–13] Daljnja istraživanja identificirala su digeničku homozigotnu mutaciju u genu RNF216 i OTUD4 koji dešifriraju proteine odgovorne za regulaciju ubikvitinacije, ukazujući da se radi o poremećaju koji je odgovoran za homeostatske stanične procese i koji može uzrokovati patološke poremećaje malog mozga, hipokampalne, hipotalamičke regije mozga te hipofizno-reproduktivne funkcije, kao i oštećenja bijele tvari mozga.[9–13] Osim mutacije RNF216 i OTUD4 povezane s ubikvitinacijom, nešto recentnije nađena je i mutacija gena STUB1.[14]

Pokazalo se da izolirana ili kombinirana mutacija gena RNF216 uzrokuje tipičnu kliničku simptomatiku GHS-a, s mogućnošću razvoja i drugih neuroloških ili neneuroloških poremećaja poput poremećaja pokreta ili korioidalne distrofije (Bouchard Neuhauseova bolest, Huntington-like GHS), ali i drugih mogućih kombinacija simptoma.[15–18]

Prikaz bolesnika

Bolesnica je rođena 1982. godine, od 16. godine života razvijala je povremene migrenske atake s popratnom senzornom aurom. U dvadesetim godinama života razvila je sekundarnu amenoreju. Migrenske glavobolje tada postaju rjeđe, usprkos hormonskoj nadomjesnoj terapiji. U to vrijeme primjećuje razvoj kognitivnog poremećaja koji se pogoršavao i onemogućio joj daljnje fakultetsko obrazovanje. Nakon nekoliko godina bezuspješnog nastojanja da završi započeto obrazovanje započela je radnu aktivnost asistenta u nastavi za djecu s teškoćama u razvoju. U dobi od 34 godine počinje razvijati nejasniji govor te nestabilnost u hodu. Nakon godinu dana dolazi do daljnje postupne progresije tegoba te bolesnica započinje neurološku obradu u raznim neurološkim institucijama u Hrvatskoj, koja nije dovela do dijagnoze poremećaja. U tadašnjim dijagnostičkim istraživanjima uzrok sekundarne amenoreje nije ispitan, niti je uključen u dijagnostičko razmatranje.

Prilikom naše evaluacije utvrdili smo sljedeće značajke:

Anamneza i somatski status

- Menarhe s 15 godina, od 20. godine života sekundarna amenoreja, urednih vitalnih funkcija i somatskog statusa, prisutne uredno razvijene sekundarne spolne osobine, uredna kontrola sfinktera.

Neurološki pregled

- Oštrina vida obostrano uredna VOU 20/20. Periferno vidno polje ispitano orijentacijski (prstom), također uredno.
- Ishiara test 10/10 prikaza, obostrano uredno.
- Oftalmološki okularna koherentna tomografija, uredan nalaz.
- Bulbomotorika urednog nalaza s potpunim kretnjama bulbusa desno, lijevo te u vertikalnim kretnjama.
- Nistagmus i dvoslike nisu registrirani.
- Bez poremećaja inervacije ostalih mozgovnih živaca.
- Motorička snaga na udovima uredna 5/5, tonus muskulature uredan, održavanje udova u antigravitacijskom položaju uredno.
- Mišićni refleksi obostrano simetrični 2+. Trbušni i plantarni refleksi prisutni, simetrični.
- Testovi koordinacije prst – nos, peta – koljeno, diskretno dismetrični obostrano, izrazitije na lijevim udovima, uz naznačen intencijski tremor.
- Senzorne funkcije površinskog, dubokog i integrativnog osjeta uredne.
- Registrirana je blaža disartrija.
- U pokusu prema Rombergu nesigurnost – titubacija, u hodu i u tandem Rombergu izražena nestabilnost.

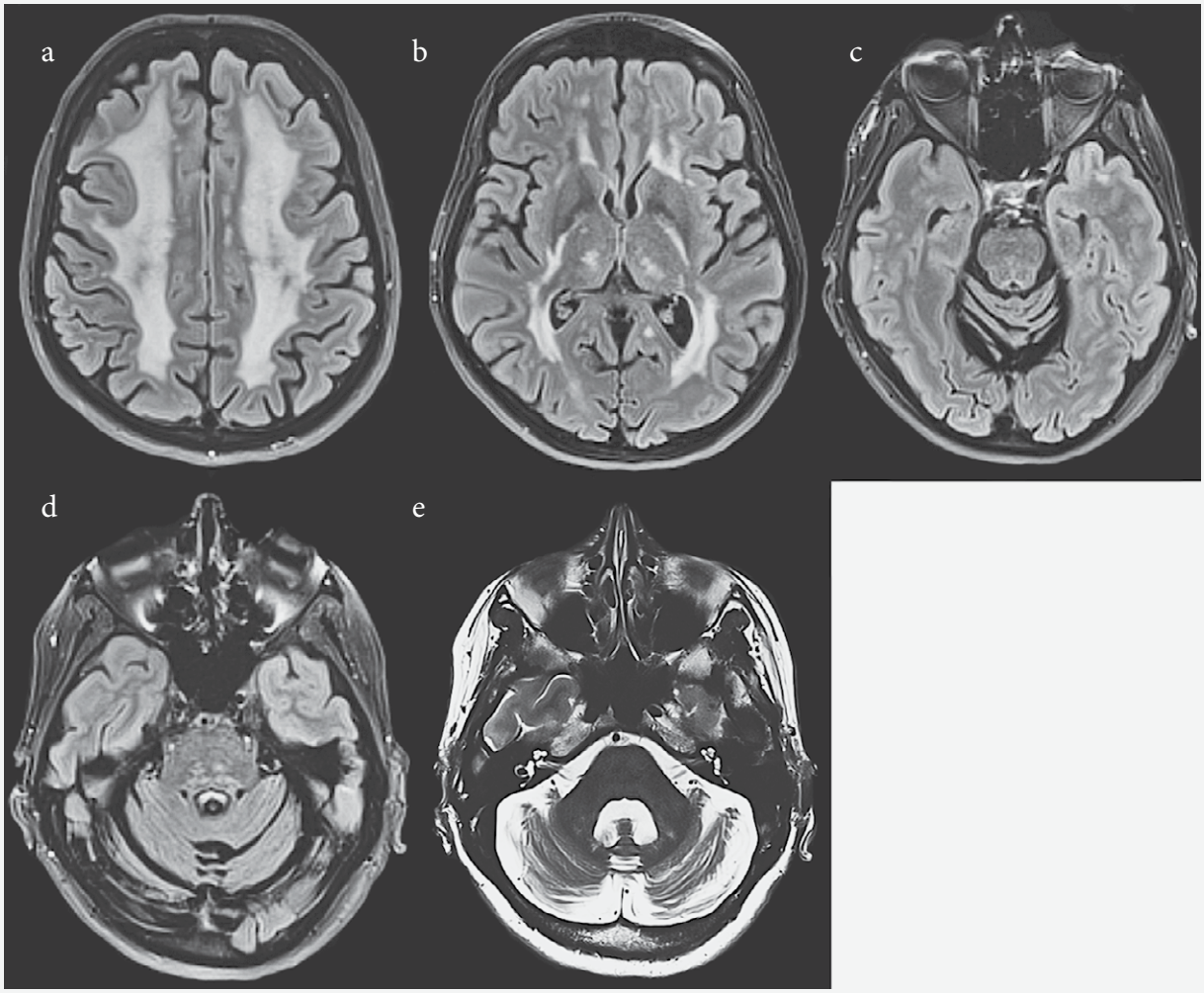
Kognitivno testiranje MoCA test

Vizuospacijalne i egzekutivne funkcije

1.	Naizmjenično povlačenje između brojka i slova		3/5
2.	Vizualno-konstrukcijske sposobnosti (crtanje kocke)		
3.	Vizualno-konstrukcijske sposobnosti (crtanje sata)		
4.	Imenovanje		3/3
5.	Pojmovi koje treba upamtiti – bez bodovanja		
6.	Pažnja		4/6
	a) Ponavljanje serije brojeva unaprijed i unatrag	2/2	
	b) Budnost	1/1	
	c) Serija oduzimanja broja 7	1/3	
7.	Govor		1/3
	Ponavljanje rečenice	1/2	
	Tečnost govora	0/1	
9.	Apstraktnost	1/2	
10.	Odgođeno sjećanje	2/5	
11.	Orijentacija	5/6	

Rezultat testa: 19/30 (normalno >25/30)

Nalaz MR mozga: konfluirajući hiperintenziteti bijele tvari čeonog i tjemenog režnja bez zahvaćanja U-vlakana. Periventrikularna bijela tvar pokazuje hiperintenzivna oštećenja s ekstenzijom u posteriorni dio kapsule interne s mrljastim hiperintenzitetima u talamusu, te supkortikalnoj tvari temporalnih režnje-



Slika 1. MR mozga: aksijalne FLAIR (a-d) i T2 (e) snimke. Konfluirajući hiperdenzitet frontalnog i parijetalnog režnja, s poštedom U-vlakna (a). Periventrikularna bijela tvar također je zahvaćena hiperintenzivnim oštećenjem s proširenjem na stražnji krak kapsule interne (b), mrljasti hipreintenziteti talamusa (b), subkortikalna bijela tvar temporalnih režnjeva (c), tegmentuma ponsa (d) i bijele tvari malog mozga (e). Cerebelarna atrofija (e).

Figure 1. Brain MRI: axial FLAIR (a-d) and T2 (e) slices. Confluent hyperintensity is seen in white matter of frontal and parietal lobes, with sparing of U-fibers (a). Periventricular white matter is also affected with extension to posterior limb of internal capsule (b), patchy hyperintensities are seen in thalami (b), subcortical white matter of temporal lobes (c), tegmentum of pons (d), and cerebellar white matter (e). Cerebellar atrophy (e).

va, tegmentuma ponsa i malog mozga. Prisutna je cerebelarna atrofija (slika 1.).

Endokrinološkom obradom utvrđen je hipogonadotropni hipogonadizam – niska koncentracija estradiola uz nisku koncentraciju gonadotropina (estradiol < 37 pmol/l, FSH 0,5 IU/L, LH 0 IU/L) koji je uzrok sekundarnoj amenoreji. Očuvana je funkcija ostalih stanica prednjeg režnja hipofize.

Rasprava

Klinički i diferencijalno-dijagnostički pristup bolesniku s izoliranom ataksijom ili ataksijom u kombinaciji s drugim neurološkim i neneurološkim simptomima ozbiljan je dijagnostički izazov. Bolesnica koju prikazujemo prezentirala se trunkalnom i apendikularnom ataksijom, dizartrijom i kognitivnom disfunkcijom koje mogu uzrokovati različiti neuropatološki poremećaji, zbog čega je inicijalno obrađivana u više neuroloških institucija. U tom diferencijalno-dijagnostičkom razmatranju nije uključena činjenica da je u dobi od 20 godina razvila sekundarnu amenoreju niti je u tom smislu provedena dijagnostička obrada. Štoviše, ukinuta je nadomjesna hormonska terapija bez objašnjenja.

Kako je sestrična bolesnice bolovala od multiple skleroze (MS), a ataksija je bila jedan od izraženih kliničkih simptoma, radna dijagnoza u početcima obrade bila je MS, te je učinjena obrada likvora i MR mozga. Likvorski nalaz bio je uredan, a nalaz MR-a svakako nije bio tipičan za MS.

Ekstenzivne hiperintenzivne promjene u MR-u uz anamnezu migrenskih glavobolja sa senzornom aurom implicirale su drugu diferencijalno-dijagnostičku mogućnost – CADASIL (cerebralna autosomno dominantna arteriopatija sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom).

CADASIL je hereditarna bolest koja se javlja u odrasloj dobi, a karakterizirana je izraženom genetskom penetracijom s razvojem malih duboko smještenih infarkta uzrokovanih okluzijom malih arterija mozga, koja se prezentira izraženom i progresivnom akumulacijom hiperintenzivnih promjena u mozgu. Klinički se manifestira motoričkim simptomima i kognitivnim poremećajem. CADASIL je izravno povezan s mutacijom gena NOTCH 3 na kromosomu 19.[19,20] Obiteljska anamneza kao i genetska analiza u bolesnice bili su negativni i dijagnoza CADASIL-a je isključena.

Sljedeća diferencijalno-dijagnostička mogućnost temeljena dominantno na neuroradiološkom nalazu bio je MELAS (sindrom mitohondrijske encefalomiopatije, laktocidoze i epizode poput moždanog udara). MELAS sindrom je najčešći maternalno nasljedni mitohondrijski poremećaj koji nastaje mutacijom gena MR-TL1 koji dešifrira mitohondrijski tRNA uzrokujući oštećenje mitohondrijskog stvaranja energije. Posljedica je disfunkcija u više organa kao i stvaranje difuznih hiperintenziteta u mozgu. Klinički se manifestira poremećajima sličnim moždanom udaru, demencijom, laktacidozom te ponavljajućim glavoboljama. Laktat i piruvat u serumu, kao i mišićna biopsija (engl. *Ralled red fibers* – RRF) bili su negativni,[21,22] te je i ova dijagnostička mogućnost odbačena.

Daljnja dijagnostička obrada nastavljena je u našoj grupi te je razmatrana mogućnost adultnog oblika Krabbeove bolesti (globoidna leukodistrofija). Krabbeova bolest karakterizirana je globoidnim nakupinama oko cerebralnih krvnih žila te u bijeloj tvari mozga.[23] U adultnom obliku klinički se manifestira sporo napredujućom ataksijom, poremećajem govora, kognitivnom disfunkcijom, ali i optičkom neuropatijom i motoričkom slabosti karaktera parapareze. U MR-u se nalaze izražene hiperintenzivne promjene bijele tvari mozga. Krabbeova bolest je nasljedna autosomno-recesivna demijelinizacijska bolest uzrokovana deficitom lizozomskog enzima galaktocerebrozidaze.[23,24] Premda su klinički simptomi i nalaz MR-a ukazivali na mogućnost adultnog oblika Krabbeove leukodistrofije dijagnoza je isključena, budući da je verificirana uredna aktivnost galaktocerebrozidaze.

Budući da je uz ataksiju i kognitivnu disfunkciju te specifičan MR nalaz s opsežnim supratentorijskim i mrljastim infratentorijskim hiperintenzivnim promjenama uz cerebelarnu atrofiju postojala i nejasna sekundarna amenoreja, zbog čega do tada nije dijagnostički obrađivana, učinjena je i endokrinološka obrada. Učinjenim pretragama utvrđen je hipogonadotropni hipogonadizam. Analizirajući veliku grupu mogućih autonomno-recesivnih cerebelarnih ataksija karakteriziranih popratnom kognitivnom disfunkcijom i amenorejom uz karakteristične hiperintenzivne promjene u MR nalazu, uočili smo podudarnost s kliničkim i MR nalazima u grupi autosomno-recesivnih ataksija koje odgovaraju sindromu uzokovanom mutacijom gena RNF216 – Gordon Holmesovom sindromu.[25–27]

MR nalaz karakterističan za Gordon Holmesov sindrom opisan je s konfluirajućim subkortikalnim talamičkim i pontinim mrljastim hiperdenzitetima te atrofičnim promjenama malog mozga, kakav je bio i MR nalaz naše bolesnice. Dosadašnja istraživanja hipogonadotropnog hipogonadizma pokazala su uzročnu povezanost s oštećenjem na hipotalamičko-hipofiznoj razini reproduktivne osovine, bez drugih oštećenja stanica prednjeg režnja hipofize. U istraživanjima se pokazalo da pulsna, repetitivna stimulacija primjenom agonista GnRH ne dovodi do povećanja FSH i LH, što upućuje na primarni hipofizni poremećaj.[4,5,6]

Klinička dijagnoza Gordon Holmesovog sindroma potvrđena je sekvencijskom genomskom metodom kojom je u bolesnice utvrđena složena hereterozigotna varijanta RNF216 gena (c.1816G>C; c.1482C>A) koja uzrokuje Gordon Holmesov sindrom (Variantyx laboratorij SAD).

Zaključak

U prezentirane bolesnice klinički simptomi cerebelarne ataksije, kognitivnog poremećaja te hipogonadotropnog hipogonadizma s posljedičnom sekundarnom amenorejom uputili su na Gordon Holmesov sindrom, koji je i potvrđen genetskom analizom. Radi se o vrlo rijetkom obliku autosomno-recesivne cerebelarne ataksije uzrokovanom mutacijom izazvanom inaktivacijom gena RNF216 koji sâm ili u kombinaciji s drugim genetskim mutacijama uzrokuje poremećaj ubikvinitinacije s posljedičnim razvojem neurodegeneracije i reproduktivne disfunkcije. Ovaj prikaz slučaja upućuje na značaj egzomskog sekvencioniranja koji uz pažljivu kliničku analizu omogućuje detekciju genetske promjene koja uzrokuje rijetku karakterističnu bolest.

LITERATURA

1. *Holmes G.* A form of familial degeneration of the cerebellum. Brain 1908;30:466–89.
2. *Volpé R, Metzler WS, Johnston MW.* Familial hypogonadotrophic eunuchoidism with cerebellar ataxia. J Clin Endocrinol Metab 1963;23:107–15.

3. *Lowenthal A, Bekaert J, Van Dessel F, van Hauwaert J.* Familial cerebellar ataxia with hypogonadism. J Neurol 1979;222:75–80.
4. *Berciano J, Amado JA, Freijanes J, Rebollo M, Vaquero A.* Familial cerebellar ataxia and hypogonadotropic hypogonadism: evidence for hypothalamic LHRH deficiency. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1982;45:747–51.
5. *Fok AC, Wong MC, Cheah JS.* Syndrome of cerebellar ataxia and hypogonadotrophic hypogonadism: evidence for pituitary gonadotrophin deficiency. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989;52:407–9.
6. *Abs R, Van Vleymen E, Parizel PM i sur.* Congenital cerebellar hypoplasia and hypogonadotropic hypogonadism. J Neurol Sci 1990;98:259–65.
7. *De Michele G, Filla A, Striano S, Rimoldi M, Campanella G.* Heterogeneous findings in four cases of cerebellar ataxia associated with hypogonadism (Holmes' type ataxia). Clin Neurol Neurosurg 1993;95:23–8.
8. *Seminara SB, Acierno JS, Abdulwahid NA, Crowley WF, Margolin DH.* Hypogonadotropic hypogonadism and cerebellar ataxia: detailed phenotypic characterization of a large, extended kindred. J Clin Endocr Metab 2002;87:1607–12.
9. *Pickart CM.* Mechanisms underlying ubiquitination. Ann Rev Bioc 2001;70:503–33.
10. *Margolin DH, Kousi M, Chan YM i sur.* Ataxia, dementia, and hypogonadotropism caused by disordered ubiquitination. N Engl J Med 2013;368:1992–2003.
11. *Xu C, Feng K, Zhao X i sur.* Regulation of autophagy by E3 ubiquitin ligase RNFL216 through BECN1ubiquitination. Autophagy 2014;10:2239–50.
12. *Alqwaifly M, Bohlega S.* Ataxia and hypogonadotropic hypogonadism with intrafamilial variability caused by RNF216 mutation. Neurol Int 2016;8(2):6444.
13. *Seenivasan R, Hermanns T, Blyszcz T, Lammers M, Praefcke G, Hofmann K.* Mechanism and chain specificity of RNF216/TRIAD3, the ubiquitin ligase mutated in Gordon Holmes syndrome. Hum Mol Gen 2019;28(17):2862–73.
14. *Shi CH, Schisler JC, Rubel CE i sur.* Ataxia and hypogonadism caused by the loss of ubiquitin ligase activity of the U box protein CHIP. Hum Mol Genet 2014;23:1013–24.
15. *Boucher BJ, Gibberd FB.* Familial ataxia, hypogonadism and retinal degeneration. Acta Neurol Scand 1969; 45:507–10.
16. *Neuhauser G, Opitz JM.* Autosomal recessive syndrome of cerebellar ataxia and hypogonadotropic hypogonadism. Clin Genet 1975;7:426–34.
17. *Ling H, Unnwongse K, Bhidayasiri R.* Complex movement disorders in a sporadic Boucher– Neuhauser syndrome: phenotypic manifestations beyond the triad. Mov Disord 2009; 24:2304–6.
18. *Santens P, Van Damme T, Steyaert W i sur.* RNF216 mutations as a novel cause of autosomal recessive Huntington-like disorder. Neurology 2015;84:1760–6.
19. *Joutel A, Tournier-Lasserve E.* Molecular basis and physiopathogenic mechanisms of CADASIL: a model of small vessel diseases of the brain. J Soc Biol 2002;196:109–15.
20. *Buffon F, Porcher R, Hernandez K i sur.* Cognitive profile in CADASIL. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:155–80.
21. *Lorenzoni PJ, Werneck LC, Kay CS, Silvado CE, Scola RH.* When should MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) be the diagnosis? Arq Neuropsiquiatr 2015;73(11):959–67.
22. *Murakami H, Ono K.* MELAS. Brain Nerve 2017;69(2):111–7.
23. *Cousyn L, Law-Ye B, Oytigorskaya N i sur.* Brain MRI features and scoring in leukodystrophy in adult onset Krabbe disease. Neurology 2019;13;93(7):647–52.
24. *Tomás J, Durães J, Lacerda L, Macário MC.* Adolescent-onset Krabbe disease with an initial diagnosis of multiple sclerosis and a novel mutation. Brit Med J Case Rep 2015;22:2015.
25. *Beaudin M, Klein CJ, Rouleau GA, Dupre N.* Systematic review of autosomal recessive ataxias and proposal for a classification. Cerebell Atax 2017;4:3.
26. *Beaudin M, Soong M, Pedroso J i sur.* The Classification of Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias: a Consensus Statement from the Society for Research on the Cerebellum and Ataxias Task Force. Cerebellum 2019;18:1098–125.
27. *Manto M, Gandini J, Feil K, Strupp M.* Cerebellar ataxias: an update. Cur Opin Neurol 2020 Feb;33(1):150–60.

Liječ Vjesn 2021;143:108–112
https://doi.org/10.26800/LV-143-3-4-6

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Traumatska protrahirana hematurija i pseudoaneurizma segmentalne arterije bubrega u 16-godišnjeg dječaka, liječena endovaskularnom embolizacijom

Traumatic prolonged hematuria and pseudoaneurysm of the renal segmental arterial branch in a 16-year-old boy treated by endovascular embolisation

Anko Antabak[1]✉, Dino Papeš[1], Krešimir Bulić[1], Ivo Sjekavica[2], Ivana Jurca[2], Dražen Perkov[2], Tomislav Luetić[1]

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

Deskriptori
HEMATURIJA – etiologija;
TUPE OZLJEDE – komplikacije; BUBREG – ozljede;
PSEUDOANEURIZMA – etiologija, liječenje;
BUBREŽNA ARTERIJA – ozljede;
TERAPIJSKA EMBOLIZACIJA – metode; DJECA

SAŽETAK. Većina ozljeda bubrega u djece liječi se neoperativno, no protrahirana krvarenja i ozljede većih krvnih žila često zahtijevaju aktivno zaustavljanje krvarenja. Traumatske pseudoaneurizme segmentalne arterije nastaju u oko 2,5% ozljeda bubrega. Manifestiraju se protrahiranim, intermitentnim ili sekundarnim hematurijama, ali mogu biti i asimptomatske. Liječenje većinom započinje praćenjem, a oko trećine djece zahtijeva aktivni kirurški ili endovaskularni postupak. Dvije su osnovne tehnike endovaskularne embolizacije zavojnicama: *„sandwich"* i *„coil packing"*, a moguća je okluzija uz pomoć stenta. Traumatska protrahirana hematurija, pseudoaneurizma segmentalne arterije bubrega i postupak liječenja rijetko su opisani, osobito u djece. U ovom radu prikazujemo dječaka s tupom ozljedom bubrega, protrahiranim krvarenjem i traumatskom pseudoaneurizmom segmentalne arterije bubrega, liječenog endovaskularnom embolizacijom u lokalnoj anesteziji i sedaciji pristupom kroz desnu femoralnu arteriju. Mikrokateterom 2,7 Fr selektivno je kateterizirana dominantna kranijalna bubrežna arterija i prikazana pseudoaneurizma sa zonom krvarenja interlobarnog ogranka segmentalne arterije. Zavojnicom 2 × 4 mm *(Interloc 18, Boston scient)* emboliziran je interlobarni ogranak segmentalne arterije s pseudoaneurizmom, bez znakova krvarenja ili značajnijeg ispada vaskularizacije parenhima bubrega na kontrolnim serijama. Endovaskularna metoda ima brojne prednosti nad klasičnom kirurgijom, no i nedostatke poput izlaganja relativno visokim dozama zračenja i kontrasta. Zadnjih godina, uporabom robota u urologiji, opisana je primjena minimalno invazivne robotske tehnike operacijskog liječenja pseudoaneurizme renalne arterije. Smanjenje broja nefrektomija i porast udjela neoperativnog liječenja i endovaskulanih zahvata danas predstavljaju trend u pristupu traumatskim ozljedama burega. KBC Zagreb ima sve specijalnosti i subspecijalnosti potrebite za kirurške i endovaksularne zahvate u djece, čime predstavlja nacionalni centar za zbrinjavanje sveobuhvatne traume bubrega u djece.

Descriptors
HEMATURIA – etiology;
WOUNDS, NONPENETRATING – complications;
KIDNEY – injuries;
ANEURYSM, FALSE – etiology, therapy;
RENAL ARTETRY – injuries;
EMBOLIZATION, THERAPEUTIC – methods; CHILD

SUMMARY. Most renal injuries in pediatric patients are treated conservatively, but prolonged hematuria and major blood vessel injuries often require active bleeding control. Traumatic pseudoaneurysms of segmental branches of the renal artery occur in 2.5% of renal injuries. They usually manifest as prolonged or intermittent secondary hematuria, but may be asymptomatic as well. Watchful waiting is the initial treatment, and around one third of patients eventually require active surgical or endovascular treatment. The two main endovascular coil embolisation methods are the "sandwich" and the "coil packing" technique, but occlusion using a stent is also possible. Traumatic prolonged hematuria caused by pseudoaneurysm of the renal segmental arterial branch, and the methods of treatment are rarely reported, especially in children. This report presents a boy in whom a blunt kidney injury lead to the formation of a pseudoaneurysm of the renal segmental arterial branch, causing prolonged hematuria. The patient was treated by endovascular embolisation through the right femoral artery, in local anesthesia and conscious sedation. A 2.7 Fr microcatheter was used to selectively enter the dominant cranial renal artery and show the pseudoaneurysm of a segmental interlobar arterial branch. A 2x4 mm coil was used to occlude the segmental interlobar arterial branch and pseudoaneurysm, with no post-procedural bleeding or significant renal segmental ischemia. Endovascular treatment offers advantages over open surgery, but has certain drawbacks as well, such as high radiation and contrast exposure. In the last few years, a minimally invasive robotic surgical procedure has been described for the treatment of intra-renal pseudoanurysm. The current worldwide trend in pediatric renal injuries treatment is the reduction in the number of nephrectomies, and a shift to non-operative and minimally invasive treatment, including endovascular procedures. University Hospital Centre Zagreb has all the specialities and capacities required for surgical and endovascular procedures in children, making it the national referral centre for pediatric renal injuries treatment.

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

Primljeno 5. listopada 2020.,
prihvaćeno 7. srpnja 2021.

Ozljede bubrega su rijetke, a s obzirom na dob češće su u djece nego u odraslih.[1] Uz teške oblike (IV. i V. stupanj, tablica 1.) često vidimo protrahiranu hematuriju, pridružene ozljede (slezena i jetra), hemodinamsku nestabilnost i vaskularne komplikacije (arteriovenska fistula, pseudoaneurizma).[2] Većina ozljeda bubrega u djece liječi se neoperativno, no protrahirana krvarenja i ozljede većih krvnih žila često zahtijevaju aktivno zaustavljanje krvarenja.[3] Traumatske pseudoaneurizme segmentalne arterije rijetke su komplikacije, a nastaju u oko 2,5% ozljeda bubrega.[4] Na inicijalnom kompjutersko-tomografskom (CT) snimanju često se ne vide pseudoaneurizme segmentalne arterije iako se već manifestiraju protrahiranim, intermitentnim ili sekundarnim hematurijama. Pseudoaneurizme ponekad mogu dugo ostati asimptomatske (dolazi do spontane okluzije trombom).[5–7] Liječenje pseudoaneurizme ovisi o statusu i lokalizaciji, a bez obzira na vrijeme od traume do dijagnoze većinom započinje konzervativnim liječenjem i praćenjem. U otprilike trećine pacijenata potrebno je aktivno kirurško ili endovaskularno liječenje.[8] Dvije su osnovne tehnike endovaskularne embolizacije zavojnicama: *„sandwich"* i *„coil packing"* tehnika (slika 1.), a moguća je okluzija uz pomoć stenta. Traumatska protrahirana hematurija, pseudoaneurizma segmentalne arterije bubrega i postupak liječenja rijetko su opisani, osobito u djece.[9–12]

U ovom radu prikazujemo dječaka s tupom ozljedom bubrega, traumatskim protrahiranim te sekundranim krvarenjem i traumatskom pseudoaneurizmom segmentalne arterije bubrega, liječenog endovaskularnom embolizacijom.

Prikaz pacijenta

Šesnaestogodišnji dječak je zadobio udarac šakom u desnu lumbalnu regiju, a dan kasnije se javio u hitnu službu te je primljen na bolničko liječenje u drugoj ustanovi radi bolova i pojave krvi u mokraći. Kod prijema su nalazi crvene krvne slike bili uredni, u urinu je bila prisutna makrohematurija, a pacijent je bio hemodinamski stabilan. Na inicijalnom i kontrolnom CT-u urotrakta (deset dana po prijemu) vidljiv je desni bubreg uredne veličine uz umjereno naznačen kanalni sustav intrarenalno. Anteriorno-posteriorni promjer pijelona bio je 14 mm. Imbibicija parenhima kontrastom bila je slabija u odnosu na lijevi bubreg, a na nekoliko mjesta u parenhimu uočavale su se hipodenzne mrljaste zone slabije imbibicije. Bubrežna arterija i ogranci bili su bez jasnih znakova traumatskih lezija. Nije bila vidljiva laceracija parenhima, subkapsularni hematom, niti zamućenje perirenalnog masnog tkiva.

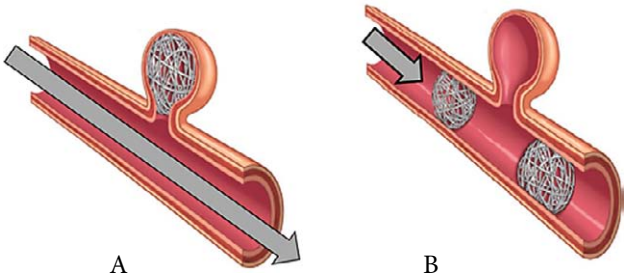
Ultrazvuk (UZV) abdomena, dan po prijemu (dva dana nakon ozljede) pokazao je u parenhimu srednje trećine desnog bubrega hiperehogeniju zonu dimenzija 21 x 32 mm i subkapsularnu hipoehogenu zonu promjera 3–4 mm. UZV abdomena je tri dana po prijemu pokazao progresiju kontuzijskog žarišta (48 x 28 mm), a peti dan po prijemu koagulum u kanalnom sustavu. Osmi dan po prijemu na UZV-u je bila vidljiva dilatacija kanalnog sustava, diskretno uvećanje bubrega i pojava koaguluma u mokraćnom mjehuru. Od desetog dana je postupno došlo do regresije veličine kontuzijskog žarišta uz pojavu brojnih hiperehogenih areala difuzno u desnom bubregu, od kojih su najveći u srednjoj trećini parenhima, dimenzija 24 – 37 mm. U lumenu mokraćnog mjehura kontinuirano su vidljivi koaguli pa je tijekom osamnaest dana bolničke skrbi provođena kontinuirana lavaža mokraćnog mjehura fiziološkom otopinom. Iz urinokulture je izoliran *Pseudomonas aeruginosa* te je ordiniran po antibiogramu ciprofloksacin 2 x 400 mg kroz 7 dana, a potom *Ninur* 2 x 50 mg. Nije bilo potrebe za transfuzijom koncentrata eritrocita. Urin se postupno razbistrio i makrohematurija je prestala te je nakon vađenja katetera osamnaesti dan otpušten kući. Po otpustu je došlo do razvoja tamponade mokraćnog mjehura (akutna retencija urina i distenzija) te je rehospitaliziran dan po otpustu, a ispiranjem mjehura je evakuirana veća količina koaguluma. Radi protrahirane hematurije, sumnje na renalnu vensku trombozu i infarkt parenhima donjeg pola bubrega pacijent je upućen u našu ustanovu.

Color doppler je pokazao uredno prohodnu renalnu venu i primjerene brzine arterijskog protoka intrarenalno uz uredan izgled spektra od 0,51 do 0,54 uz pokoji spektar povišene dijastole RI oko 0,48 (slika 2.). Urinokultura je pokazala perzistiranje mokraćne infekcije *Pseudomonasom* (sada osjetljivim samo na amikacin) te je ordinirana ciljana antibiotska terapija. CT abdomena i zdjelice nativno i multifazično postkontrastno je pokazao u parenhimu desnog bubrega (prijelaz kranijalne u srednju trećinu) formiranu pseudoaneurizmu promjera oko 5 mm (interlobarni ogranak prednje segmentalne arterije). Desni bubreg je veći od lijevog, proširenih kanalnih sustava ispunjenih hemoragiziranim sadržajem uz posttraumatske zone slabije perfuzije (slika 3.). Desni bubreg vaskularizira dvije arterije, dominantna kranijalna i kaudalna akcesorna. U ekskrecijskoj fazi snimanja nema prikaza kontrasta u kanalnom sustavu desnog bubrega. Statička scintigrafija bubrega (Tc-99m DMSA) je pokazala izrazito inhomogenu raspodjelu nakupljanja radiofarmaka i značajno blijeđi desni bubreg. U gornjem polu anterolateralno neoštro ograničeno područje oslabljenog nakupljanja radiofarmaka upućuje na kortikalni defekt. Separatna funkcija lijevog bubrega procijenjena je na 66%, a desnog na 34%. Indicirana je i u lokalnoj anesteziji i sedaciji učinjena transarterijska embolizacija desnog bubrega kroz desnu femoralnu arteriju.

Tablica 1. Klasifikacija ozljeda bubrega (prema: Moore E, Cogbill HH, Malangoni M, Jurkovich GJ, Champion HR. Scaling system for organ specific injuries. http://www.aast.org/Library/TraumaTools/InjuryScoringScales. aspx#htmlBody)

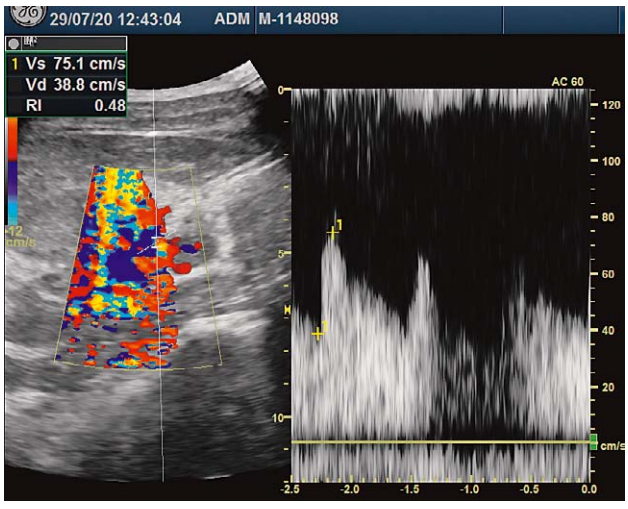
Table 1. Kidney injury scale (source: Moore E, Cogbill HH, Malangoni M, Jurkovich GJ, Champion HR. Scaling system for organ specific injuries. http://www.aast.org/Library/TraumaTools/InjuryScoringScales. aspx#htmlBody)

Stupanj/Grade	Vrsta/Type	Opis/Description
I	Kontuzija/Contusion Hematom/Hematoma	Hematurija/Microscopic or gross hematuria Subkapsularni, bez laceracije parenhima /Subcapsular, nonexpanding without parenchymal laceration
II	Hematom/Hematoma	Perirenalni, ograničen na retroperitonij /Nonexpanding perirenal hematoma confined to renalretroperitoneum
III	Laceracija/Laceration	Manja od 1 cm korteksa bez ekstravazacije urina /<1.0 cm parenchymal depth without urinary extravasation
IV	Laceracija/Laceration Vaskularna ozljeda /Vascular injury	Laceracija parenhima kroz korteks, medulu i kanalni sustav /Parenchymal laceration exteding through renal cortex, medulla, and collecting system Ozljeda glavne ili segmentalne renalne arterije ili vene s ograničenim krvarenjem /Main renal artery or vein injury with contained hemorrhage
V	Laceracija/Laceration Vaskularna ozljeda /Vascular injury	Potpuno smrskan bubreg/Completely shattered kidney Avulzija bubrežnog hilusa s potpunom devaskularizacijom, ili tromboza renalne vene /Avulsion of renal hilum which devascularizes kidney



Slika 1. Tehnike endovaskularne embolizacije zavojnicama: A/ *Coil packing* tehnika, B/ *Sandwich* tehnika.

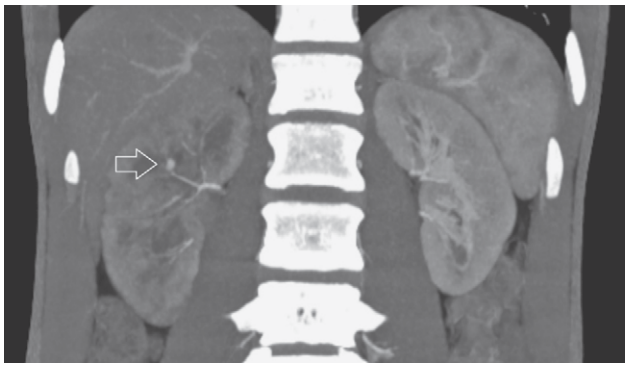
Figure 1. Techniques of endovascular coil embolisation: A/ Coil packing, B/ Sandwich.



Slika 2. *Doppler* bubrega

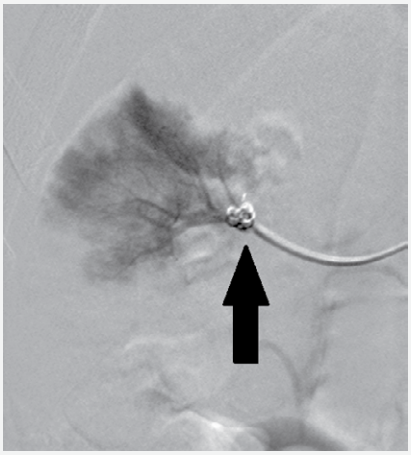
Figure 2. Renal Doppler findings

Mikrokateterom 2,7 Fr selektivno je kateterizirana dominantna kranijalna bubrežna arterija i prikazana pseudoaneurizma sa zonom krvarenja interlobarnog ogranka segmentalne arterije. Zavojnicom 2 × 4 mm (*Interloc 18, Boston scient*) emboliziran je interlobarni ogranak segmentalne arterije s pseudoaneurizmom, bez znakova krvarenja ili značajnijeg ispada vaskularizacije parenhima bubrega na kontrolnim serijama (slika 4.). U večernjim satima nakon zahvata sadržaj urinske vrećice više nije bila svježa krv, već urin boje „ispranog mesa". Nastavljena je hidracija i ispiranje mokraćnog mjehura. Kontrolni serijski UZV *color doppler* pregledi desnog bubrega pokazali su povlače-



Slika 3. MSCT abdomena, dvadeset prvi dan po ozljedi. Desni bubreg je veći, proširenog kanalnog sustava ispunjen hemoragiziranim sadržajem, slabije perfundiran, pseudoaneurizma promjera oko 5 mm.

Figure 3. Abdominal CT scan (21 days after the injury). The right kidney is larger, the collecting system is dilated and filled with bloody content. The renal perfusion is reduced and pseudoaneurysm 5 mm in diameter can be seen.



Slika 4. Supraselektivna digitalna subtrakcijska angiografija interlobarnog ogranka segmentalne arterije, a nakon embolizacije pseudoaneurizme zavojnicom dimenzije 2 x 4 mm.

Figure 4. Supraselective digital subtraction angiography of the interlobar segmental branch of the renal artery following embolisation of the pseudoaneurysm with 2 x 4 mm coil.

nje dilatacije kanalnog sustava i koaguluma u pijelonu i mokraćnom mjehuru, bolju kortikomedularnu diferencijaciju uz i dalje prisutne manje zone hiperehogenosti parenhima. Kontrolna crvena krvna slika i laboratorijski pokazatelji bubrežne funkcije bili su uredni, kontrolna urinokultura nakon vađenja urinarnog katetera sterilna, te je pacijent otpušten kući. Tri mjeseca nakon otpusta dječak je bez tegoba.

Rasprava

Zadnjih se desetljeća promijenio mehanizam nastanka, pojavnost, ali i pristup liječenju ozljeda bubrega u djece.[13] Mehanizam nastanka pseudoaneurizme arterija bubrega većinom je jatrogen (dijagnostičkim i terapijskim zahvatima na bubregu), dok su traumatske pseudoaneurizme dosta rijetke.[14] Mogu ih pratiti hematurija, bolovi u trbuhu, mučnina, povraćanje ili hemodinamski šok. U odnosu na prave aneurizme, pseudoaneurizme pokazuju veću učestalost sekundarnih promjena (uglavnom infekcija), a zbog slabosti stijenke znatno češće rupturiraju i izazivaju sekundarno krvarenje. Hematurija, bilo mikroskopski ili makroskopski vidljiva, prisutna je u oko 95% djece s ozljedom bubrega.[15] CT angiografija je metoda izbora za prikaz i procjenu morfološkog oštećenja i lokalizacije oštećenja krvnih žila.[16] Općeprihvaćen je stav kako se ozljede bubrega I.–III. stupnja kod hemodinamski stabilne djece liječe neoperativno uz praćenje kolor-doplerom.[17–19] Neoperativno liječenje je moguće i za neke ozljede IV. i V. stupnja.[10–22] Kako se radi o rijetkim ozljedama u pedijatrijskoj populaciji, važno je svakom djetetu s traumatskom hematurijom i ozljedom bubrega pristupiti individualno. Kirurški pristup ili interventna radiologija rezervirani su za hemodinamski nestabilnu djecu, penetrantne ozljede trbuha, masivne ekstravazacije urina, veća područja avitalnog tkiva bubrega (>20 %) i ozljede arterija.[2,20,23] U hemodinamski stabilne djece s protrahiranom, intermitentnom ili sekundarnom hematurijom endovaskularne metode imaju značajne prednosti pred klasičnim kirurškim liječenjem.[21,24] Odluka ovisi i o dostupnosti i uvježbanosti tima za endovaskularnu intervencijsku radiologiju. Prema podatcima iz literature do 2018. godine operativno se liječilo oko trećine djece s IV. i dvije trećine s V. stupnjem ozljede bubrega.[1] Kada se radi o traumatskoj pseudoaneurizmi segmentalne arterije, zadnjih godina sve su brojnija izvješća o endovaskularnom liječenju.[23,25,26] Endovaskularne embolizacijske metode podrazumijevaju aplikaciju embolizacijskih sredstava uskim kateterom u lumen opskrbne krvne žile ili u samu pseudoaneurizmu/aneurizmu s ciljem izazivanja tromboze i okluzije.[27] Koriste se različiti embolizacijski materijali, a najčešće se primjenjuju zavojnice (*coils*). Standardne zavojnice su bile načinjene od čelika ili platine veličine 0,034 – 0,038 incha. Suvremene mikrozavojnice su načinjene od platine u veličini 0,018 incha. Dvije su osnovne tehnike embolizacije zavojnicama („*sandwich*“ i „*coil packing*“ tehnika). *Sandwich* tehnika se primjenjuje kod aneurizama širokog vrata, gdje bi u slučaju primjene *coil packing* tehnike moglo doći do migracije (otplavljivanja) zavojnica i neuspjeha embolizacije. Nedostatak je te tehnike što se osim pseudoaneurizme okludira i arterija na kojoj je pseudoaneurizma nastala, što dovodi do prekida cirkulacije. Ukoliko ne postoji dovoljan kolateralni krvotok, takav ispad će dovesti do ishemije.[28] Kod *coil packing* tehnike nema prekida cirkulacije kroz arteriju na kojoj je pseudoaneurizma nastala, ali postoji veći rizik rupture stijenke pseudoaneurizme. Komplikacije same embolizacije mogu biti arterijska tromboza i infarkt, odnosno formiranje apscesa, kao i migracija embolizacijskog materijala koja može dovesti do embolizacije susjednih, neželjenih, arterijskih ogranaka.[29] Opisa endovaskularnog liječenja traumatske pseudoaneurizme segmentalne renalne arterije u djece je malo. Pojavljuju se gotovo isključivo kao prikazi slučaja, a kod odraslih bolesnika postoje i manje serije bolesnika.[30] Endovaskularna metoda ima brojne prednosti pred klasičnom kirurgijom, no i nedostatke, poput izlaganja pacijenta relativno visokim dozama zračenja i kontrasta. Zadnjih godina, uporabom robota u urologiji, opisana je primjena minimalno invazivne robotske tehnike operacijskog liječenja pseudoaneurizme renalne arterije.[31] Svjetski je trend u zbrinjavanju traume bubrega u djece smanjenje broja nefrektomija i povećanje udjela neoperativnog liječenja i endovaskularnih zahvata.[32,33] KBC Zagreb ima sve

specijalnosti i subspecijalnosti potrebne za kirurške i endovaskularne zahvate u djece, čime predstavlja nacionalni centar za zbrinjavanje sveobuhvatne traume bubrega u djece.

LITERATURA

1. *Fernández-Ibieta M.* Renal Trauma in Pediatrics: A Current Review. Urology 2018;113:171–8.
2. *Ishida Y, Tyroch AH, Emami N, McLean FS.* Characteristics and Management of Blunt Renal Injury in Children. J Emerg Trauma Shock 2017;10:140–5.
3. *Khawaja AA, Aslam M, Ahmad S.* Blunt renal trauma in children: Our experience with conservative management at children hospital & ICH Multan. Pak J Med Health Sci 2020;14: 166–8.
4. *Guyot R, Arnoux V, Descotes JL i sur.* Prise en charge des pseudo-anévrismes rénaux intraparenchymateux post-traumatiques : à propos d'une série de 325 patients traumatisés rénaux [Management of intraparenchymal pseudoaneurysm after blunt renal trauma: Results from a series of 325 patients]. Prog Urol 2017;27:190–9.
5. *Benamran D, De Clippele B, Hammer F, Tombal B.* Intraparenchymal Renal Artery Pseudoaneurysm and AV Fistula on a Solitary Kidney Occurring 38 Years after Blunt Trauma. Case Rep Urol 2017:3017501.
6. *Lee DG, Lee SJ.* Delayed hemorrhage from a pseudoaneurysm after blunt renal trauma. Int J Urol 2006;12:909–11.
7. *Melo RAV, Pires MJM, Silva LMS, Segóvia AB.* Giant renal artery pseudoaneurysm 18 months after blunt trauma. J Vasc Bras 2013;12:159–62.
8. *Lee RS, Porter JR.* Traumatic renal artery pseudoaneurysm: diagnosis and management techniques. J Trauma 2003;55: 972–8.
9. *Hao Xu.* A Comparative Study of Conservation, Endovascular Embolization Therapy, and Surgery for Blunt Renal Trauma. Med Sci Monit 2020; 26:e922802-1–e922802-8.
10. *Kartal I, Durmaz HA, Çimen SG, Ersoy H.* Transcatheter embolization in pediatric blunt renal trauma: Case report and review of the literature. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2020; 26:475–81.
11. *Halachmi S, Chait P, Hodapp J i sur.* Renal pseudoaneurysm after blunt renal trauma in a pediatric patient: management by angiographic embolization. Urology 2003;61:224.
12. *Margenthaler JA, Weber TR, Keller MS.* Blunt Renal Trauma in Children: Experience with Conservative Management at a Pediatric Trauma Center. J Trauma Inj Inf Crit Care 2002; 52:928–32.
13. *Ost MC.* Evolving mechanisms of injury and management of pediatric blunt renal trauma – 20 years of experience. Urology 2016;90:159–63.
14. *Yang HK, Koh ES, Shin SJ, Chung S.* Incidental renal artery pseudoaneurysm after percutaneous native renal biopsy. BMJ Case Rep 2013.
15. *Grimsby GM, Voelzke B, Hotaling J, Sorensen MD, Koyle M, Jacobs MA.* Demographics of pediatric renal trauma. J Urol 2014;192:1498–502.
16. *Lin WC, Lin CH.* The role of interventional radiology for pediatric blunt renal trauma. Ital J Pediatr 2015;41:76.
17. *Canon S, Recicar J, Head B, Linam L, Swearingen C, Maxson T.* The utility of initial and follow-up ultrasound reevaluation for blunt renal trauma in children and adolescents. J Pediatr Urol 2014;10:815–8.
18. *He B, Lin T, Wei G, He D, Li X.* Management of blunt renal trauma: an experience in 84 children. Int Urol Nephrol 2011; 43:937–42.
19. *Okpani CP, Eke N.* Changing Management Concepts of Renal Trauma. IOSR-JDMS 2020;19:29–38.
20. *Okur MH, Arslan S, Aydogdu B, et al.* Management of high-grade renal injury in children. Eur J Trauma Emerg Surg 2017;43:99–104.
21. *Hagedorn JC, Fox N, Ellison JS i sur.* Pediatric blunt renal trauma practice management guidelines: Collaboration between the Eastern Association for the Surgery of Trauma and the Pediatric Trauma Society. J Trauma Acute Care Surg 2019; 86:916–25.
22. *Ceylan H, Gunsar C, Etensel B, Sencan A, Karaca I, Mir E.* Blunt renal injuries in Turkish children: a review of 205 cases. Pediatr Surg Int 2003;19:710–4.
23. *Lee JN, Lim JK, Woo MJ i sur.* Predictive factors for conservative treatment failure in grade IV pediatric blunt renal trauma. J Pediatr Urol 2016;12:93.e1–93.e7.
24. *Güzel M, Arslan S, Turan C, Doğanay S.* Management of renal injury in children. Ann Ital Chir 2015;86:246–51.
25. *Armstrong LB, Mooney DP.* Pediatric renal injury: which injury grades warrant close follow-up. Pediatr Surg Int 2018:34; 1183–7.
26. *LeeVan E, Zmora O, Cazzulino F, Burke RV, Zagory J, Upperman JS.* Management of pediatric blunt renal trauma: A systematic review. J Trauma Acute Care Surg 2016;80:519–28.
27. *Ierardi AM, Piacentino F, Pesapane F i sur.* Basic embolization techniques: tips and tricks. Acta Biomed 2020;91:71–80.
28. *Eldem G, Erdoğan E, Peynircioğlu B, Arat A, Balkancı F.* Endovascular treatment of true renal artery aneurysms: a single center experience. Diagn Interv Radiol 2019;25:62–70.
29. *Karkos SP, D'Souza GJ, Thomson A, Chomal SS.* Renal artery aneurysm: endovascular treatment by coil embolisation with preservation of renal blood flow. Eur J Vasc Endovasc Surg 2000;19:214–6.
30. *Dinkel HP, Danuser H, Triller J.* Blunt renal trauma: minimally invasive management with microcatheter embolization – experience in nine patients. Radiology 2002;223:723–30.
31. *Bulsara Shahzad S, Prasad G, Manjubharath A i sur.* Minimally invasive management of renal artery pseudoaneurysm following robotic nephron-sparing surgery: Report of two cases and review of literature. Indian J Vasc Endovasc Surg 2018;5:44–9.
32. *Bjurlin AM, Renson A, Fantus RJ.* Impact of Trauma Center Designation and Interfacility Transfer on Renal Trauma Outcomes: Evidence for Universal Management. Eur Urol Focus 2019;5:1135–42.
33. *Mahran A, Fernstrum A, Swindle M.* Impact of trauma center designation in pediatric renal trauma: National Trauma Data Bank analysis. J Pediatr Urol 2020;16:658.e1-658.e9.

Liječ Vjesn 2021;143:113–119
https://doi.org/10.26800/LV-143-3-4-7

Lijekovi i metode | Drugs and procedures

Manometrija visoke rezolucije u dijagnostici bolesti jednjaka

High resolution manometry in esophageal disorders

Agata Ladić[1], Alemka Jaklin-Kekez[2], Nadan Rustemović[1,3], Željko Krznarić[1,3]

[1] Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Poliklinika za dječje bolesti „Helena", Zagreb
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori
FUNKCIJSKI POREMEĆAJI JEDNJAKA – dijagnoza, klasifikacija, patofiziologija; JEDNJAK – patofiziologija; PERISTALTIKA; MANOMETRIJA – instrumentarij, metode; ELEKTRIČNA IMPEDANCIJA

SAŽETAK. Uz endoskopske i radiološke metode, osovinu dijagnostike funkcijskih poremećaja jednjaka čini manometrija. Radi se o tradicionalnoj metodi kojom se ispituje funkcijska sposobnost gornjeg i donjeg sfinktera te tijela jednjaka. Prateći razvoj informatičke tehnologije, konvencionalna se manometrija tijekom proteklih desetljeća transformirala u manometriju visoke rezolucije. Tehnika visoke rezolucije omogućuje bolju prostornu razlučivost svih segmenata jednjaka, znatno je olakšana inicijalna orijentacija prema svim strukturnim podjedinicama jednjaka te je kraće vrijeme pretrage, što bolesniku uvelike olakšava podnošljivost procedure. Manometrija visoke rezolucije koristi dvije vrste katetera – čvrsti i vodom-perfundirani (silikonski), u koje su ugrađeni multipli senzori koji imaju mogućnost radijalne detekcije signala iz bliskih dijelova tkiva. Današnja tehnologija omogućuje i inkorporaciju impedancijskih senzora u kateter, koji temeljem promjena otpora u tkivu jednjaka detektiraju suptilne promjene u tranzitu bolusa hrane ili tekućine. Funkcijski, odnosno poremećaji motiliteta jednjaka prema definiranim parametrima Chicago klasifikacije kategoriziraju se hijerarhijski u poremećaje s opstrukcijom na razini ezofago-gastričnog spoja, velike poremećaje te male poremećaje peristaltike. Uvođenje ove metode, kao i redovito ažuriranje Chicago klasifikacije, omogućuje značajan napredak u dijagnostici, posljedično i liječenju sve češćih funkcijskih poremećaja jednjaka.

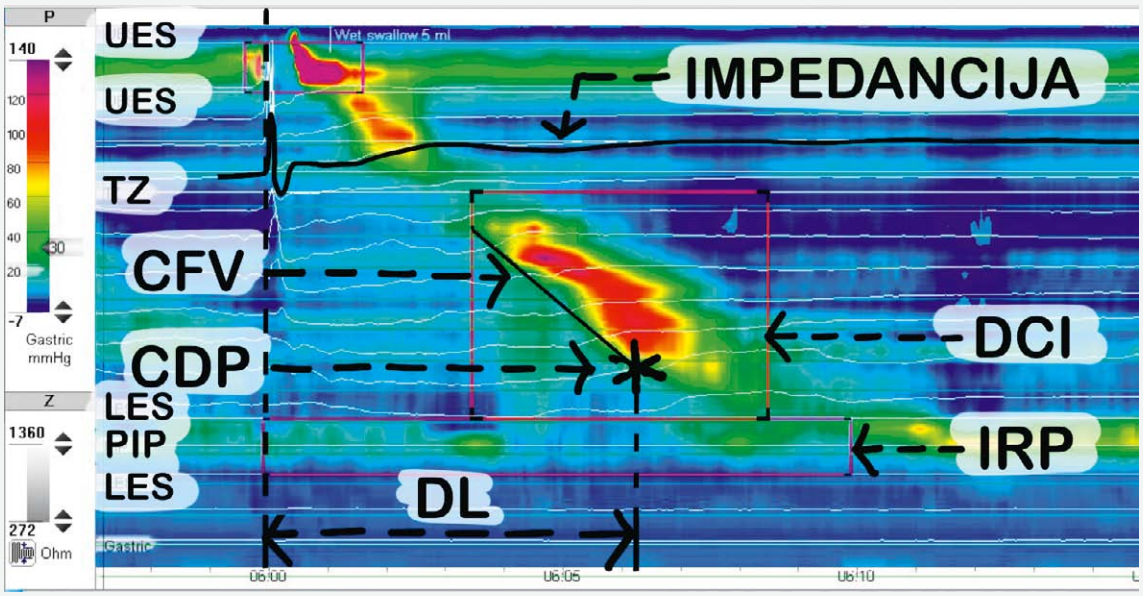
Descriptors
ESOPHAGEAL MOTILITY DISORDERS – classification, diagnosis, physiopathology; ESOPHAGUS – physiopathology; PERISTALSIS; MANOMETRY – instrumentation, methods; ELECTRIC IMPEDANCE

SUMMARY. Esophageal manometry is one of the main axes in diagnostic armamentarium that deals with esophageal motility disorders, next to endoscopic and radiological methods. Traditional, conventional manometry, has greatly been replaced by a modern technique, high resolution manometry which enables not only better spatiotemporal signal resolution and compatibility, but also shortens the time of the procedure which is extremely important for patients undergoing it. Two catheters are being used, solid state and water perfused. Both record pressures within the esophageal lumen and both esophageal sphincters. Contemporary technology has also enabled incorporation of impedance sensors into the catheter. Impedance is based on resistance changes to liquid or food boluses.These changes help in bolus transit evaluation, reducing the need for ionization procedures. Each examined bolus (liquid or solid) is evaluated according to Chicago classification criteria and parameters that are within these criteria. According to the third version of the Classification, functional esophageal disorders are divided into EGJ outflow obstruction disorders, major peristaltic and minor peristaltic disorders. Introduction of this methodology, but also the continuous update of Chicago classification, help in timely diagnosis and further treatment of all the more frequently diagnosed functional esophageal disorders.

Bolesti jednjaka predstavljaju velik teret u svakodnevnom radu liječnika obiteljske medicine kao i specijalistā interne medicine/gastroenterologije/pedijatrijske gastroenterologije. Uz rastući broj bolesnika s funkcijskom dispepsijom, gastroezofagealnim refluksom, Barettovim jednjakom, eozinofilnim ezofagitisom, raste i broj oboljelih od karcinoma jednjaka te je, prema podatcima američkog Nacionalnog instituta za karcinom, karcinom jednjaka na osmom mjestu pojavnosti svih karcinoma.[1] Međutim, bolesti jednjaka mogu biti i odraz autoimunih bolesti, bolesti kralješnice te bolesti središnjega živčanog sustava. Osim već dobro poznatih endoskopskih dijagnostičkih metoda, u dijagnostici bolesti jednjaka koriste se i tzv. funkcijske dijagnostičke metode, od kojih će se u ovom radu prikazati tehnika manometrije visoke rezolucije (u nastavku teksta HRM, prema engl. *High Resolution Manometry*). Iako je manometrija tradicionalna dijagnostička pretraga, razvojem informatičke tehnologije omogućeno je poboljšanje svih uvjeta vezanih uz ovu dijagnostiku: kraće vrijeme pretrage, veća prostorno-vremenska rezolucija signala te jednostavnost uporabe.[2] Upravo zbog navedenih činjenica, manometriju

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Agata Ladić, https://orcid.org/0000-0002-8841-9417
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: agata.ladic@gmail.com

Primljeno 11. studenoga 2019., prihvaćeno 8. lipnja 2020.



P = tlak (engl. *pressure*); UES = gornji sfinkter jednjaka (engl. *upper esophageal sphincter*); LES = donji sfinkter jednjaka (engl. *lower esophageal sphincter*); TZ = zona tranzicije (engl. *transition zone*); PIP = točka inverzije tlaka (engl. *pressure inversion point*); IRP = integrirani relaksacijski tlak (engl. *integrated relaxation pressure*); DCI = distalni kontraktilni integral (engl. *distal contractile integral*); CDF = kontraktilna deceleracijska točka (engl. *contractile deceleration point*); CFV = brzina kontraktilne fronte (engl. *contractile front velocity*); DL = distalna latencija (engl. *distal latency*).

Slika 1. Manometrija jednjaka visoke rezolucije. Uredan nalaz (iz vlastite arhive).
Figure 1. High-resolution esophageal manometry. Normal finding (Author's archive).

visoke rezolucije možemo promatrati kao novu dijagnostičku metodu.

Povijesni razvoj metode, tehnika HRM/impedancije

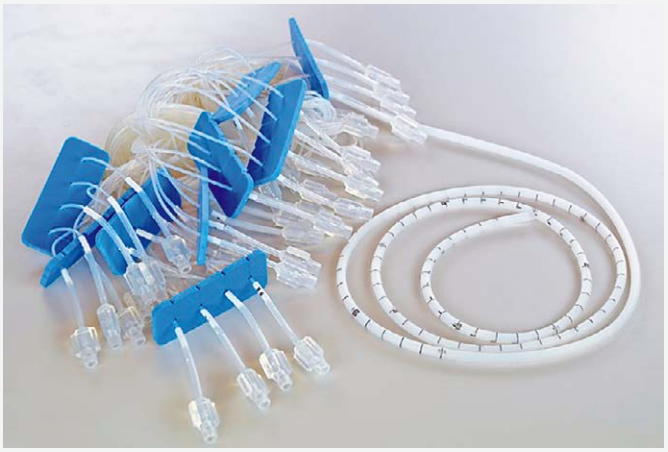
Manometrija visoke rezolucije razvila se iz konvencionalne manometrije. Prethodno HRM-u, tlačni fenomeni jednjaka dobivani su korištenjem od pet do osam vodom perfundiranih manometrijskih katetera. Izlazne vrijednosti prikazivane su jednostavnim linijskim formatom. Početkom 1990-ih, američki je gastroenterolog Ray Clouse počeo raditi na usavršavanju tehnike. Razmatrao je pitanje promjena onih dijelova jednjaka koji nisu bili pokriveni naširoko razmaknutim senzorima. Došao je do ideje da se linijski nalazi generiraju i superponiraju na ravnu površinu. Svaka je linija digitalizirana, a svakoj je vrijednosti tlaka pridružena određena boja, sa spektrom plave i zelene boje u prikazu nižih vrijednosti tlakova, do toplijih boja koje predstavljaju više vrijednosti tlaka.[3] Konačni prikaz je bila kolorirana topografska karta tlakova jednjaka.[4] Ovakvim je prikazom omogućeno jednostavno prepoznavanje važnijih struktura jednjaka, kao što su gornji sfinkter jednjaka (UES, od engl. *Upper Esophageal Sphincter*) i donji sfinkter jednjaka (LES, od engl. *Lower Esophageal Sphincter*), ezofago-gastrični spoj (EGS) (uključujući krakove dijafragme), ali i prolaz gutljaja kroz tijelo jednjaka (Slika 1.). U odnosu na ranije veće razmake između senzora, današnji standard je razmak od 1 cm, s time da se i referentne vrijednosti temelje na ovom razmaku.[5] Transport bolusa hrane iz orofarinksa u želudac tradicionalno je bio analiziran video-fluoroskopijom, no razvojem tzv. višekanalne intraluminalne impedancije (MII, prema engl. *Multichannel Intraluminal Impedance),* koja tranzit bolusa hrane promatra u okviru promjena otpora duž jednjaka, omogućena je evaluacija tranzita bolusa i tlačnih vrijednosti jednjaka tijekom jedne dijagnostičke procedure – bez uporabe zračenja (Slika 1.).

Manometrijski se sustavi sastoje od dviju komponenti kućišta: tlačnog senzora odnosno pretvarača – ovaj segment osjeća promjene intraluminalnog tlaka i pretvara ga u električni signal; drugi je segment uređaj za snimanje koji pojačava i pohranjuje signal.[6]

Programska pak podrška omogućuje translaciju koloriranog nalaza u numeričku vrijednost te generira ispitivane varijable o kojima je riječ u nastavku.

Prva i najvažnija prednost HRM-a u odnosu na konvencionalnu manometriju jest akvizicija podataka. Slike koje su generirane od samog uvođenja katetera pa do postavljanja u željenu poziciju omogućuju ispitivaču prilagođavanje protokola i jednostavnu manipulaciju.

U uporabi su dvije vrste katetera: vodom-perfundirani (engl. *water-perfused*) i čvrsti kateter (engl. *solid*





Slika 2a. Prikaz vodom-perfundiranog katetera (Dobrotom Dragutina Čučeka, ing. el., Bioelektronika d.o.o.)
Figure 2a. Water-perfused catheter (by courtesy of Dragutin Čuček, I.E., Bioelektronika d.o.o.)

Slika 2b. Prikaz čvrstog katetera (iz vlastite arhive)
Figure 2b. Solid-state catheter (author's archive)

state) (Slike 2a. i 2b.). Između katetera postoje značajne razlike:

a) tlačni pretvarači su u čvrstom kateteru dio samog katetera – time je omogućena značajna vjerodostojnost snimanja, dok direktna povezanost katetera s pojačivačem omogućuje jednostavnu i efikasnu uporabu. Nedostatak je ovog tipa katetera veća cijena u odnosu na vodom-perfundirani, upravo zbog insercije senzora u sâm kateter. Kako na tržištu postoji nekoliko različitih tipova katetera, generirane su referentne vrijednosti za svaki pojedinačni tip odnosno promjer katetera, što treba imati na umu prilikom analize podataka.

b) kod vodom-perfundiranih katetera tlak se prenosi kroz stupac vode do vanjskog pretvarača, što omogućuje veću fleksibilnost katetera te nižu cijenu. Nedostatak je ograničena frekvencija odgovora te kalibracija perfuzijske vodene pumpe. Također, svi tlakovi moraju biti kalibrirani kako bi se premostile razlike tlaka u svakom individualnom kanalu; osim toga, ovaj je kateter sklon i artefaktima zbog pomicanja spojne cjevčice te mjehurića zraka u sustavu.[7]

Manometrija – impedancija visoke rezolucije

Iz znanosti fizike je poznato da je impedancija ukupan otpor u krugu električne struje, dok se u fiziologiji impedancija smatra električnim otporom tkiva toku izmjenične struje. Ona ovisi o različitim tkivnim svojstvima te mjerenjem impedancije možemo saznati različite podatke o promjenama ispitivanih tkiva.[8]

U jednjaku se metoda impedancije temelji na mjerenju električne impedancije između usko postavljenih elektroda. Parovi elektroda predstavljaju impedancijske segmente povezane na voltažni impedancijski pretvarač, koji „dovodi" struju.[9] Ishod mjerenja je električna impedancija dijela katetera koji se nalazi u području između para elektroda. Sama je impedancija obrnuto proporcionalna električnoj vodljivosti luminalnog sadržaja i području poprečnog presjeka između dvije elektrode. Budući da je zrak slab izolator – uzrokuje povećanje impedancije, za razliku od progutanog ili refluksnog materijala koji su dobri vodiči te uzrokuju pad impedancije.[9] Upravo ova karakteristika omogućuje evaluaciju tranzita bolusa hrane/vode/zraka, bilo u anterogradnom ili pak retrogradnom smjeru.

Priprema bolesnika, izvođenje testa

Slično endoskopskim pretragama, bolesnik na pretragu treba doći natašte – nakon minimalno 6 sati apstinencije od hrane, a kako bi se spriječila eventualna aspiracija sadržaja želuca ili jednjaka. U slučajevima sumnje na ahalaziju ili opstrukciju donjeg sfinktera jednjaka, dobro je preporučiti tekuću prehranu dan prije izvođenja pretrage. Također, potrebno je bolesnika upozoriti na prekid uzimanja lijekova koji bi mogli utjecati na motilitet jednjaka – blokatore kalcijevih kanala, nitrate, prokinetike, loperamid, β-adrenergične antagoniste, opijate, antikolinergike, triciklične antidepresive te lijekove koji sadrže kafetin.[6] Sama procedura ne predstavlja rizik za pacijenta, izuzevši bol u nosu, moguća blaža nazalna krvarenja, suho grlo, mučninu ili povraćanje. Ovi su događaji izuzetno rijetki, no bolesniku ih valja naglasiti.

Manometrijski se kateteri moraju prije svake uporabe dezinficirati te kalibrirati. Kateter se postavlja transnazalnim putem, a kako bi se smanjila iritacija nosne sluznice može se aplicirati lokalni anestetik u raspršivaču. Idealna pozicija katetera obuhvaća prikaz hipofarinksa sve do početnog dijela želuca. Pri tomu se prikazuju dvije tlačne zone; prva predstavlja UES, a druga LES. Provjera adekvatne pozicije katetera i pasiranje u želudac omogućeno je dodatnom mjernom jedinicom – tzv. točkom inverzije tlaka (PIP, prema engl. *pressure inversion point*), koja predstavlja razliku tlakova između intratorakalne i intraabdominalne šupljine (Slika 1.)

Standardni manometrijski protokol uključuje mjerenje bazalnog tlaka gornjeg i donjeg sfinktera tijekom 30 sekundi mirovanja, nakon čega slijedi deset gutljaja po 5 ml slane vode u ležećem ili poluležećem položaju. Razmak između svakog gutljaja mora biti trideset sekundi, odnosno do trenutka kada je kontrakcija jednjaka završena, a tlak se ezofago-gastričnog spoja vratio na bazalnu vrijednost. Na osnovni protokol gutljajā vode nastavlja se (ovisno o dijagnozi) ispitivanje funkcijske rezerve jednjaka malim volumenom vode tijekom brzog gutanja (MRS, engl. *multiple rapid swallow*), a potom i većim volumenom vode (MWS, engl. *multiple water swallow*). Ovim se testovima procjenjuje rezerva motorne funkcije jednjaka i inhibicija korpusa jednjaka velikim volumenom vode.[10] Kod bolesnika kod kojih postoji sumnja na opstrukciju izlaznog dijela jednjaka preporučuje se učiniti dodatno testiranje polukrutom i krutom hranom, kako bi se ispitala snaga peristaltike i evaluacija potencijalne presurizacije.[10,11] S obzirom na to da jednostruki gutljaji vode rijetko potaknu razvoj simptoma, uvođenje polukrute i krute hrane može detektirati klinički važniju disfunkciju jednjaka te prema tome usmjeriti liječenje.[12]

Analiza podataka

Rezultati manometrije jednjaka analiziraju se u okviru tzv. Chicago klasifikacije (CC, prema engl. *Chicago Classification*). Aktualno vrijedi treća verzija ove klasifikacije, donesena 2016. godine.[13] Kako bi se uspješno okarakteriziralo deglutitivnu funkciju jednjaka svakog, individualnog gutljaja, razvijeno je nekoliko metričkih jedinica (Slika 1.):

a) integrirani relaksacijski tlak (IRP, prema engl. *Integrated relaxation pressure*) – srednja vrijednost tlaka ezofago-gastričnog spoja, mjerena tijekom 4 sekunde maksimalne relaksacije tijekom 10 sekundi nakon relaksacije UES-a;

b) kontraktilna deceleracijska točka (CDP, prema engl. *contractile decceleration point)* – inflekcijska točka na izobarnoj konturi od 30 mmHg, gdje brzina propagacije usporava, demarkirajući tubularni ezofagus od frenične ampule (vestibularnog dijela jednjaka);

c) brzina kontraktilne fronte (CFV, prema engl. *contractile front velocity*) – nagib distalnoga kontraktilnog segmenta koji detektira vrijeme provođenja kontrakcije;

d) distalni kontraktilni integral (DCI, prema engl. *distal contractile integral*) – mjera koja povezuje amplitudu x trajanje x duljinu kontrakcije distalnog jednjaka od proksimalne do distalne točke tlaka glatke muskulature;

e) distalna latencija (DL, prema engl. *distal latency*) – mjeri vrijeme proteklo od relaksacije gornjeg sfinktera do kontraktilne deceleracijske točke, odnosno prikazuje period deglutitivne inhibicije;

f) peristaltički prekidi – prekidi u 20 mmHg izobarnoj konturi između UES-a i ezofago-gastričnog spoja.[13]

Analizom navedenih mjernih jedinica te uzimajući u obzir normativne vrijednosti za svaku pojedinu, bolesti jednjaka se hijerarhijski kategoriziraju u:

- poremećaje s izlaznom opstrukcijom ezofago-gastričnog spoja (ahalazija – tip I, tip II, tip III; inkompletna ahalazija, mehanička opstrukcija);
- velike poremećaje peristaltike (spazam distalnog jednjaka, „Jackhammer jednjak“, odsutan kontraktilitet;
- manje poremećaje peristaltike (inefektivni motilitet, fragmentirana peristaltika).

Chicago klasifikacija služi prvenstveno u dijagnostici primarnih poremećaja motiliteta jednjaka. Ukoliko se manometrija izvodi kod bolesnika nakon liječenja ahalazije ili operacija jednjaka (poput fundoplikacije, Hellerove mitomije, ligacije želuca), vrijednosti se moraju promatrati u kontekstu operativne/endoskopske anamneze.[13]

Kliničke indikacije

Najčešći simptomi gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB) su žgaravica i regurgitacija. Žgaravica opisuje osjećaj retrosternalne nelagode ili žarenja, s čestim postprandijalnim pogoršanjem[14]. Regurgitacija se definira kao percepcija refluksa želučanog sadržaja u usta, hipofarinks ili u prsni koš.[14] Kod sumnje na GERB, preporuka je nakon inicijalnoga empirijskog testa inhibitorima protonske pumpe učiniti gornju endoskopiju. Međutim, gastroskopija ima nisku osjetljivost u dijagnostici GERB-a, s obzirom na to da 50–70% bolesnika nema evidentne promjene sluznice jednjaka.[15] Ukoliko se radi o nekompliciranom GERB-u koji dobro odgovara na terapiju IPP-om, nema indikacije za manometrijom jednjaka, budući da većina ovih bolesnika ima ili normalne ili nespecifične promjene motiliteta jednjaka.[15] Međutim, HRM omogućuje adekvatno pozicioniranje gornje granice DSJ-a u slučaju potrebe kasnijeg monitoriranja pH jednjaka.

HRM je indicirana u slučajevima preoperativne evaluacije bolesnika koji očekuju antirefluksno liječenje – u evaluaciji DSJ-a i isključenju teške peristaltičke disfunkcije tijela jednjaka.[2] U mjerenju stupnja refluksa i odnosa prema simptomima, potrebno je učiniti pH-metriju koja nije predmet ovog teksta.

Druga je česta uporaba HRM-a u dijagnostici disfagije. Inicijalno treba razlučiti faringealnu od ezofagealne disfagije. Dok se faringealna disfagija javlja u samom početku gutanja, kod ezofagealne je disfagije usporena pasaža bolusa hrane u prsnom košu ili epigastriju. Dok disfagija za krutu hranu sugerira mehaničku opstrukciju, disfagija za krutu i tekuću hranu sugerira poremećaj motiliteta.[16] Nakon endoskopske obrade, u obzir dolazi HRM.

U diferencijalnoj dijagnostici bolesti u prsima, u obzir dolaze i bolesti jednjaka, primarno GERB i poremećaji motiliteta. Sukladno tomu i HRM nalazi svoju ulogu, a kako bi se isključili poremećaji motiliteta odnosno spastični motorni poremećaji.[17]

Ruminacija i podrigivanje također mogu biti adekvatno prikazani HRM-om. Ruminaciju karakterizira često repetitivna regurgitacija recentno unesene hrane. HRM u ovim slučajevima pokazuje voljnu kontrakciju abdominalnih mišića koju slijedi povećanje intragastričnog tlaka te guranje želučanog sadržaja u jednjak i usta, te potom ponovno gutanje hrane. HRM također pomaže u isključivanju supragastričnog u odnosu na gastrično podrigivanje, što dalje usmjeruje liječenje.[18]

HRM u pedijatrijskoj gastroenterologiji

U dječjoj su gastroenterologiji poremećaji motiliteta dijagnostički i terapijski izazov. Naime, mala djeca ne mogu i ne znaju dobro opisati i izraziti svoje simptome, nerijetko su simptomi slabo specifični, a dijagnostika je većinom zahtjevna i invazivna. Dijagnostička oprema mora biti prilagođena djeci, postupci u djece su nedovoljno standardizirani, a izvođenje je otežano i radi slabije suradljivosti. Također je teža i interpretacija, budući da iz etičkih razloga ima malo podataka o vrijednostima u zdravih kontrola, pa se rezultati nerijetko uspoređuju s onima u odraslih. Dodatno treba uzeti u obzir činjenicu da je kod male djece još uvijek prisutno fiziološko sazrijevanje motoričkih funkcija. S druge strane, prepoznavanje i dijagnosticiranje poremećaja motiliteta jednjaka preduvjet je za ispravno planiranje terapije.[19,20]

Najčešći simptomi koji ukazuju na mogući poremećaj motiliteta jednjaka u veće djece i adolescenata isti su kao i kod odraslih: disfagija, odinofagija i regurgitacija sadržaja, osjećaj pečenja iza prsne kosti, a ponekad i impakcija hrane. Kod male djece simptomi su uglavnom manje specifični: odbijanje ili otežano uzimanje obroka s kolikama i izvijanjem, učestalo povraćanje, zagrcavanje kod obroka, ponavljane epizode kašlja ili čak aspiracijske pneumonije. Većina djece, budući da imaju teškoće uzimanja obroka, slabo napreduju na tjelesnoj masi, što se reflektira na cjelokupni razvoj djeteta.[21] Uzroci ovim tegobama mogu biti vrlo različiti, a da direktno ili indirektno narušavaju motilitet jednjaka: strukturne anomalije (atrezija jednjaka, traheoezofagealna fistula, kraniofacijalne anomalije), oštećenja neuromotornog razvoja (cerebralna paraliza, hipotonija, encefalopatije, mikrocefalija...), genetski sindromi (Down, Pierre Robin, Prader –Willi), neorganski poremećaji hranjenja, gastrointestinalne bolesti (gastroezofagelna refluksna bolest, alergija na hranu, eozinofilni ezofagitis, primarni poremećaji motiliteta poput ahalazije, „nutcracker" jednjaka, difuzni spazam jednjaka), sistemne bolesti sa zahvaćanjem jednjaka (endokrine, vezivne, metaboličke i sl.).[19,22]

Kod djece je primarno isključiti anatomsku anomaliju te druge dobro definirane poremećaje poput gastroezofagealne refluksne bolesti, alergije na hranu i slično. Stoga se prvenstveno trebaju učiniti laboratorijske pretrage, endoskopija, kontrastna pretraga – pasaža jednjaka, 24-satna pH-metrija jednjaka s impedancijom ili bez impedancije, tek potom manometrija.

Manometrija jednjaka je indicirana u djece kod koje i dalje ostaje dijagnostička dilema, a imaju neke od prethodno navedenih simptoma (prvenstveno disfagiju i/ili odinofagiju) sugestibilnih za poremećaj motiliteta jednjaka: kod sumnje na ahalaziju, „nutcracker" jednjak i druge primarne poremećaje motiliteta jednjaka, zatim sistemne bolesti koje zahvaćaju motilitet jednjaka (skleroderma, dermatomiozitis, miješane bolesti veziva, neromuskularne bolesti i sl.). Također je indicirana u slučajevima prije odluke o fundoplikaciji kod teških poremećaja motiliteta, kao i kasnije za procjenu uspješnosti kirurške ili farmakološke terapije, tj. osobito u onih koji i dalje imaju simptome.[19]

Prednosti HRM-a u odnosu na konvencionalnu manometriju odgovaraju onima u odraslih. Tipizacija poremećaja također polazi od Chicago-klasifikacije iako je ona bazično temeljena na analizi nalaza u odraslih.[13,20]

Zadnjih godina objavljuju se studije koje analiziraju vrijednost HRM-a u djece, a mali je broj studija koje su uspoređivale HRM s konvencinalnom manometrijom, tj. većinom se radi o retrospektivnim analizama pojedinih centara. Deskriptivna kohortna studija koja je obuhvatila 131 bolesnika u dobi od 1 do 21 godine pokazala je manje poremećaje peristaltike kao najčešći uzrok poremećaja motiliteta u djece, što odgovara većini studija u odraslih.[20] Druga slična studija koja je uključila 94 pacijenta u dobi do 18 godina, sa simptomima koji ukazuju na poremećaj motiliteta te je učinjena ili konvencionalna manometrija ili HRM, pokazala je da nema statistički značajne razlike u broju normalnih i patoloških nalaza jedne i druge metode (iako

je nešto veći broj urednih nalaza bio u onih koji su učinili konvencionalnu), a najčešći uzroci patologije bili su ahalazija i manji poremećaji peristatike. Ipak, statistički se razlikovala ukupna distribucija konačnih dijagnoza, što se ne može jasno obrazložiti.[23] Iako je najčešći vodeći znak kod djece (kao i kod odraslih) za poremećaj motiliteta disfagija te je najveći broj upućenih na manometriju upravo s ovim simptomom, studija koja je analizirala korelaciju simptoma s patološkim nalazom HRM-a pokazala je da je najbolji prediktor patologije potvrđene ovom metodom gubitak na tjelesnoj masi.[24] S obzirom na mogućnost preciznije karakterizacije poremećaja motiliteta uz HRM, daljnje značajne koristi koje donosi ova metoda u djece su: diferencijalno dijagnostički preciznije razlučivanje etiologije i daljnje bolje usmjeravanje liječenja; mogućnost određivanja prediktora ishoda liječenja pojedinih poremećaja (atrezije ezofagusa, ahalazije...), kao i razumijevanja poremećaja motiliteta koji ponekad ostaju i nakon operativnog liječenja.[20,21,25,26]

Glavni problem interpretacije HRM-a u djece upravo je što se oslanja na normative odraslih, jer nema bazičnih studija u zdrave djece budući da se radi o invazivnom testu. Dodatno, pojedine studije koje su obuhvatile pedijatrijske skupine, ukazuju kako su neke metričke jedinice (DCI, IRP, peristaltički prekidi) dodatno zavisne o duljini jednjaka i dobi djeteta, što bi se trebalo uzeti u obzir kod interpretacije nalaza. Signalizirana je i mogućnost većeg broja lažno patoloških nalaza u djece ako se koriste izravno normale za odrasle. Korigiranjem tih vrijednosti izbjeglo bi se moguće pretjerano dijagnosticiranje poremećaja motiliteta u djece (prema dostupnim studijama sa 66% kod uporabe normala za odrasle, na 47–48% nakon korigiranja mjera prema dobi i duljini jednjaka).[22,28] Ipak, ovo su za sada pojedinačne studije koje ukazuju na problem, no standardizacije vrijednosti metričkih jedinica u djece za sada nema. U pedijatriji se kod interpretacije mora uzeti u obzir i očekivana nezrelost probavnog trakta, osobito u ranoj dojenačkoj dobi kada je veća fiziološka varijabilnost nalaza te je također važno izbjeći interpretaciju nalaza kao patološkog.[29]

Tehnička izvedba u djece razlikuje se u odnosu na odrasle. Veličinu katetera i količinu tekućine koja se daje nužno je prilagoditi dobi djeteta. Za djecu stariju od 5 godina uobičajeno se koristiti količina od 5 ml, za mlađe od 5 godina 2 ml, a dojenčad 0,5–1 ml. Što se suradljivosti tiče, ona je lošija što je dob djeteta niža, a ponekad je nužna i sedacija kako bi se pretraga uopće izvela. Midazolam i kloralhidrat su se u tom pogledu pokazali kao oni s najmanje utjecaja na rezultate pretrage.[30]

Zaključak

U diferencijalnoj dijagnostici bolesti jednjaka neophodno je misliti na funkcijske poremećaje, čija je dijagnostika uvelike olakšana manometrijom visoke rezolucije. Indikacijski je raspon vrlo sličan u pedijatrijskoj i adultnoj populaciji, a kvalitetnu interpretaciju nalaza omogućuje Chicago-klasifikacija – aktualno treća verzija klasifikacije.

LITERATURA

1. *Esophageal Cancer – Cancer Stat Facts [Internet].* Dostupno na: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html. Pristupljeno 13. 7. 2018.
2. *Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord AJ, Kahrilas PJ.* High-resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify oesophageal motility abnormalities. Neurogastroenterol Motil 2009;21(8):796–806.
3. *Gyawali CP.* High resolution manometry: the Ray Clouse legacy. Neurogastroenterol Motil 2012;24(Suppl 1):2–4.
4. *Clouse RE, Staiano A.* Topography of the esophageal peristaltic pressure wave. Am J Physiol 1991;261(4):G677–84.
5. *Salvador R, Dubecz A, Polomsky M i sur.* A new era in esophageal diagnostics: the image-based paradigm of high-resolution manometry. J Am Coll Surg 2009;208(6):1035–44.
6. *Murray JA, Clouse RE, Conklin JL.* Components of the standard oesophageal manometry. Neurogastroenterol Motil 2003;15:591–606.
7. *Florisson JMG, Coolen JCG, Bissett IP i sur.* A novel model used to compare water–perfused and solid–state anorectal manometry. Tech Coloproctol 2006;10(1):17–20.
8. *Khalil SF, Mohktar MS, Ibrahim F.* The Theory and Fundamentals of Bioimpedance Analysis in Clinical Status Monitoring and Diagnosis of Diseases. Sensors 2014;14(6): 10895–928.
9. *Cho YK.* How to Interpret Esophageal Impedance pH Monitoring. J Neurogastroenterol Motil 2010;16(3):327–30.
10. *Savarino E, de Bortoli N, Bellini M i sur.* Practice guidelines on the use of esophageal manometry – A GISMAD-SIGE-AIGO medical position statement. Dig Liver Dis 2016;48 (10):1124–35.
11. *Hollenstein M, Thwaites P, Bütikofer S i sur.* Pharyngeal swallowing and oesophageal motility during a solid meal test: a prospective study in healthy volunteers and patients with major motility disorders. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2(9):644–53.
12. *Sweis R, Anggiansah A, Wong T, Brady G, Fox M.* Assessment of esophageal dysfunction and symptoms during and after a standardized test meal: development and clinical validation of a new methodology utilizing high-resolution manometry. Neurogastroenterol Motil 2014;26(2):215–28.
13. *Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M i sur.* The Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders, v3.0. Neurogastroenterol Motil 2015;27(2):160–74.
14. *Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group.* The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol 2006;101(8):1900–20.
15. *Hershcovici T, Fass R.* Nonerosive Reflux Disease (NERD) – An Update. J Neurogastroenterol Motil 2010;16(1):8–21.
16. *Hollenbach M, Feisthammel J, Mössner J, Hoffmeister A.* Dysphagia from a gastroenterologist's perspective. Dtsch Med Wochenschr 2018;143(9):660–71.

17. *Dekel R, Pearson T, Wendel C, De Garmo P, Fennerty MB, Fass R.* Assessment of oesophageal motor function in patients with dysphagia or chest pain – the Clinical Outcomes Research Initiative experience. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18(11–12):1083–9.
18. *Rommel N, Tack J, Arts J, Caenepeel P, Bisschops R, Sifrim D.* Rumination or belching-regurgitation? Differential diagnosis using oesophageal impedance-manometry. Neurogastroenterol Motil 2010;22(4):e97–104.
19. *Chumpitazi B, Nurko S.* Pediatric gastrointestinal motility disoreders: challenges and clinical update. Gastroenteorol Hepatol (NY) 2008;4(2):140–148.
20. *Edeani F, Malik A, Kaul A.* Characterization of esophageal motility disorders in children presenting with dysphagia using high-resolution manometry. Curr Gastroenterol Rep 2017;19(3):13.
21. *Koltilea K, Mahler T, Bontems P, Louis H.* Management of esophageal motility disorders in children: a review. Acta Gastroenterol Belg 2018;81(2):295–304.
22. *Dodrill P, Gosa MM.* Pediatric dysphagia: physiology, assessment, and management. Ann Nutr Metab 2015;66 Suppl 5:24–31.
23. *Waseem S, Jafri WJ, Kisseih ED, Rizvi EBS, Bennett WE Jr, Croffie J.* A 12 year experience with conventional and high resolution esophageal manometry in children. J Gastroenterol Hepatol Endoscopy 2017;2(6):1033.
24. *Juzaud M, Lamblin MD, Fabre A i sur.* Correlation between clinical signs and high-resolution manometry data in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2019;68:642–7.
25. *Vandewalle RJ, Frye CC, Landman MP, Croffie JM, Rescorla FJ.* Clinical factors and high-resolution manometry predicting response to surgery for achalasia in children. J Surg Res 2018;229:345–50.
26. *Righini Grunder F, Aspirot A, Faure C.* High-resolution esophageal manometry patterns in children and adolescents with rumination syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;65(6):627–32.
27. *Goldani HA, Staiano A, Borrelli O, Thapar N, Lindley KJ.* Pediatric esophageal high-resolution manometry: utility of standardized protocol and size-adjusted pressure topography parametars. Am J Gastroenterol 2010;105(2):460–7.
28. *Singendonk MM, Kritas S, Cock C i sur.* Applying the Chicago classification criteria of esophageal motility to a pediatric cohort: effects of patient age and size. Neurogastroenterolog Motil 2014;26(9):1333–41.
29. *Staiano A, Bocca G, Salvia G, Zappulli D, Clouse RE.* Development of esophageal peristaltis in preterm and term neonates. Gastroenterology 2007;132(5):1718–25.
30. *Nikaki K, Ooi JL, Sifrim D.* Chicago classification of esophageal motility disorders: applications and limits in adults and pediatric patients with esophageal symptoms. Curr Gastroenterol Rep 2016;18(11):59.

Vijest | News

Hrvatsko društvo umirovljenih liječnika
Hrvatskoga liječničkog zbora
HDUL HLZ

Pozivamo umirovljene liječnike da nam se pridruže!

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

Pridruži se! Budi naš član!

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

Dr. sc. Ivka Zoričić-Letoja
Predsjednica HDUL HLZ

Liječ Vjesn 2021;143:120–129
https://doi.org/10.26800/LV-143-3-4-8

Pregled | Review

Razumijevanje, prevencija i liječenje *refeeding*-sindroma: uloga tiamina

Understanding, prevention and treatment of refeeding syndrome. The role of thiamine.

Dina Ljubas Kelečić[1]✉, Darija Vranešić Bender[1], Željko Krznarić[1,2,3]

[1] Odjel za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Deskriptori
REALIMENTACIJSKI SINDROM – komplikacije, liječenje, patofiziologija, prevencija; MALNUTRICIJA – liječenje, metabolizam; NUTRITIVNA POTPORA – neželjeni učinci; HIPOFOSFATEMIJA – etiologija, komplikacije, liječenje; TIAMIN – fiziologija, terapijska uporaba; NEDOSTATAK TIAMINA – etiologija, komplikacije, liječenje; NEDOSTATAK MAGNEZIJA – liječenje; HIPOKALEMIJA – liječenje; WERNICKEOVA ENCEFALOPATIJA –etiologija, liječenje, patofiziologija

SAŽETAK. *Refeeding*-sindrom (RFS) je ozbiljna i potencijalno fatalna komplikacija koja se javlja u bolesnika s ozbiljnom pothranjenosti različite etiologije nakon ponovnog, nekontroliranog uvođenja prehrane, osobito ugljikohidrata. Nastanak komplikacija RFS-a, koje mogu zahvatiti bilo koji organski sustav ili više njih uslijed ozbiljnog elektrolitskog disbalansa, uvjetovan je brzim metaboličkim promjenama koje nastaju prilikom prelaska organizma iz katabolizma u anabolizam te unutarstaničnom deplecijom fosfora, kalija, magnezija te vitamina i mineralnih tvari. Najčešće komplikacije RFS-a vezane uz nedostatak vitamina odnose se na nedostatak tiamina. Zbog svoje ključne koenzimske uloge u metabolizmu ugljikohidrata i aminokiselina razgranatih lanaca, tiamin je važan čimbenik za održavanje normalne funkcije prije svega cerebralnog metabolizma. Razumijevanje temeljnih biokemijskih procesa tijekom gladovanja te posljedično mehanizama i čimbenika koji utječu na metaboličke promjene tijekom RFS-a važno je radi pravovremenog prepoznavanja bolesnika u riziku i prevencije RFS-a te brojnih kliničkih komplikacija koje nosi bez obzira na modalitet nutritivne potpore.

Descriptors
REFEEDING SYNDROME – complications, physiopathology, prevention and control, therapy; MALNUTRITION – metabolism, therapy; NUTRITIONAL SUPPORT – adverse effects; HYPOPHOSPHATEMIA – complications, etiology, therapy; THIAMINE – physiology, therapeutic use; THIAMINE DEFICIENCY – complications, etiology, therapy; MAGNESIUM DEFICIENCY – therapy; HYPOKALEMIA – therapy; WERNICKE ENCEPHALOPATHY – etiology, physiopathology, therapy

SUMMARY. Refeeding syndrome (RFS) is a serious and potentially fatal complication that occurs in patients with severe malnutrition of various etiologies after repeated, uncontrolled introduction of a diet, especially carbohydrates. Complications of RFS develop due to rapid metabolic changes that occur during the switch from catabolism to anabolism, and cellular depletion of phosphorus, potassium, magnesium and micronutrients, and can affect one or more organ systems. Most of RFS complications associated with vitamin deficiency are related to thiamine deficiency. Due to its coenzyme role in the metabolism of carbohydrates and branched chain amino acids, thiamine is an important factor in maintaining the normal function primarily of cerebral energy metabolism. Understanding the basic biochemistry during starvation, and consequently the mechanisms and factors influencing metabolic changes during RFS, is important for timely identification of patients at risk and prevention of RFS and also many clinical complications it can cause regardless of nutritional support modality.

Refeeding-sindrom (RFS) definira se kao ozbiljan i potencijalno fatalan poremećaj elektrolita i tjelesnih tekućina koji nastaje uslijed metaboličkih abnormalnosti kod pothranjenih bolesnika nakon ponovnog uvođenja prehrane, bilo da se radi o oralnom, enteralnom ili parenteralnom putu primjene.[1] RFS je prvi put opisan nakon Drugoga svjetskog rata kod pothranjenih zarobljenika koji su umirali od zatajenja srca kada im je nakon dugotrajnog gladovanja ponovno uvedeno hranjenje.[2] Danas je patofiziologija RFS-a dobro razjašnjena, a podrazumijeva hormonalne i metaboličke promjene uslijed naglog prelaska organizma iz dugotrajnog katabolizma u anabolizam koje mogu dovesti do brojnih komplikacija kod pothranjenih bolesnika. Ozbiljnije komplikacije RFS-a mogu zahvaćati različite organske sustave iako se najčešće odražavaju na kardiovaskularni[3] i živčani sustav,[4] te ako se na vrijeme ne prepoznaju mogu dovesti i do smrtnog ishoda. Hipofosfatemija je glavno obilježje RFS-a, a obično nastaje između drugog i četvrtog dana od uvođenja nutritivne potpore.[5] Nadalje, nedostatak vitamina i mineralnih tvari, važnih kofaktora različitih enzima koji sudjeluju u metabolizmu, mogu izazvati ili pogoršati već postojeće komplikacije RFS-a. Ovdje je tiamin osobito važan zbog svoje neizostavne uloge u metabolizmu ugljikohidrata i aminokiselina razgranatog lanca, budući da nedostatak istoga može izazvati ozbiljne neurološke komplikacije kao što su Wernickeova encefalopatija i Wernicke-Korsakoffljev sindrom te laktatnu acidozu kao manje poznatu komplikaciju.[6]

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dina Ljubas Kelečić, https://orcid.org/0000-0003-4310-7580
Odjel za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb; e-pošta: ljubas.dina@gmail.com

Primljeno 21. rujna 2020., prihvaćeno 11. prosinca 2020.

Incidencija RFS-a u različitim bolničkim populacijama varira od 0,43% do 34%[7,8,9] ovisno o tome promatra li se hipofosfatemija ili pothranjenost kao glavni čimbenik rizika za nastanak RFS-a. Kod bolesnika koji primaju artificijelnu nutritivnu potporu (enteralnu ili parenteralnu prehranu), učestalost RFS-a je 3%.[5] Iako se primjena glukoze uz parenteralnu prehranu u literaturi navodi kao najčešći uzrok nastanka RFS-a, prema nekim radovima učestalost *refeeding* hipofosfatemije veća je kod enteralnog nego parenteralnog hranjenja.[10] Čimbenici rizika za nastanak RFS-a su pothranjenost, nenamjeran gubitak na tjelesnoj masi, minimalan ili nedovoljan peroralni unos hrane kroz dulje vremensko razdoblje te inicijalno niske serumske koncentracije kalija, fosfata ili magnezija prije uvođenja nutritivne potpore. Općenito, možemo reći da različite bolesti (kronični alkoholizam, anoreksija nervoza, tumori, kronična disfagija, depresija kod starijih bolesnika i dr.) i stanja (protrahirano povraćanje ili proljev, zatajenje ili upala probavne cijevi i dr.) kod kojih dolazi do smanjenog unosa, apsorpcije i/ili gubitka nutrijenata, predstavljaju potencijalni rizik za nastanak RFS-a.[11]

Cilj je ovoga rada razjasniti biokemijske i patofiziološke procese u pozadini nastanka RFS-a, pomoći liječnicima u prepoznavanju bolesnika u riziku nastanka *refeeding*-sindroma te prevenciji i liječenju istoga.

Patofiziologija *refeeding*-sindroma

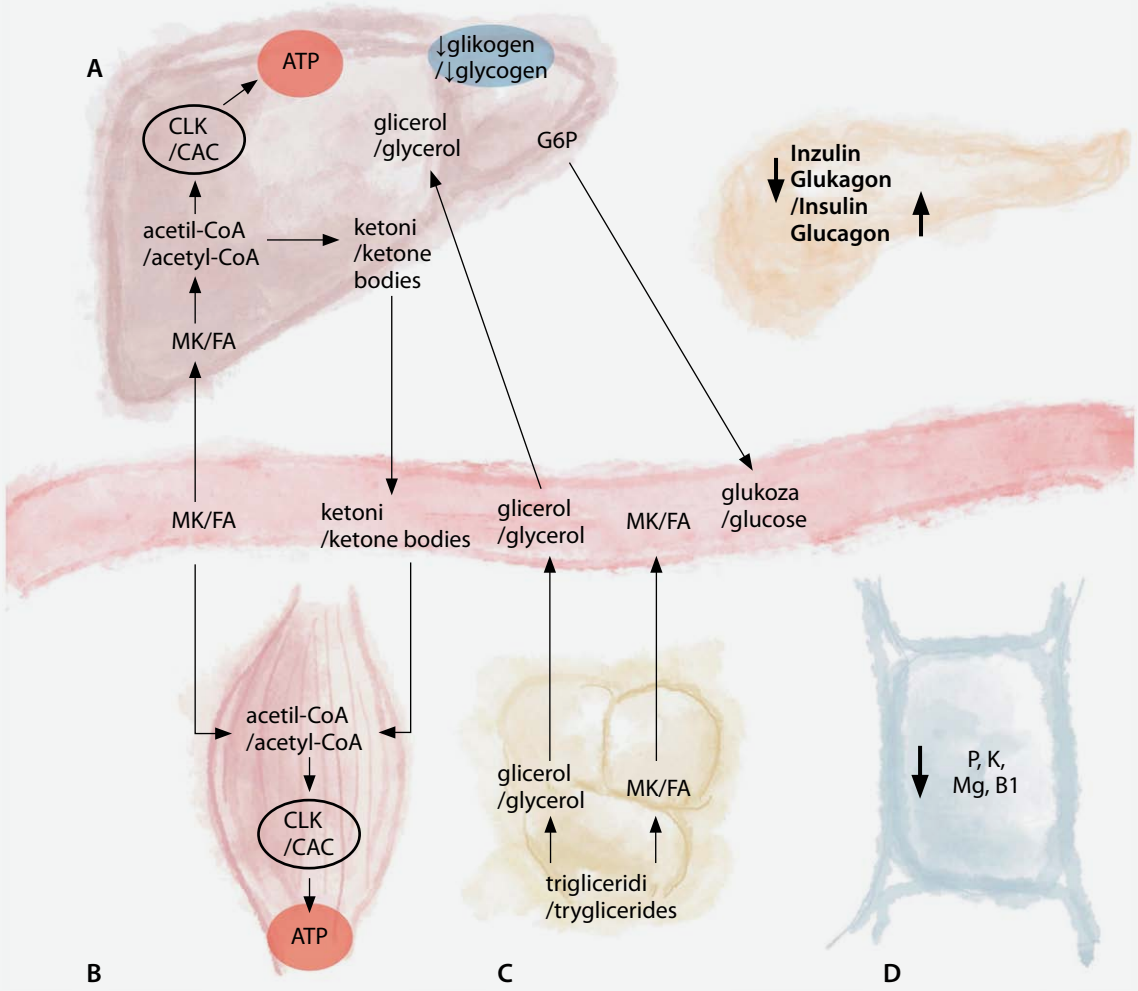
Patofiziologija RFS-a uključuje brze metaboličke promjene u bolesnika s narušenim nutritivnim statusom uslijed prelaska organizma iz katabolizma u anabolizam. Sniženje serumskih vrijednosti elektrolita, osobito fosfata, kalija i magnezija događa se zbog brzog ulaska ovih elektrolita zajedno s glukozom u stanice, uvjetovanog hormonskim promjenama, prije svega inzulina i glukagona.

Metabolizam tijekom gladovanja. Tijekom gladovanja izlučivanje inzulina se smanjuje kao odgovor na smanjeni unos ugljikohidrata, a povećava se lučenje glukagona koji potiče razgradnju, a inhibira sintezu glikogena pokretanjem cikličke AMP kaskade koja dovodi do fosforilacije i aktivacije fosforilaze i inhibicije glikogen-sintaze. Glukagon također inhibira sintezu masnih kiselina smanjenjem proizvodnje piruvata i smanjenjem aktivnosti acetil-CoA karboksilaze te stimulira glukoneogenezu u jetri i blokira glikolizu. Kod niske razine glukoze u krvi, mišići i jetra koriste masne kiseline kao osnovno metaboličko gorivo s obzirom na to da se glikogen iz jetre i mišića potroši već nakon 24 sata gladovanja. U početku gladovanja inicijalno započinje i mobilizacija i katabolizam bjelančevina koji se zatim brzo smanjuje jer se najveći dio energije dobiva iz slobodnih masnih kiselina i ketonskih tijela. Bjelančevine se najviše troše u prvoj i zadnjoj fazi gladovanja.[12] Glukoneogeneza se usporava, a time se smanjuje i mogućnost nastanka glukoze iz određenih aminokiselina i laktata, pa glicerol oslobođen iz triacilglicerola postaje glavni izvor za sintezu glukoze u jetri (jetra jedina sadrži enzim glicerol kinazu). Povećana razgradnja triacilglicerola u masnome tkivu uz glicerol oslobađa i slobodne masne kiseline koje se dalje metaboliziraju u jetri. Akumuliranje acetil-CoA iz slobodnih masnih kiselina u jetri smanjuje se ketogenezom kako bi se proizvela ketonska tijela acetoacetat i β-hidroksibutirat, oblici masti topljivi u vodi koji se ponovno metaboliziraju u acetil-CoA i koriste za proizvodnju energije za različita tkiva kao što su mišići, mozak, bubrezi (Slika 1.).[13] Mozak prvih nekoliko dana dobiva glukozu iz glicerola, a zatim se prilagođava uporabi ketonskih tijela koja nastaju iz masti u jetri te postaju glavno stanično gorivo. Na taj način štedi se glukoza u krvi za uporabu crvenih krvnih stanica koje se oslanjaju isključivo na glukozu za proizvodnju energije.

Smanjena upotreba glukoze u mozgu smanjuje potrebu i za jetrenom glukoneogenezom iz mišića i time se neizravno štiti mišićne proteine. Glavno obilježje prolongiranog gladovanja je ketoza, a aceton koji nastaje spontano razgradnjom acetoacetata daje dah po voćnom mirisu, karakterističan kod dugotrajnog gladovanja.[14]

Uloga tiamina. Tiamin, vitamin B1 ili aneurin (stariji naziv, tzv. „antineuritski" vitamin)[15] ima važnu ulogu u metabolizmu ugljikohidrata i aminokiselina razgranatih lanaca, zbog čega je neophodan nutrijent u stanicama različitih tkiva, osobito mozga koji ima velike potrebe za glukozom kao glavnim metaboličkim supstratom. U svom aktivnom obliku pirofosfata, tiamin je kofaktor enzima piruvat dehidrogenaze, α-ketoglutarat dehidrogenaze, transketolaze i α-keto kiselina dehidrogenaze uključenih u metaboličke puteve u kojima nastaje adenozin-trifosfat (ATP), nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH) i riboza-5-fosfat putem kojih nastaje energija u stanicama te se sintetiziraju aminokiseline, nukleinske kiseline i masne kiseline (Slika 2.).[16]

Zalihe tiamina, primarno u jetri te nešto u skeletnim mišićima, ograničene su (ukupno oko 30 mg), a nedostatak tiamina može nastati već nakon 2–3 tjedna u slučaju prehrane izrazito siromašne tiaminom, gladovanja, kroničnog alkoholizma, nekih tumora i drugih kliničkih bolesti i stanja. Organizam ne može sintetizirati tiamin te ga je potrebno svakodnevno unositi putem hrane ili dodataka prehrani u dnevnoj dozi od 1,1 – 1,2 mg kod odrasle populacije.[17] Tiamin pirofosfat je aktivni oblik tiamina koji sudjeluje u metabolizmu ugljikohidrata kao koenzim višekomponentnim enzimskim kompleksima. Piruvat dehidrogenaza i α-ketoglutarat dehidrogenaza su enzimi koji kataliziraju dekarboksilaciju piruvata, α-ketoglutarata i ami-

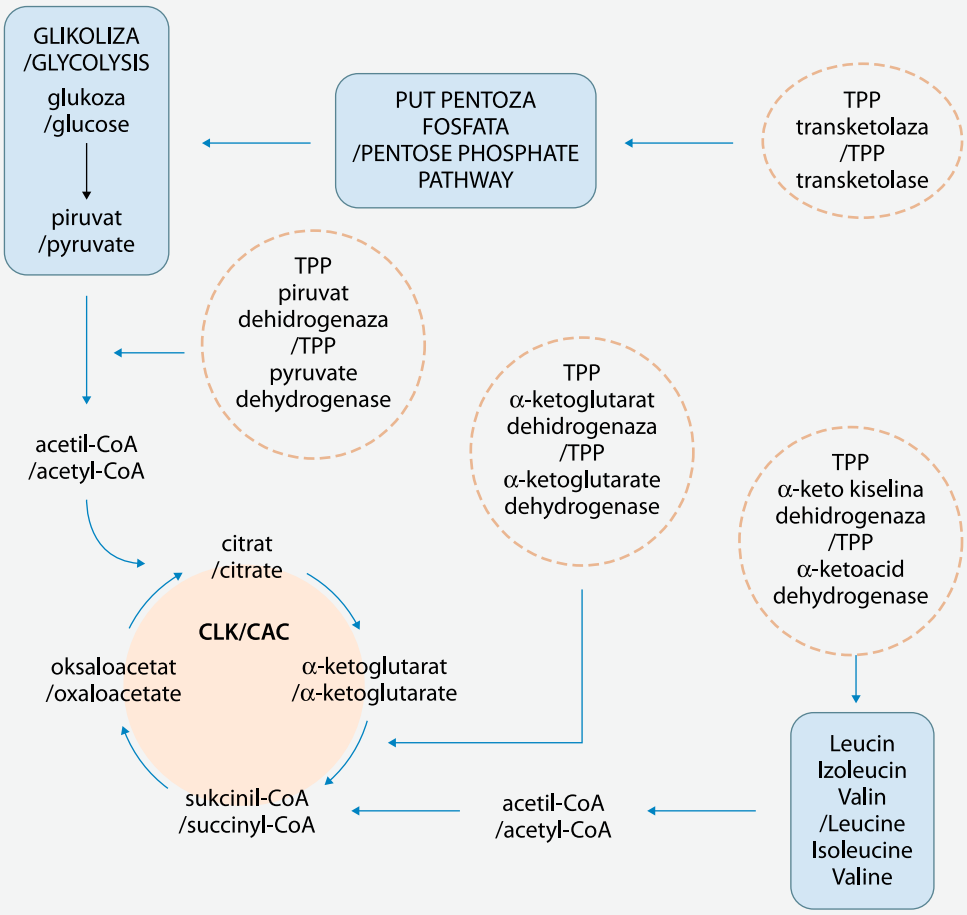


Slika 1. Metabolizam tijekom gladovanja u jetri (A), mišićima (B) i masnome tkivu (C). Promjene u stanici tijekom gladovanja (D). ATP, adenozin-trifosfat; CLK, ciklus limunske kiseline; G6P, glukoza-6-fosfat; MK, masne kiseline; P, fosfat; Mg, magnezij; B1, vitamin B1 (tiamin)

Figure 1. Metabolism during starvation in liver (A), muscle (B) and adipose tissue (C). Cell changes during starvation (D). ATP, adenosine triphosphate; CLK, citric acid cycle; G6P, glucose-6-phosphate; MK, fatty acids; P, phosphate; Mg, magnesium; B1, vitamin B1 (thiamine)

nokiselina razgranatog lanca do acetil-CoA, sukcinil-CoA i derivata aminokiselina razgranatog lanca kao produkata koji su povezani s Krebsovim ciklusom, a s ciljem nastanka energije iz hrane. Metabolizam aminokiselina leucina, izoleucina i valina dodatno doprinosi proizvodnji kolesterola te donira dušik za sintezu neurotransmitera, glutamata i γ-aminobutilne kiseline (GABA). Transketolaza katalizira pentoza metabolički put pentoza fosfata u citosolu koji je važan za nastanak riboza-5-fosfata potrebnog za sintezu nukleinskih kiselina, a djelomično je povezana i s glikolizom.[18] Budući da se aktivnost enzima transketolaze brzo smanjuje kod nedostatka tiamina, te s obzirom na to da se za razliku od ostalih enzima ovisnih o tiaminu ona nalazi i u crvenim krvnim stanicama, mjerenje njezine aktivnosti u crvenim krvnim stanicama koristi se i za procjenu nutritivnog statusa tiamina.[19] Tiamin ima ključnu ulogu u cerebralnom metabolizmu, jer se mozak primarno koristi glukozom kao glavnim supstratom za dobivanje energije, ali i zbog sinteze neurotransmitera. Enzimi ovisni o tiaminu nalaze se u središnjem i perifernom živčanom sustavu, a oko 80% tiamina troši se samo na aktivnost enzima u mozgu. Osim koenzimske uloge, tiamin ima i strukturnu ulogu u živčanom tkivu odnosno interakciji s biološkim membranama uključujući membrane aksona, mitohondrija i sinapsi, zatim ima ulogu u sinaptičkom prijenosu, staničnoj diferencijaciji, stvaranju sinapsi, aksonskom rastu i mijelogenezi.[20]

Ponovno uvođenje prehrane nakon gladovanja. Katabolizam masti i proteina tijekom gladovanja s vremenom dovodi do unutarstaničnog gubitka elektroli-



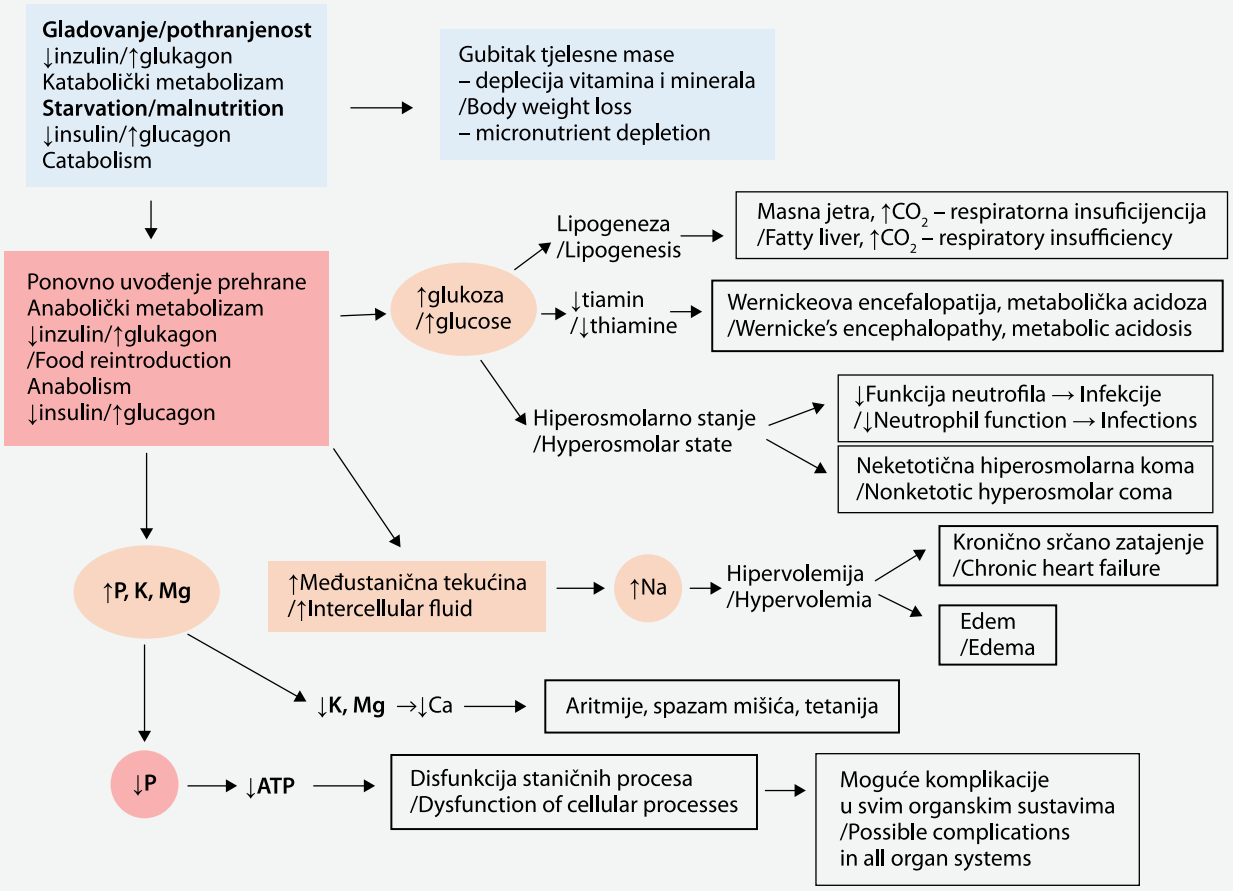
Slika 2. Uloga tiamina u metabolizmu ugljikohidrata i aminokiselina razgranatog lanca. TPP, tiamin pirofosfat; CLK, ciklus limunske kiseline

Figure 2. The role of thiamine in the metabolism of carbohydrates and branched chain amino acids. TPP, thiamine pyrophosphate; CLK, citric acid cycle

ta, osobito fosfata koji ima i ključnu ulogu u sintezi molekule ATP-a te kalija i magnezija. Normalne serumske vrijednosti ovih elektrolita (organizam bez obzira na tjelesne promjene održava serumske koncentracije elektrolita) kod pothranjenih bolesnika prije početka hranjenja često se pogrešno tumače te se bolesnike ne svrstava u rizičnu skupinu. Međutim, kad se počne uvoditi prehrana, osobito glukoza, zbog lučenja inzulina dolazi do naglog prelaska iz metabolizma masti u metabolizam ugljikohidrata, glukoza ulazi u stanicu i za sobom povlači fosfate (za sintezu ATP-a iz glukoze), magnezij i kalij, što se očituje sniženjem serumskih vrijednosti ovih elektrolita u 24 – 72 h.[21] Inzulin aktivira apsorpciju kalija u stanice putem natrij-kalijeve ATP-aze, koja također prenosi glukozu u stanice te povećava permeabilnost ostalih stanica za magnezij i fosfat. Zbog osmotske neutralnosti i povećanog lučenja inzulina dolazi do retencije natrija i vode, a ponovno aktiviranje metaboličkih puteva ovisnih o ugljikohidratima dodatno povećava potražnju za tiaminom. Hipofosfatemija, hipokalijemija i hipomagnezemija mogu se javiti u različitim rasponima te uzrokovati brojne komplikacije koje pak mogu imati učinke različitog intenziteta kod različitih bolesnika.[22,23]

Kliničke komplikacije *refeeding*-sindroma

Klinički simptomi *refeeding*-sindroma su različiti i često nepredvidivi te se mogu javiti akutno ili u kasnijoj fazi, a uključuju uglavnom kardiovaskularne i neurološke poremećaje iako se mogu dugoročno odraziti na sve organske sustave (Slika 3.). Promjene serumskih vrijednosti elektrolita mogu biti blage i asimptomatske, ali i ozbiljne te dovesti do komplikacija kao što su respiratorna i srčana insuficijencija, aritmije, hipotenzija, delirij, koma i smrt.[4] Nedostatak tiamina kao i nedostatak fosfata, kalija i magnezija utječe na sve organske sustave, a osobito na kardiovaskularni sustav te neurone i glia-stanice živčanog sustava. Najpoznati-



Slika 3. Patofiziologija RFS-a i kliničke komplikacije. Prilagođeno prema[24]: Boateng AA, Sriram K, Meguid MM, Crook M. Refeeding syndrome: treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. Nutrition 2010;26(2):156-67. P, fosfor; K, kalij; Mg, magnezij; Ca, kalcij; ATP, adenozin-trifosfat

Figure 3. Pathophysiology of RFS and clinical complications. Adapted from[24]: Boateng AA, Sriram K, Meguid MM, Crook M. Refeeding syndrome: treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. Nutrition 2010;26(2):156-67. P, phosphorus; K, potassium; Mg, magnesium; Ca, calcium; ATP, adenosine triphosphate

ja bolest nedostatka tiamina jest bolest beriberi koja se dijeli na vlažni beriberi ili kardiomiopatiju s edemima i laktaktnom acidozom i suhi beriberi koji se odnosi na periferni neurološki nedostatak kod kojega Wernicke-Korsakoffljev sindrom nazivamo još i možda-nim beriberijem.[25]

Kardiovaskularne komplikacije. Malnutricija kao posljedica nedovoljnog unosa proteina i energije rezultira proporcionalnim gubitkom skeletnog i srčanog mišićja (miokarda) koji utječe na sposobnost generiranja srčanoga minutnog volumena. Međutim, utjecaj malnutricije na atrofiju miokarda često se ne prepoznaje na vrijeme uslijed kompenzacijskih mehanizama srca. Nadalje, smatra se da nedostatak tiamina dovodi do periferne vazodilatacije i zatajivanja srca s visokim udarnim volumenom te do smanjene proizvodnje energije koja uz nedostatak određenih elektrolita utječe na smanjenje srčane kontraktibilnosti.[26] Kongestivno zatajenje srca rijetko nastaje u pothranjenih bolesnika, ali prilikom ponovnog uvođenja prehrane kod ovih bolesnika, osobito nakon duljeg razdoblja gladovanja, učestalost je visoka. Kardiomiopatija je opisana u literaturi kod bolesnika s anoreksijom nervozom, kroničnom zlouporabom alkohola te ozbiljnom pothranjenosti koja dalje pogoršava kardijalnu kaheksiju i atrofiju miokarda i time povećava rizik srčanog zatajenja i srčanih aritmija.[27,28] Pojačano lučenje inzulina u ranim fazama ponovnog uvođenja prehrane u bolesnika u riziku RFS-a utječe na bubrežnu retenciju natrija i vode uz posljedično povećanje ekstracelularne tekućine, nastajanje edema, ali i ozbiljnijih komplikacija kao što su aritmije, kongestivno zatajenje srca i plućni edem.[29] Prekomjerni unos kristaloidnih otopina bogatih natrijem koje se često primjenjuju kod hospitaliziranih bolesnika dodatno može pogoršavati kliničku sliku. Osim toga, poremećaji elektrolita, osobito kalija,

magnezija i fosfata koji se događaju tijekom *refeeding* sindroma mogu dovesti i do ozbiljnih aritmija, ali istovremeno i do mnogih drugih komplikacija koje osim kardiovaskularnog i živčanog sustava zahvaćaju i druge organske sustave (respiratorni, gastrointestinalni, hematološki, urinarni, endokrinološki i neuromuskularni). Ozbiljna hipofosfatemija može dovesti do parestezije, grčeva, konvulzija, oštećenja mišićne funkcije, rabdomiolize, trombocitopenije, koagulopatije, respiratorne insuficijencije i imunosupresije. Ozbiljna hipomagnezemija i hipokalijemija mogu izazvati aritmije, srčanu insuficijenciju i arest, rabdomiolizu, respiratornu insuficijenciju i dr.[30]

Neurološke komplikacije. Neurološke komplikacije *refeeding*-sindroma, od kojih je Wernickeova encefalopatija najčešća, poglavito se vežu uz nedostatak tiamina kod pothranjenih bolesnika nakon dugotrajne zlouporabe alkohola, ali su iste opisane i kod onkoloških bolesnika,[31] nakon gastrointestinalne kirurgije[32,33] te drugih kliničkih stanja i bolesti.[34] Prema studijama na životinjama te kod bolesnika s Wernickeovom encefalopatijom, smanjenje aktivnosti α-ketoglutarat dehidrogenaze u astrocitima najranija je biokemijska promjena koja se događa pri nedostatku tiamina, koja dovodi do ranog oštećenja glia-stanica, ali ne i neurona. Nakon 7 dana dolazi i do smanjene aktivnosti transketolaze, dok se aktivnost piruvat dehidrogenaze mijenja tek nakon 10 dana.[35] Biokemijski gledano, kroz metaboličke puteve ovisne o tiaminu, zbog nedostatka tiamina smanjena je aktivnost piruvat dehidrogenaze, nastaje manje acetil-CoA, piruvat prelazi u laktat koji se nakuplja u oštećenom tkivu i utječe na nastanak metaboličke acidoze.[36] Nadalje, smanjena aktivnost piruvat dehidrogenaze i α-ketoglutarat dehidrogenaze dovodi do smanjene proizvodnje ATP-a u mozgu, inhibicije aktivnosti katehol-O-metil transferaze, a time povećanja razine neurotransmitera dopamina, koji može dovesti do delirija, halucinacija i iluzija. Povećanje α-ketoglutarata, prekursora glutamina, zbog hipoaktivnosti α-ketoglutarat dehidrogenaze, dovodi do ekscitacije i delirija, ali i oslobađanja slobodnih radikala i neurotoksičnosti, što sve zajedno pridonosi propadanju neurona i glia-stanica te atrofiji CNS-a.[37] Smanjena sinteza acetil-CoA dovodi do manjka acetilkolina, dok smanjena aktivnost α-ketoglutarat dehidrogenaze može dovesti do smanjene sinteze ostalih neurotransmitera (glutamata, gama-aminomaslačne kiseline i aspartata), time inhibirajući sposobnost neurona da provode signal.[36] Smanjena aktivnost transketolaze dovodi i do smanjene sinteze mijelina te poremećaja sinteze ribonukleinske kiseline, budući da se smanjuje i proizvodnja riboze koja se koristi u sintezi nukleotida, nukleinskih kiselina, koenzima i polisaharida.[38] Nadalje, smanjena aktivnost transketolaza utjecat će na pogoršanje oksidativnog stresa uslijed smanjene proizvodnje reduciranog NADPH-a u pentoza fosfatnom putu, molekule koja ima važnu ulogu u zaštiti stanica od kisikovih radikala (stvaranje reduciranog glutationa) te kao reducens u biosintetskim reakcijama (lipida, kolesterola, neurotransmitera).[39] Važno je napomenuti da je i magnezij uz tiamin kofaktor transketolazama te nedostatak magnezija koji je često prisutan kod RFS-a smanjuje njihovu enzimsku aktivnost.[40] Kod bolesnika s kroničnom zlouporabom alkohola dolazi do oštećenja CNS-a, zbog povećanja aktivnosti enzima koji proizvode reaktivne radikale kisika (engl. *reactive oxygen species – ROS*) te povećanja nastanka acetaldehida (metabolita etanola) koji dalje pridonosi nastanku ROS-a, povećanju oksidativnog stresa i neurodegeneraciji.[41] Iako se kronična uporaba alkohola povezuje s WE, ona neće nastati ukoliko je tiamin dovoljno zastupljen u prehrani. Ono što doprinosi nastanku WE kod alkoholičara prije svega je nedovoljan unos putem hrane, malnutricija, povećana potreba za tiaminom uslijed metabolizma alkohola, smanjeni transport tiamina kroz crijevnu sluznicu, oštećenje jetre i njezine sposobnosti za pohranjivanje vitamina te pretvorbe u tiamin pirofosfat.[42] Rano otkrivanje nedostatka tiamina obično je otežano s obzirom na to da su klinički simptomi kao umor, glavobolja i razdražljivost blagi i nespecifični. WE karakterizira nagli nastanak mentalnih i motoričkih poremećaja, smetenosti, nistagmusa, djelomične oftalmoplegije i ataksije, te ako se ne prepozna i ne liječi može dovesti i do smrtnog ishoda. Kasna komplikacija Wernickeove encefalopatije zove se Korsakoffljeva psihoza ili Wernicke-Korsakoffljev sindrom, koji se razvija u 80% bolesnika s neliječenom WE,[43] a karakterizira ga gubitak pamćenja, smetenost i promjene u ponašanju. Zapravo se radi o dva neurološka stanja koja se odvijaju istodobno i koja imaju visoki morbiditet i mortalitet kod bolesnika sa zlouporabom alkohola.[44]

Laktatna acidoza. Kod nedostatka tiamina piruvat se ne može pretvoriti u acetil-CoA te se putem enzima laktat dehidrogenaze reducira u laktat. Tijekom tog procesa dolazi i do oslobađanja protona (vodikovih iona) u jednakom broju s molekulama proizvedenog laktata, što dovodi do metaboličke acidoze. Sekundarno nastaje i hiperglikemija, jer se višak laktata u jetri metabolizira u glukozu putem glukoneogeneze, a nedostatak tiamina koji je važan za endokrine i egzokrine funkcije pankreasa može uzrokovati pogoršanje sekrecije i sinteze inzulina.[45]

Prevencija i liječenje *refeeding*-sindroma

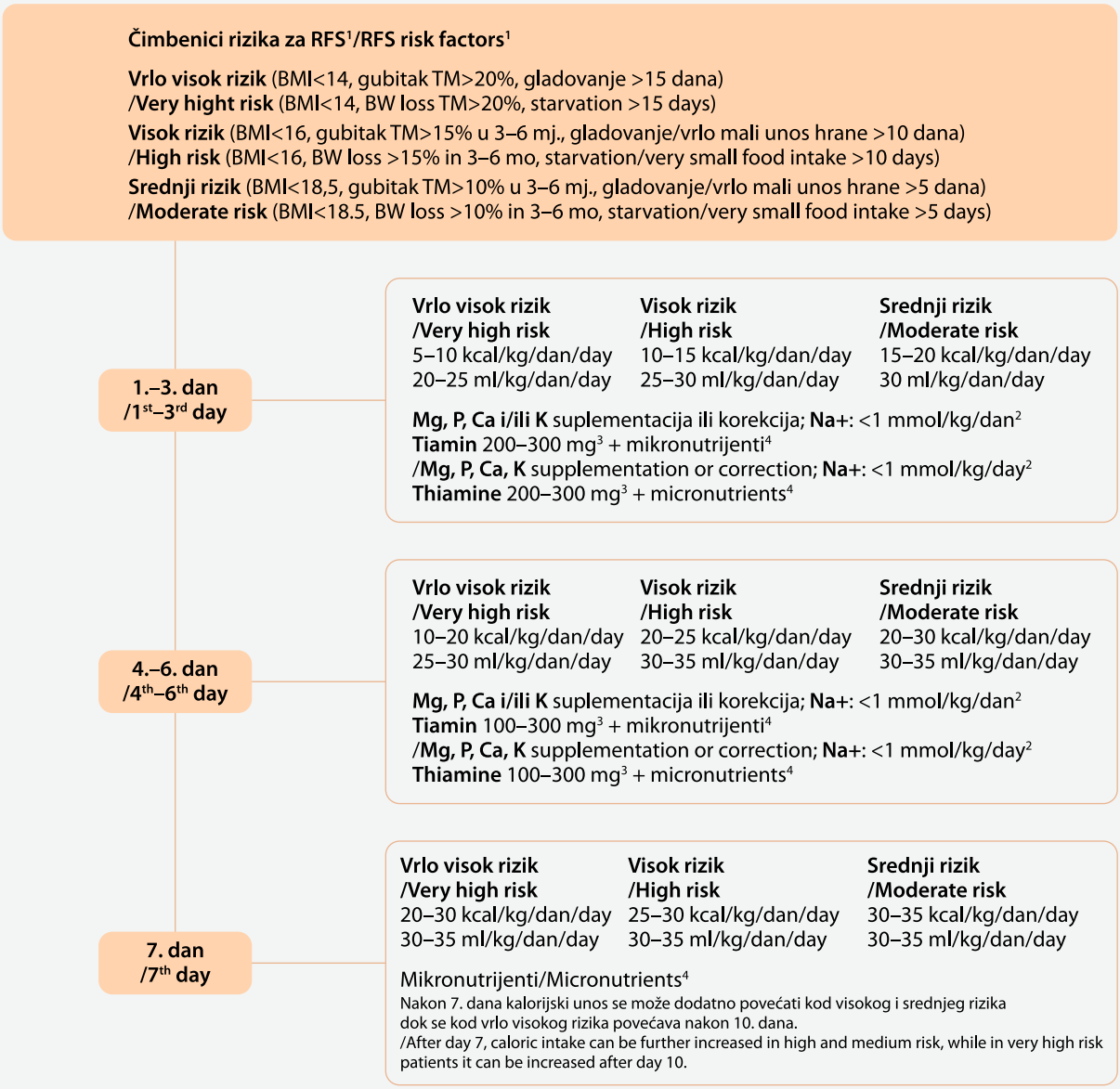
Prepoznavanje bolesnika koji su u riziku, usko praćenje bolesnika i odgovarajuća nutritivna intervencija ključ su prevencije nastanka RFS-a. Prema različitim prikazima slučajeva i preglednim radovima glavni

čimbenici rizika za nastanak RFS-a su indeks tjelesne mase (ITM) <16 kg/m^2, nenamjeran gubitak na tjelesnoj masi >15% u 3 do 6 mjeseci, minimalan ili nedovoljan peroralni unos hrane dulji od 10 dana te niske serumske koncentracije kalija, fosfata ili magnezija prije uvođenja nutritivne potpore.[46] Kod rizičnih bolesnika, prije svega, važno je izbjeći prekomjeran kalorijski unos, osobito same glukoze. *Refeeding*-sindrom se može izbjeći postupnim uvođenjem nutritivne potpore kroz nekoliko dana uz nadomjesnu primjenu tiamina i elektrolita sukladno serumskim vrijednostima. U literaturi postoji niz preglednih radova temeljenih na različitim prikazima slučajeva, smjernicama te ekspertnim mišljenjima vezanim uz preporuke prevencije RFS-a.[21–23,47]

Kod bolesnika s procijenjenim rizikom nastanka RFS-a nutritivna potpora, bilo da se radi o peroralnom, enteralnom ili parenteralnom hranjenju, uvodi se kroz nekoliko dana s inicijalnim unosom od oko 30–50% ukupnih potreba u prva 3 dana ovisno o stupnju rizika, a zatim se isti postupno povećava (Slika 4.). Kod izrazito vulnerabilnih bolesnika vrlo visokog rizika za RFS kalorijski unos započinje se sa samo 5–10 kcal/kg/dan uz dnevno praćenje serumskih vrijednosti elektrolita te supstituciju istih prema potrebi. Tiamin je nezaobilazan dio prevencije RFS-a te se uobičajeno kroz 5–7 dana primjenjuje u profilaktičkim dozama od 100–300 mg 30 minuta prije hranjenja.[47] Osim kalorijskog unosa važno je izbjeći i prekomjeran unos tekućine i natrija, osobito u ranim fazama uvođenja nutritivne potpore, kako bi se prevenirale gore navedene komplikacije vezane uz retenciju natrija i ekspanziju ekstracelularne tekućine. Hospitalizirani bolesnici nerijetko primaju kristaloidne otopine koje obično sadrže visok udio natrija te je kod procijenjenog vrlo visokog i visokog rizika nastanka RFS-a potrebno ograničiti unos natrija te izbjeći prekomjerni intravenozni unos tekućina putem ovih otopina i/ili lijekova. Porast na tjelesnoj masi veći od 1 kg tjedno mogao bi upućivati na retenciju vode i natrija. Kod bolesnika s rizikom RFS-a (kao i kod onih kod kojih je nastao RFS), potrebno je prvih nekoliko dana intenzivno pratiti vitalne znakove (EKG, otkucaje srca, krvni tlak, brzinu disanja), zatim mentalni status i neurološke funkcije, laboratorijske parametre, osobito elektrolite, ravnotežu tekućina i znakove edema.[48]

Liječenje *refeeding*-sindroma ovisit će o stupnju istoga i prisutnim komplikacijama, a uključuje nadoknadu elektrolita i tiamina, korekciju ravnoteže vode i natrija, kalorijskog unosa te dodatnu suplementaciju mikronutrijenata. Sniženje serumskih vrijednosti fosfata ispod 0,6 mmol/L ili bilo koja dva elektrolita (kalij, fosfati, magnezij) ispod referentnih vrijednosti kod bolesnika u riziku sumnja je na RFS, a ukoliko bolesnik ima prisutne i kliničke znakove poput edema, tahikardije ili tahipneje, možemo reći da je bolesnik razvio RFS.[47] Nadoknada elektrolita ovisi o serumskim vrijednostima, tjelesnoj masi bolesnika te kalorijskom unosu, a odvija se tijekom hranjenja koje se može smanjiti ukoliko se radi o prekomjernom kalorijskom unosu, ali se ne prekida u potpunosti. Kod blagog do umjerenog sniženja serumskih vrijednosti elektrolita, ako bolesnik nema simptoma, nadoknada je moguća i peroralnim putem uz dnevno praćenje istih, dok je kod ozbiljnog potrebna intravenska nadoknada uz kontrolu serumskih vrijednosti svakih 8–12 h. Kod ozbiljne hipofosfatemije fosfati se obično primjenjuju kao kalijeva (kalij hidrogen fosfat i kalij dihidrogen fosfat) ili natrijeva sol, odnosno otopina monobazne i dibazne soli kalija ili natrija koje je potrebno neposredno prije primjene razrijediti u 5-postotnoj glukozi ili fiziološkoj otopini (Tablica 1.). Upravo zbog toga potrebno je uzeti u obzir i dodatni unos natrija i kalija putem ove soli. Tijekom intravenozne supstitucije fosfata potrebno je redovito kontrolirati serumske vrijednosti i ostalih elektrolita, osobito kalcija, kako bi se izbjegle komplikacije hipokalcijemije.

Umjerena i ozbiljna hipomagnezemija kod RFS-a liječi se intravenozno s razrijeđenom otopinom magnezijeva sulfata (kod magnezija u serumu <0,5 mmol/L, 4–6 g $MgSO_4$ ili 0,2 mmol/kg/dan intravenozno ili 0,4 mmol/kg/dan oralno). S obzirom na to da se magnezij sporo distribuira između ekstracelularne i intracelularne tekućine, a vrlo brzo eliminira putem bubrega, kod stanja koja nisu hitna preporučuje se duljina infuzije magnezij sulfata od 6–12 h.[49] Korekcija hipokalijemije bilo koje etiologije općenito je dobro poznata liječnicima, a kod RFS-a ista se korigira IV putem kalijeva klorida koji se inicijalno, ovisno o stupnju hipokalijemije, daje od 20–40 mmol, zatim se doziranje ponavlja ukoliko nakon 6–8 h serumske vrijednosti nisu u referetnom rasponu (dnevni unos 1–2 mmol/kg/dan kalija ovisno o serumskim vrijednostima, oralno ili intravenozno). Hipokalijemija se može pogoršati u slučaju prisutne hipomagnezemije, jer je magnezij važan za aktivnost kalij-natrijeve pumpe, a time i za resorpciju kalija u tubulima, pa je potrebno istovremeno korigirati oba elektrolita.[49] Kao i kod fosfata, potrebna je prilagodba doze ako bolesnik ima bubrežnu insuficijenciju. Nadoknada željeza nije preporučljiva u prvih nekoliko dana uvođenja nutritivne potpore bolesnika u riziku budući da ista može utjecati na pogoršanje hipokalijemije te nastajanje i pogoršanje hipofosfatemije.[50] Kod bolesnika s neurološkim simptomima koji upućuju na WE potrebno je odmah dati tiamin intravenskim putem, s obzirom na to da je peroralni oblik neučinkovit u liječenju WE. Ne postoji konsenzus oko optimalne doze i oblika pripreme tiamina te trajanja liječenja RFS-a ili WE, već različite preporuke za primjenu istoga koje proizlaze iz znan-



[1] Poznata dugotrajna zlouporaba alkohola ili droga te inicijalno niske serumske vrijednosti elektolita dodatni su čimbenici rizika za RFS / Long-term alcohol or drug abuse and initially low serum electrolyte levels are additional risk factors for RFS;

[2] restrikcija unosa natrija odnosi se prije svega na visoki i vrlo visoki rizik RFS-a tijekom prvih 5–6 dana uvođenja nutritivne potpore / restriction of sodium intake refers primarily to the high and very high risk of RFS during the first 5–6 days of introducing nutritional support;

[3] profilaktički unos tiamina nakon 3. dana kod srednjeg i visokog rizika RFS-a može se smanjiti na 100 mg dnevno te do 5. dana i potpuno ukinuti / prophylactic intake of thiamine in medium and high risk of RFS can be reduced to 100 mg per day after third day and after fifth day it can be completely discontinued;

[4] dnevna suplementacija mikronutrijenta, vitamina (200% PU) i mineralnih tvari (100% PU) / Recommended Dietary Allowance (RDA) of micronutrients, vitamins (200% RDA) and minerals (100% RDA).

Slika 4. Algoritam za prevenciju refeeding sindroma. Prilagođeno prema[47]: Friedli N, Stanga Z, Culkin A i sur. Management and prevention of refeeding syndrome in medical inpatients: An evidence-based and consensus-supported algorithm. Nutrition 2018;47:13–20.

Figure 4. Algorithm for prevention of refeeding syndrome. Adapted according to[47]: Friedli N, Stanga Z, Culkin A et al. Management and prevention of refeeding syndrome in medical inpatients: An evidence-based and consensus-supported algorithm. Nutrition 2018;47:13–20.

stvenih publikacija. Prema smjernicama za dijagnostiku, liječenje i prevenciju WE Europske federacije neuroloških društava, kod liječenja WE potrebno je dati visoke doze od 500 mg i.v. tri puta dnevno kroz nekoliko dana (zbog kratkog poluvijeka slobodnog tiamina u krvi od samo 96 minuta).[51]

Tablica 1. Preporuka supstitucije fosfata kod hipofosfatemije RFS-a[24,48]
Table 1. Recommendation of phosphate substitution in RFS hypophosphatemia[24,48]

Hipofosfatemija / Hypophosphatemia	Nadoknada / Treatment		
Blaga (0,8 – 0,6 mmol/L) / Mild (0.8 – 0.6 mmol/L)	Peroralno: tablete/efervete natrijevog fosfata (16 mmol fosfata 1 – 2 x dnevno) / Oral supplementation: sodium phosphate (16 mmol phosphate QD to BID)		
Umjerena[1] (0,6–0,4 mmol/L) i ozbiljna (<0,4 mmol/L) / Moderate[1] (0.6–0.4 mmol/L) and severe (<0.4 mmol/L)	IV kalijev ili natrijev fosfat 0,3 – 0,6 mmol/kg/dan[2] / IV potassium or sodium phosphate 0.3 – 0.6 mmol/kg/day[2] Maks. koncentracija za perifernu venu do 15 mmol fosfata u 500 ml 5% glukoze ili 0,9% NaCl / brzina infuzije 4–6 h / Max. concentration for peripheral vein up to 15 mmol of phosphate in 500 ml 5% glucose or 0.9% NaCl / infusion rate 4–6 h		
Ukupno / Total	TM < 50 kg	TM 50 – 70 kg	TM > 70 kg
	IV: 10–30 mmol	IV: 20–40 mmol	IV: 30–50 mmol

QD – quaque die (once a day); BID – bis in die (twice a day); IV-intravenozno / intravenously; TM / BW – tjelesna masa / body weight.
[1] Kod umjerene hipofosfatemije, nadoknada fosfata moguća je i peroralnim putem kao kod blage hipofosfatemije, međutim, ukoliko bolesnik ima simptome ili nuspojave kao primjerice proljev na peroralni oblik fosfata, potrebno je supstituirati fosfate IV. / In moderate hypophosphatemia, phosphate replacement is also possible orally as in mild hypophosphatemia, however, if the patient has symptoms or side effects such as diarrhea on the oral phosphate form, phosphates IV should be substituted.
[2] Kod bubrežne isuficijencije potrebno je korigirati dozu (<50% inicijalne doze). Kod bolesnika u JIL-u koncentracija fosfata u otopini kao i doziranje mogu biti drugačiji. / Dose adjustment (<50% of initial dose) should be corrected for renal insufficiency. In ICU patients the phosphate concentration in the solution as well as the dosage may be different.

Zaključak

Prepoznavanje i intenzivno praćenje rizičnih bolesnika uz adekvatnu nutritivnu potporu i profilaktičku primjenu tiamina te razumijevanje patofiziologije i komplikacija RFS-a važno je za prevenciju nastanka, ali i pravovremeno i adekvatno liječenje istoga. Iako je do sada u znanstvenoj literaturi objavljen velik broj prikaza slučajeva i preglednih radova vezanih uz RFS, učestalost RFS-a još uvijek je visoka. U modernim i razvijenim bolničkim sustavima ovim se problemom bave multidisciplinarni nutritivni timovi koje čine liječnici, medicinske sestre, farmaceuti i nutricionisti sa znanjem i ekspertizom na području kliničke prehrane. Takvi timovi imaju važnu ulogu u prevenciji i liječenju *refeeding*-sindroma, ali i edukaciji ostalih zdravstvenih djelatnika.

LITERATURA

1. *Mehanna HM, Moledina J, Travis J.* Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. Brit Med J 2008;336 (7659):1495–8.
2. *Schnitker MA, Mattman PE, Bliss TL.* A clinical study of malnutrition in Japanese prisoners of war. Ann Intern Med 1951; 35:69–96.
3. *Campos-Ferrer C, Cervera-Montes M, Romero A, Borrás S, Gómez E, Ricart C.* Cardiogenic shock associated with inappropriate nutritional regimen: refeeding syndrome. Nutr Hosp 2004;19(3):175–7.
4. *Crook MA, Panteli JV.* The refeeding syndrome and hypophosphataemia in the elderly. J Intern Med 2005;257:397–8.
5. *Rio A, Whelan K, Goff L, Reidlinger DP, Smeeton N.* Occurrence of refeeding syndrome in adults started on artificial nutrition support: prospective cohort study. Brit Med J Open 2013;3:e002173.
6. *Duca J, Lum CJ, Lo AM.* Elevated Lactate Secondary to Gastrointestinal Beriberi. J Gen Intern Med 2016;31(1):133–6.
7. *Camp MA, Allon M.* Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. Miner Electrolyte Metab 1990;16:365–8.
8. *Marik PE, Bedigian MK.* Refeeding Hypophosphatemia in Critically Ill Patients in an Intensive Care Unit. Arch Surg 1996;131:1043–7.
9. *Kraaijenbrink BV, Lambers WM, Mathus-Vliegen EM, Siegert CE.* Incidence of refeeding syndrome in internal medicine patients. Neth J Med 2016;74:116–21.
10. *Zeki S, Culkin A, Gabe SM, Nightingale JM.* Refeeding hypophosphataemia is more common in enteral than parenteral feeding in adult in patients. Clin Nutr 2011;30(3):365–8.
11. *National Institute for Health and Care Excellence.* Clinical guidelines. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2003.
12. *Stryer L.* Biokemija. Zagreb: Školska knjiga; 1991.
13. *Pelley JW.* Integration of Carbohydrate, Fat, and Amino Acid Metabolism. Elsevier's Integrated Review Biochemistry. 2. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012, str. 109–19.
14. *Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L.* Biochemistry. 5. izd. New York: WH Freeman; 2002.
15. *Jansen BCP, Donath WF.* Antineuritische vitamine. Chem Weekblad 1926;23:1387.
16. *Lonsdale D.* A review of the biochemistry, metabolism and clinical benefits of thiamin(e) and its derivatives. Evid Based Complement Alternat Med 2006;3(1):49–59.
17. *Institute of Medicine.* Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington: National Academies Press; 1998.
18. *Depeint F, Bruce WR, Shangari N, Mehta R, O'Brien PJ.* Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. Chem Biol Interact 2006;163(1–2):94–112.
19. *Rossouw JE, Labadarios D, Krasner N, Davis M, Williams R.* Red blood cell transketolase activity and the effect of thia-

mine supplementation in patients with chronic liver disease. Scand J Gastroenterol 1978;13(2):133–8.
20. *Bettendorff L.* Thiamine in excitable tissues: reflections on a non-cofactor role. Metab Brain Dis 1994;9:183–209.
21. *Khan LU, Ahmed J, Khan S, Macfie J.* Refeeding syndrome: a literature review. Gastroenterol Res Pract 2011;2011:19–30.
22. *Stanga Z, Brunner A, Leuenberger M i sur.* Nutrition in clinical practice—the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. Eur J Clin Nutr 2008;62(6):687–94.
23. *Mehanna H, Nankivell PC, Moledina J, Travis J.* Refeeding syndrome – awareness, prevention and management. Head Neck Oncol 2009;1(1):4.
24. *Boateng AA, Sriram K, Meguid MM, Crook M.* Refeeding syndrome: treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. Nutrition 2010;26(2):156–67.
25. *MSD priručnik dijagnostike i terapije.* Dostupno na: http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/poremecaji-prehrane/manjak-vitamina-ovisnost-o-njima-i-toksicnost/tiamin. Pristupljeno 21. 7. 2020.
26. *Webb JG, Kiess MC, Chan-Yan CC.* Malnutrition and the heart. Can Med Assoc J 1986;135(7):753–8.
27. *Kohn MR, Golden NH, Shenker IR.* Cardiac arrest and delirium: presentations of the refeeding syndrome in severely malnourished adolescents with anorexia nervosa. Journal of Adolescent Health 1998;22(3):239–43.
28. *Miller RJH, Chew D.* Re-feeding syndrome and alcoholic cardiomyopathy: A case of interacting diagnoses. J Cardiol Cases 2016;14(3):90-3.
29. *Veverbrants E, Arky RA.* Effects of fasting and refeeding: I. Studies on sodium, potassium and water excretion on a constant electrolyte and fluid intake. J Clin Endocrinol Metab 1969;29:55–62.
30. *Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS.* Review of the refeeding syndrome. Nutr Clin Pract 2005;20(6):625–33.
31. *Isenberg-Grzeda E, Alici Y, Hatzoglou V, Nelson C, Breitbart W.* Nonalcoholic Thiamine-Related Encephalopathy (Wernicke-Korsakoff Syndrome) Among Inpatients With Cancer: A Series of 18 Cases. Psychosomatics 2016;57(1):71–81.
32. *Rufa A, Rosini F, Cerase A i sur.* Wernicke Encephalopathy After Gastrointestinal Surgery for Cancer: Causes of Diagnostic Failure or Delay, Int J Neurosci 2011;121(4):201–8.
33. *Krznaric Z, Vranesic Bender D, Ljubas Kelecic D, Brinar M.* Wernicke's encephalopathy during parenteral nutrition in a Crohn's disease patient. Nutrition 2011;27(4):503–4.
34. *Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA.* EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. Eur J Neurol 2010;17 (12):1408–18.
35. *Sechi G, Serra A.*Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. Lancet Neurol 2007;6(5):442–55.
36. *Jankowska-Kulawy A, Bielarczyk H, Pawel´czyk T, Wro´blewska M, Szutowicz A.* Acetyl-CoA and acetylcholine metabolism in nerve terminal compartment of thiamine deficient rat brain. J Neurochem 2010;115:333–42.
37. *Osiezagha K, Ali S, Freeman C, Barker NC, Jabeen S, Maitra S.* Thiamine deficiency and delirium'. Innov Clin Neurosci 2013; 10:26–32.
38. *Boros LG, Steinkamp MP, Fleming JC, Lee WN, Cascante M, Neufeld EJ.* Defective RNA ribose synthesis in fibroblasts from patients with thiamine-responsive megaloblastic anemia (TRMA). Blood 2003;102:3556–61.
39. *Dhir S, Tarasenko M, Napoli E, Giulivi C.* Neurological, Psychiatric, and Biochemical Aspects of Thiamine Deficiency in Children and Adults. Front Psychiatry 2019;10:207.
40. *Peake R, Godber I, Maguire D.* The effect of magnesium administration on erythrocyte transketolase activity in alcoholic patients treated with thiamine. Scott Med J 2013;58(3); 139–42.
41. *Hernández JA, López-Sánchez RC, Rendón-Ramírez A.* Lipids and Oxidative Stress Associated with Ethanol-Induced Neurological Damage. Oxid Med Cell Longev 2016;2016:1543809.
42. *Thomson AD.* Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of Wernicke-Korsakoff syndrome. Alcohol Alcohol Suppl 2000;35:2–7.
43. *MSD priručnik dijagnostike i terapije.* Dostupno na: http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/psihijatrija/lijekovi-droge-i-ovisnost/korsakoffljeva-psihoza. Pristupljeno 25. 4. 2020.
44. *Sanvisens A, Zuluaga P, Fuster D i sur.* Long-Term Mortality of Patients with an Alcohol-Related Wernicke-Korsakoff Syndrome. Alcohol Alcohol 2017;52(4):466–71.
45. *Mee L, Nabokina SM, Sekar VT, Subramanian VS, Maedler K, Said HM.* Pancreatic beta cells and islets take up thiamin by a regulated carrier-mediated process: studies using mice and human pancreatic preparations. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2009;297(1):G197–206.
46. *National Institute for Health and Clinical Excellence.* Nutrition support in adults Clinical guideline CG32. 2006. www.nice.org.uk/page.aspx?o=cg032. Pristupljeno 25. 4. 2020.
47. *Friedli N, Stanga Z, Culkin A i sur.* Management and prevention of refeeding syndrome in medical inpatients: An evidence-based and consensus-supported algorithm. Nutrition 2018;47:13–20.
48. *da Silva JSV, Seres DS, Sabino K i sur.* ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome [published correction appears in Nutr Clin Pract. 2020 Jun;35(3):584–585]. Nutr Clin Pract 2020;35(2):178–95.
49. *Salford Royal Care Organisation Intravenous fluid guideline for resuscitation and maintenance.* 2018. https://www.srft.nhs.uk/EasysiteWeb/getresource.axd?AssetID=13959&type=full&servicetype=Inline. Pristupljeno 10. 5. 2020.
50. *Ifie E, Oyibo SO, Joshi H, Akintade O.* Symptomatic hypophosphataemia after intravenous iron therapy: an underrated adverse reaction. Endocrinol Diabet Metab Case Rep 2019; 2019(1):19–0065. 3.
51. *Ammouri W, Harmouche H, Alaoui M, Tazi ZM, Maamar MM, Adnaoui M.* Gayet –Wernicke encephalopathy in non alcoholic patients: A serious Complication. J Rare Dis Res Treat 2016;1(2):59–63.

Liječ Vjesn 2021;143:130–138
https://doi.org/10.26800/LV-143-3-4-9

Pregled | Review

Arteritis divovskih stanica

Giant cell arteritis

Dijana Perković[1], Simeon Grazio[2], Tatjana Kehler[3], Jadranka Morović Verglas[4], Srđan Novak[5], Višnja Prus[6], Branimir Anić[7]

[1] Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Split
[2] Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[3] Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju i liječenje bolesti srca, pluća i reumatizma Thalassotherapia Opatija, Opatija
[4] Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KB Dubrava, Zagreb
[5] Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka, Rijeka
[6] Zavod za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek, Osijek
[7] Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb

Deskriptori
ARTERITIS DIVOVSKIH STANICA – dijagnoza, farmakoterapija, patofiziologija;
TEMPORALNE ARTERIJE – patologija;
INTERLEUKIN 6 – fiziologija, u krvi;
C-REAKTIVNI PROTEIN – analiza;
REUMATSKA POLIMIALGIJA – komplikacije;
ISHEMIČNA OPTIČKA NEUROPATIJA – komplikacije;
GLUKOKORTIKOIDI – terapijska uporaba;
INTERLEUKIN 6, RECEPTORI – antagonisti i inhibitori;
HUMANIZIRANA MONOKLONSKA PROTUTIJELA – terapijska uporaba

SAŽETAK. Arteritis divovskih stanica ili gigantocelularni arteritis (engl. *Giant Cell Arteritis* – GCA) najčešći je vaskulitis starije životne dobi. Obično zahvaća ogranke karotidnih arterija, poglavito temporalnu i oftalmičku arteriju. Nastanku bolesti uz genetsku predispoziciju doprinose i okolišni čimbenici. Interleukin 6 (IL-6), čija razina korelira s upalnom aktivnošću, jedan je od ključnih citokina u patogenezi bolesti. Sterilna upala stijenke arterije uz hiperplaziju intime i razvoj okluzije dovodi do ishemije koja je odgovorna za nastanak simptoma. U kliničkoj slici dominira glavobolja uz opće simptome. Može nastati i nagli gubitak vida zbog anteriorne ishemičke optičke neuropatije (engl. *anterior ischemic optic neuropathy* – AION). Nerijetko su prisutni i znakovi reumatske polimijalgije (*polymyalgia rheumatica* – PMR). U laboratorijskim nalazima tipična je izrazito ubrzana sedimentacija eritrocita (SE) i povišen C reaktivni protein (CRP). Dijagnoza se temelji na kliničkoj slici, laboratorijskim nalazima, patohistološkoj analizi bioptata temporalne arterije te radiološkim slikovnim prikazima. Brzo postavljanje dijagnoze ključno je za pravodobno i adekvatno liječenje i sprječavanje nastanka ranih i kasnih komplikacija (sljepoće, aneurizme i disekcije arterija). Liječenje je donedavno bilo ograničeno na primjenu glukokortikoida (GK) i konvencionalnih imunomodulatora. U ovom preglednom radu navedene su nove terapijske mogućnosti proizašle iz boljeg poznavanja patofiziologije bolesti. Recentna istraživanja rezultirala su korekcijama smjernica za liječenje GCA (što je 2018. godine učinilo i Hrvatsko reumatološko društvo) preporukom primjene IL-6 inhibitora, tocilizumaba u bolesnika s refraktornom ili relapsnom bolešću, a inicijalno u bolesnika s povišenim rizikom za razvoj komplikacija. U tijeku su klinička istraživanja koja otvaraju i druge terapijske opcije u skoroj budućnosti.

Descriptors
GIANT CELL ARTERITIS – diagnosis, drug therapy, physiopathology; TEMPORAL ARTERIES – pathology;
INTERLEUKIN-6 – blood, physiology;
C-REACTIVE PROTEIN – analysis;
POLYMYALGIA RHEUMATICA – complications;
OPTIC NEUROPATHY, ISCHEMIC – complications;
GLUCOCORTICOIDS – therapeutic use;
RECEPTORS, INTERLEUKIN-6 – antagonists and inhibitors; ANTIBODIES, MONOCLONAL, HUMANIZED – therapeutic use

SUMMARY. Giant cell arteritis (GCA) is the most common vasculitis of older age. It usually affects the branches of carotid arteries, especially temporal and ophthalmic artery. In addition to genetic predisposition, environmental factors also contribute to the development of the disease. Interleukin 6 (IL-6), whose level correlates with inflammatory activity, is one of the key cytokines in the pathogenesis of the disease. Sterile inflammation of the artery wall with intimal hyperplasia and the development of occlusion leads to ischemia which is responsible for the onset of symptoms. The clinical picture is dominated by headache together with general symptoms. Sudden loss of vision may occur due to anterior ischemic optic neuropathy (AION). Frequently, signs of rheumatic polymyalgia are also present. Markedly high erythrocyte sedimentation rate (ESR) and elevated C reactive protein (CRP) are typical. The diagnosis is based on clinical and laboratory findings, temporal artery biopsy, and imaging examinations. Prompt diagnosis is crucial for timely and adequate treatment as well as prevention of early and late complications (blindness, arterial aneurysm or dissection). Until recently, treatment has been limited to the use of glucocorticoids and conventional immunomodulating drugs. This review paper outlines new therapeutic approaches arising from a better knowledge of pathophysiology. Insights from recent studies led to corrections of GCA treatment guidelines (as did the Croatian Society for Rheumatology in 2018) by recommending IL-6 inhibitor tocilizumab for patients with refractory or relapsing disease, and initially in patients at increased risk for complications. Clinical trials are underway that could deliver other therapeutic options in the near future.

Arteritis divovskih stanica (engl. *Giant Cell Arteritis* – GCA) je vaskulitis velikih i srednje velikih arterija. Najčešće se javlja u starijoj životnoj dobi.[1] Bolest je nepoznate etiologije. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, laboratorijskih parametara, nalaza biopsije temporalne arterije i slikovnih metoda. Brzo po-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Dijana Perković, prim., dr. med., https://orcid.org/0000-0002-6188-0502
Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti,
Klinički bolnički centar Split, Šoltanska 1, 21000 Split;
e-pošta: dijana.perkovic@hotmail.com

Primljeno 21. rujna 2020., prihvaćeno 18. siječnja 2021.

stavljena dijagnoza ključna je za pravodobno i adekvatno liječenje koje podrazumijeva brzo postizanje kontrole bolesti i sprječavanje nastanka ranih i kasnih komplikacija.[2–4] Donedavno je liječenje bilo ograničeno na primjenu glukokortikoida (GK) i konvencionalnih imunomodulatora u težim slučajevima bolesti.[5] Bolje poznavanje uloge interleukina-6 (IL-6) u patofiziologiji bolesti omogućilo je napredak u liječenju, korekciju smjernica te uporabu tocilizumaba u određenim indikacijama.[6]

Epidemiologija

GCA se uobičajeno javlja u osoba starijih od 50 godina života. Naime, incidencija bolesti se progresivno povećava nakon 50. godine i doseže vrhunac u dobi od 70 do 80 godina.[1] Stoga je dob najznačajniji pojedinačni čimbenik rizika za GCA. Tako stopa incidencije na 100.000 ljudi/godina iznosi 19,8 za dob ≥50, 23 za dob ≥60 odnosno 44,7 za dob ≥90 godina života.[7] Bolest se rijetko javlja u afričkim, arapskim i azijskim zemljama.[8–10] Najveća prevalencija GCA zabilježena je u bijelaca, posebice u skandinavskim zemljama te u okrugu Olmsted i Minnesota u SAD-u, gdje stanovništvo ima sličnu etničku pripadnost.[7] U Europi incidencija GCA značajno varira. Tako se stopa incidencije GCA za populaciju ≥50 godina, na 100.000 ljudi/godina kreće od 3,6 u Njemačkoj do 32,4 u Norveškoj.[7] Bolest se dva do tri puta češće pojavljuje u žena.

Patofiziologija

GCA zahvaća uglavnom velike i srednje velike arterije. Ključnu ulogu u patofiziologiji GCA ima IL-6, proupalni citokin koji stvaraju brojne stanice ljudskog organizma, prvenstveno limfociti T i B, monociti te fibroblasti. Signalni put IL-6 ovisan je o membranskom glikoproteinu (gp) 130, čija aktivacija dovodi do fosforilacije transkripcijskog čimbenika – STAT3. Gp130 se aktivira nakon vezanja na kompleks sastavljen od IL-6 i njegovog receptora, koji je ili transmembranski protein (mIL-6R) eksprimiran na nekim B i T limfocitima, megakariocitima, endotelnim stanicama, hepatocitima, monocitima i makrofagima ili topljivi protein (sIL-6R).[11] Signalizacija preko sIL-6R naziva se transsignalizacija i više je uključena u patološka svojstva povezana s IL-6 nego što je to klasična signalizacija koja koristi mIL-6R.

Koncentracija IL-6 izrazito je povećana u bolesnika s GCA, a povezana je s razinom C-reaktivnog proteina (CRP) te aktivnošću bolesti. Nadalje, u bolesnika s GCA poremećena je ravnoteža Th17/Treg limfocita, a upravo je ova ravnoteža kontrolirana od strane IL-6 (jer IL-6 povećava Th17).[11–13] Pokazano je da inhibicija IL-6 korigira neravnotežu Th17/Treg, smanjenjem povećanog broja Th17 limfocita u bolesnika s GCA.[14]

IL-6 pospješuje migraciju leukocita u stijenke krvnih žila. Naime, nakon aktivacije s IL-6 endotelne stanice (koje na svojoj membrani iskazuju mIL-6R i gp 130) povećavaju ekspresiju adhezijskih molekula, primjerice VCAM-1 (engl. *vascular cell adhesion molecule 1*) i ICAM-1 (engl. *intercellular adhesion molecule 1*), što dovodi do novačenja leukocita koji izražavaju njihove ligande VLA-4 (engl. *very late antigen-4*) i LFA-1 (engl. *lymphocyte function-associated antigen-1*).[13] IL-6 bi mogao biti uključen i u procese vaskularnog remodeliranja.[15]

Pretpostavlja se da u bolesnika s GCA, za sada nepoznati patogen aktivira dendritičke stanice (DC) putem *Toll-like* receptora (TLR). Aktivirane DC mijenjaju svoju morfologiju i proizvode brojne kemokine (engl. *chemokine ligand*: CCL19, CCL20 i CCL21), što ih čini sposobnim za novačenje, aktiviranje i polarizaciju CD4+ T stanica u Th1 i Th17 limfocite, ovisno o citokinima u njihovom okruženju. Blokiranjem signalnog puta IL-6 inhibira se Th17 polarizacija.[14] Osim IL-6 i drugi citokini sudjeluju u patofiziološkom procesu u GCA. Primjerice, interferon-γ (IFN-γ) inducira proizvodnju nekoliko kemokina iz stanica glatkih mišića vaskularnog sustava, među kojima i CCL2 koji novači monocite i potiče njihovu diferenciraju u makrofage i multinuklearne divovske stanice.[16] Makrofazi adventicije proizvode IL-6, IL-1 i čimbenik nekroze tumora-α (engl. *tumor necrosis factor α* – TNF-α), koji su odgovorni za sistemske simptome u bolesnika s GCA. Divovske stanice i makrofazi aktivirani s IFN-γ također sintetiziraju čimbenik rasta endotelnih stanica (engl. *vascular endothelial cell growth factor* – VEGF) koji potiče neovaskularizaciju, dok faktor rasta izveden iz trombocita (engl. *platelet derived growth factor* – PDGF) i endotelin-1 induciraju migraciju i proliferaciju stanica glatke muskulature stijenki krvnih žila (engl. v*ascular smooth muscle cells* – VSMC) uzrokujući hiperplaziju intime, stenozu i okluziju krvne žile, uz posljedične ishemijske simptome GCA.[13,16]

Dijagnostički postupak

Dijagnoza GCA temelji se na specifičnoj kliničkoj slici, laboratorijskim i slikovnim nalazima, a potvrđuje se patohistološkom analizom bioptata temporalne arterije.[2–4,17]

Klinički pregled uključuje palpaciju temporalne arterije, auskultaciju dostupnih arterija te mjerenje krvnog tlaka na obje ruke kako bi se isključile vaskularne stenoze.[2] U većine bolesnika s GCA nalazimo ubrzanu sedimentaciju eritrocita (SE) i povišenu razinu CRP-a.[3] Ova dva biljega nisu specifični, ali su dovoljno osjetljivi u svakodnevnoj kliničkoj praksi (SE: 77% do 86%; CRP: 95% do 98%). Samo 4% bolesnika s patohistološki potvrđenim GCA imalo je normalne vrijednosti SE i CRP-a u vrijeme postavljanja dijagnoze.[4] Određi-

vanje navedenih upalnih biljega korisno je u dijagnostičkoj procjeni te dugoročnom praćenju bolesnika s GCA.[3] No, osjetljivost ovih parametra je smanjena u prepoznavanju recidiva u bolesnika, koji se liječe imunosupresivnim lijekovima (SE: 12% do 58%; CRP: 50%).[18] U bolesnika s GCA mogu se naći povišene vrijednosti i drugih biljega sistemske upale kao što je leukocitoza i/ili trombocitoza, povećanje proteina akutne faze u elektroforezi serumskih proteina, a česta je normokromna normocitna anemija.[3] No, još uvijek nedostaju visoko specifični biomarkeri koji bi olakšali dijagnostiku GCA. Razine IL-6, koji je glavni induktor stvaranja CRP-a, u neliječenih su bolesnika povišene. Međutim, zasad nema dokaza da je određivanje razine IL-6 superiornije od CRP-a za donošenje kliničkih odluka te se ne preporučuje njegovo određivanje u rutinskoj kliničkoj praksi.[19] Antiferitinska antitijela se mogu naći u 90% neliječenih bolesnika s GCA.[20]

Biopsija temporalne arterije te histološka analiza bioptata zlatni su standard u dijagnostici GCA. Uzorak temporalne arterije za histološku analizu trebao bi biti do 2 cm dužine. Preporučuje se unilateralna biopsija na strani izraženijih simptoma. Histološki se u stijenci arterije tipično nađe upalna infiltracija limfocitima, makrofazima i divovskim stanicama. Divovske stanice i granulomi nađu se u oko 50% pozitivnih nalaza biopsije. Upalni proces je segmentalan, a najčešće se nalazi na prijelazu iz adventicije u mišićni sloj ili može biti ograničen samo na adventiciju, a rjeđe na *vasa vasorum* u adventiciji. Negativan nalaz biopsije ne isključuje GCA. Naime, biopsija je pozitivna u 85 – 95% bolesnika**.** Biopsija ne bi trebala odgoditi započinjanje liječenja, budući da histološke promjene perzistiraju 2 do 4 tjedna od početka liječenja.[21–24]

Godine 1990. Američko reumatološko društvo (engl. *American College of Rheumatology* – ACR) je objavilo klasifikacijske kriterije GCA (Tablica 1.). Pozitivnih najmanje tri od pet ACR kriterija povezano je s 90% osjetljivosti i 90% specifičnosti. Kriteriji nisu dizajnirani kao dijagnostički, već u svrhu istraživanja za osiguravanje veće uniformnosti bolesnika, odnosno kao klasifikacijski kriteriji. No, korisni su za orijentaciju u rutinskoj kliničkoj praksi.[25] U tijeku je izrada novih smjernica DCVAS (engl. *Diagnostic and Classification Criteria for Primary Systemic Vasculitis*) grupe, koje su još u fazi nacrta, a kojima se pokušava sveobuhvatnije definirati kriterije za GCA, uključivo ekstrakranijalnu bolest i primjenu novih slikovnih metoda.

Godine 2016. su objavljeni revidirani ACR (rACR) klasifikacijski kriteriji koji uključuju veći broj parametara (Tablica 2.), a temelje se na bodovanju parametara. Prisutnost 3 ili više bodova od 11, pri čemu najmanje 1 bod pripada domeni 1, potrebna je za dijagnozu GCA. No, ove kriterije treba dodatno validirati.[26]

Korištenje slikovnih metoda u dijagnostici i praćenju GCA, posebice u bolesnika s inicijalno nejasnom kliničkom slikom, od velike je važnosti. Ultrazvuk (UZ) i magnetska rezonancija (MR) omogućuju prikaz kranijalnih i ekstrakranijalnih velikih krvnih žila. Daju informacije o debljini stijenke krvne žile i promjenama lumena. Kompjutorizirana tomografska angiografija (CTA) omogućuje vizualizaciju aneurizmatskih i drugih promjena aorte koje nastaju kao komplikacija bolesti. Pozitronska emisijska tomografija s kompjutoriziranom tomografijom (PET-CT) vrlo je osjetljiva metoda za rano otkrivanje upale krvnih žila, napose korisna u ekstrakranijalnom obliku bolesti.

Za prikaz temporalne arterije u bolesnika s kranijalnim oblikom GCA preporučuje se UZ. Karakteristično se nađe nekompresibilni *halo* oko lumena krvne žile i to je najrelevantniji nalaz koji upućuje na GCA. UZ se u ovih bolesnika preporučuje zbog visokog stupnja osjetljivosti, lakog pristupa, odsutnosti zračenja ili drugih proceduralnih rizika, kao i relativno niskih troškova u usporedbi s drugim slikovnim pretragama.[27,28]

Radna skupina za mjerenje ishoda u reumatologiji (engl. *Outcome Measures in Rheumatology* – OMERACT) definirala je UZ nalaz u bolesnika s GCA kao *„... homogeno, hipoehoično zadebljanje stijenki koje je dobro razgraničeno prema luminalnoj strani te vidljivo u uzdužnim i poprečnim presjecima...“*[27] Prikaz *haloa* temporalne arterije pokazao je osjetljivost od 77% i specifičnost od 96% u usporedbi s kliničkom dijagnozom GCA.[28]

Detekcija stenoze temporalne arterije ili okluzije nisu povećali dijagnostički doprinos u odnosu na prikaz samog *haloa*. Lažno pozitivni *halo* moguće je ponekad vidjeti i u drugim oblicima vaskulitisa (npr. u ANCA pozitivnih vaskulitisa, u infektivnim bolestima ili u bolesnika s teškom arterosklerozom).[29,30] Nalaze UZ-a treba interpretirati u okviru kliničke slike i laboratorijskih nalaza.

Tablica 1. ACR klasifikacijski kriteriji arteritisa divovskih stanica (GCA) iz 1990. godine[25]
Table 1 ACR classification criteria for giant-cell arteritis (GCA) from 1990[25]

1. **Dob iznad 50 godina / Age at disease onset ≥ 50 years**
2. Novonastala glavobolja / New headache
3. Poremećaj temporalne arterije (osjetljivost, slabiji puls) / Temporal artery abnormality
4. SE ≥50 mm/h / ESR ≥50 mm/h
5. Pozitivan nalaz biopsije temporalne arterije (vaskulitis s infiltracijom mononuklearnim stanicama, granulomatozna upala, nalaz divovskih stanica) / Abnormal artery biopsy (vasculitis with mononuclear infiltration, granulomas and giant cell findings)

Kriteriji su zadovoljeni ako je pozitivno 3 i više od 5 parametara / Criteria are met if 3 and more from 5 parameters are positive

Tablica 2. Revidirani rACR klasifikacijski kriteriji arteritisa divovskih stanica (GCA) iz 2016. godine[26]
Table 2. rACR classification criteria for giant-cell arteritis (GCA) from 2016[26]

Uključni kriteriji / Entry criteria	Bodovi / Points:
Bolesnici iznad 50 godina / Age at onset ≥ 50 years	NA
Odsutnost isključnih kriterija[a] / Absence of exclusion criteria[a]	NA
Boduju se / Scoring:	
	Domena 1 / Domain 1
1. Novonastala lokalizirana glavobolja[b] / New onset localized headache[b]	1
2. Iznenadna pojava vidnih poremećaja[b] / Sudden onset of visual disturbances[b]	1
3. Reumatska polimijalgija / Polymyalgia rheumatica (PMR)	2
4. Klaudikacija čeljusti[b] / Jaw claudication[b]	1
5. Poremećaji temporalne arterije[c] / Abnormal temporal artery[c]	do 2 / up to 2
	Domena 2 / Domain 2
6. Neobjašnjiva vrućica i/ili anemija / Unexplained fever and/or anemia	1
7. SE ≥50/h[d] / ESR ≥ 50 mm/hour[d]	1
8. Pozitivan nalaz biopsije temporalne arterije[e] / Compatible pathology[e]	do 2 / up to 2

Prisutnost 3 ili više bodova od 11, pri čemu najmanje 1 bod pripada domeni 1 zajedno s uključnim kriterijima, potrebno je za dijagnozu GCA. / In the presence of 3 points or more out of 11 with at least one point belonging to domain 1 along with all entry criteria, the diagnosis of giant cell arteritis can be established.
NA – nije primjenjivo / not applicable
[a] Kriteriji za isključivanje: ORL i upala oka, zahvaćenost bubrega, kože i perifernog živčanog sustava, infiltracija pluća, limfadenopatija, ukočenost vrata, gangrena ili ulceracija prstiju / [a] Exclusion criteria are including : ENT and eye inflammation, kidney, skin and peripheral nervous system involvement, lung infiltration, lymphadenopathies, stiff neck and digital gangrene or ulceration
[b] Kriteriji se ne mogu objasniti drugom etiologijom / [b] No other etiologies can better explain anyone of the criteria
[c] Zadebljana i/ili temporalna arterija bez pulsa: 1 bod, bolna temporalna arterija: 1 bod / [c] Enlarged and/or pulseless temporal artery : 1 point / tender temporal artery: 1 point
[d] Zanemariti u prisutnosti PMR / [d] Ignored in the presence of PMR
[e] Vaskularna i/ili perivaskularna fibrinoidna nekroza zajedno s infiltracijom leukocita: 1 bod, granulom 1 bod / [e] Vascular and/or perivascular fibrinoid necrosis along with leukocyte infiltration: 1 point /and granuloma: 1 point

Pregledavanje aksilarnih arterija osobito je korisno u bolesnika u kojih postoji sumnja na GCA s negativnim ili neuvjerljivim UZ-om temporalnih arterija. S obzirom na tek blagi porast osjetljivosti (2%) prikazivanjem aksilarne i temporalne arterije u usporedbi sa samom procjenom temporalne arterije preporučuje se prvo pregledavanje temporalne arterije.[31] Ako pregled temporalne arterije nije potvrdio dijagnozu, a postoji klinička sumnja na GCA, potrebno je pregledati ostale krvne žile, kao što su aksilarne ili druge ekstrakranijalne ili intrakranijalne arterije.

Napredak u tehnikama snimanja, uključujući MR angiografiju (MRA), CTA, PET i *color duplex (CD)* UZ, doveli su do poboljšanja u dijagnostici GCA. No, njihova uloga u praćenju aktivnosti bolesti zahtijeva daljnju procjenu.

Postkontrastna T1-ponderirana *spin-echo* MR arterija vlasišta nova je obećavajuća metoda u dijagnostici GCA. Detektira napetost stijenke i pojačanje kasnog kontrasta u arterijama vlasišta bolesnika s dokazanim GCA.[32,33]

MR bi mogla imati veliki značaj u dijagnostici GCA. Istraživanja su pokazala visoku podudarnost između MR-a i biopsije temporalne arterije te se zaključuje da u bolesnika s normalnim nalazima MR-a ne bi bilo potrebe za biopsijom temporalne arterije. No, kliničko značenje ovih rezultata još je uvijek nejasno.[34]

Klinička slika

Simptomi GCA mogu nastupiti postupno ili naglo. U dijela bolesnika bolest može početi prodromalnim općim simptomima (inapetencija, opća slabost, mijalgija, vrućica, noćno znojenje ili gubitak na tjelesnoj težini). Opći simptomi mogu se pojaviti nekoliko dana ili tjedana prije ostalih simptoma.[23] Najčešći simptomi u bolesnika s GCA su: glavobolja (u oko 70–90% bolesnika), bol u mišićima vrata, ramenog i zdjeličnog obruča (u 50–70% bolesnika), umor i opća slabost (u oko 50% bolesnika), klaudikacija čeljusti (u oko 40% bolesnika) i povišena tjelesna temperatura (u oko 35% bolesnika).[35]

Glavobolja je tipično, iako ne patognomonično obilježje GCA. Najčešće je riječ o novonastaloj glavobolji, odnosno glavobolji s novim značajkama u bolesnika koji su prethodno imali glavobolju. Glavobolja je najčešće lokalizirana u temporalnoj i okcipitalnoj regiji, a rjeđe okcipito-nuhalno ili difuzno. Obično je pulsirajuća i stalna. Simptomi sukladni reumatskoj polimi-

jalgiji (PMR) česti su u bolesnika s GCA i te dvije bolesti obično koegzistiraju. Tako je u nekim serijama 10–15% bolesnika s čistom dijagnozom PMR imalo pridruženi GCA dokazan biopsijom temporalne arterije. S druge strane, 50–70% bolesnika s GCA imaju pridruženu PMR. Bolesnici s blažim oblicima GCA navode samo generaliziranu bol u mišićima i neuobičajeni opći umor.[36] Većina bolesnika ima bolnu osjetljivost iznad zglobova (napose ramena i kukova). Sinovitis koji se ranije smatrao isključnim kriterijem za GCA ipak može biti prisutan u manjeg broja bolesnika, prvenstveno kao blaži izljev u ramenima, koljenima i/ili ručnim zglobovima.

Klaudikacije čeljusti očituju se kao umor i neugodan osjet u žvakaćim mišićima tijekom žvakanja krute hrane (npr. meso, žvakaće gume) ili se čak javlja kod duljega govorenja. Klaudikacija čeljusti visoko je prediktivna za temporalni arteritis i posljedica je ishemije maksilarne arterije koja opskrbljuje mišiće žvakače (masetere).

Oko 50% bolesnika s GCA tijekom bolesti ima simptome i znakove poremećaja vida. Početni očni simptomi mogu biti intermitentni – tipično kao jednostrano zamućenje vida ili gubitak vida, obično bez bolova ili u nekim slučajevima kao diplopija. Djelomični gubitak vidnoga polja nakon nekoliko dana može rezultirati kompletnom sljepoćom, što je važno za potrebu rane dijagnostike i terapije. Trajnom gubitku vida mogu prethoditi i vizualne halucinacije (Charles Bonnetov sindrom).[37] Prolazne ponavljajuće epizode nejasnoga vida obično su reverzibilne, dok je nagli potpuni gubitak vida obično ireverzibilan ako se promptno ne započne s terapijom. Ako se u bolesnika s jednostranim gubitkom vida ne započne liječenje GCA, drugo oko može biti zahvaćeno u roku 1–2 tjedna. Važno je napomenuti da gubitak vida prethodi promjenama očne pozadine u smislu infarkta očnoga živca za otprilike 36 sati.[34] Neuro-oftalmičke manifestacije GCA uz poremećaj vida uključuju diplopiju[38], nistagmus, internuklearnu oftalmoplegiju[39] i abnormalnosti zjenice.[40] Okulomotorni aparat može biti zahvaćen na različitim razinama, uključujući živce i moždano deblo. Najčešće su zahvaćeni ekstraokularni mišići, što se obično očituje kao dnevna fluktuacija poremećaja mobilnosti oka. Hornerov sindrom, koji se ranije povezivao s GCA, relativno je rijetka pojava. Ptoza i mioza mogu nastupiti zajedno ili odvojeno od drugih okulomotornih poremećaja. Zahvaćenost temporalne arterije manifestira se bolovima u temporalnoj regiji te značajnom osjetljivošću i na mali pritisak.[35] Ostali simptomi i znakovi bolesti uključuju eritem, nodularno zadebljanje ili oslabljene pulzacije na zahvaćenoj strani temporalne arterije. U GCA mogu biti zahvaćene i ostale velike arterije, što je češće u žena, bolesnika mlađe životne dobi te onih kojima je trebalo više vremena do postavljanja dijagnoze. Klinički simptomi i znakovi zahvaćenosti ostalih krvnih žila uključuju: klaudikacije (prvenstveno u rukama), vaskularne šumove, razliku u perifernim pulsevima i aortnu regurgitaciju. Stoga se svim bolesnicima s GCA prilikom fizikalnog pregleda mora posebno obratiti pozornost na mjerenje krvnog tlaka na obje ruke, auskultaciju srca i mogućih vaskularnih šumova u području karotida te arterija koje vode prema udovima.[41] Osjetljivost na pritisak u području karotidne arterije (karotidodinija) javlja se u oko 15% bolesnika, a šum u oko 10–20% bolesnika s GCA i često je obostran. Zahvaćenost aorte i njezinih primarnih ogranaka može biti klinički nijema – bolesnici s izoliranom zahvaćenošću velikih žila mogu se prezentirati samo konstitucijskim simptomima, simptomima PMR-a i povišenim reaktantima akutne faze bez jasnog uzroka.[42] Ostali simptomi koji se rijetko nađu u bolesnika s GCA su zahvaćenost vertebro-bazilarne arterije (može se prezentirati kao stanje akutne smetenosti, sve do kome!).

Kognitivne smetnje vjerojatno su posljedica vaskularnih promjena u talamusu i mezencefalonu. Akutna encefalopatija rijetka je komplikacija GCA i ima lošu prognozu, jer u većine bolesnika progredira u komu i smrt. Neki bolesnici s GCA imaju audiovestibularne poremećaje kao što su vestibularna disfunkcija i/ili oštećenje sluha.[43] U malog broja bolesnika mogu se razviti tranzitorna ishemična ataka i/ili moždani udar (4–7% bolesnika), sindrom karpalnog kanala i slične periferne neuropatije (5% bolesnika), klaudikacije ždrijela i jezika (4% bolesnika). Vrlo rijetko se može razviti infarkt i nekroza jezika, što je gotovo patognomonično za GCA.[44]

Mnoge su kliničke manifestacije GCA nespecifične, pa je stoga diferencijalna dijagnoza široka. Tu prvenstveno spadaju glavobolje (najčešće migrene), PMR kao izolirana bolest bez GCA, različiti vaskulitisi, napose Takayasu arteritis koji može imati toliko slične znakove i simptome da ga je ponekad nemoguće razlikovati od GCA, osim što se javlja u mlađih osoba. Granulomatoza s poliangitisom (raniji naziv Wegenerova granulomatoza) i poliarteritis nodosa ponekad mogu zahvatiti temporalnu arteriju.[45] Osim toga, u obzir dolazi i aterosklerotska vaskularna bolest koja zahvaća karotide, nearterijske ishemične optičke neuropatije, iritis i uveitis, sistemske bolesti vezivnog tkiva (npr. sistemski eritemski lupus), sistemske infekcije, herpes zoster, perzistentna idiopatska facijalna bol, neoplazme, stanja povezana sa zubnom patologijom, bolest sinusa te arteriovenske fistule.[46]

Metaanaliza koja je provedena u cilju identifikacije vrijednosti različitih kliničkih manifestacija u dijagnozi GCA, a uključila je 21 studiju s 2.680 bolesnika koji su bili podvrgnuti biopsiji temporalne arterije, od kojih je 1.050 (39%) imalo pozitivan nalaz biopsije,

pokazala je da najveću vjerojatnost (engl. *likelihood ratio* – LR) za pozitivan nalaz biopsije temporalne arterije imaju sljedeći nalazi prilikom fizikalnog pregleda: promijenjena ili uvećana temporalna arterija (LR 4,3), odsutnost pulsa temporalne arterije (LR 2,7) i osjetljivost u području temporalne arterije (LR 2,6).[47]

Liječenje

Visoke doze sistemskih glukokortikoida (GK) temelj su terapije GCA. Liječenje treba započeti odmah nakon postavljanja dijagnoze, posebno u bolesnika s poremećajem vida. Početak liječenja ne treba odgađati do pristizanja rezultata biopsije ili slikovnih pretraga. U bolesnika koji su razvili ili imaju visoki rizik od nuspojava GK-a dozu je neophodno reducirati. U takvim slučajevima može se primjeniti metotreksat (MTX) ili tocilizumab.

U bolesnika s osnovanom kliničkom sumnjom na GCA koja nije potvrđena patohistološki ili slikovnim metodama treba biti oprezan te isključiti infekcije i maligne bolesti.

Učinkovitost GK-a u liječenju GCA potvrđena je višegodišnjim kliničkim iskustvom iako nema placebo-kontrolirane kliničke studije koja bi potvrdila njihovu učinkovitost. Primjena GK-a dovodi do brzog poboljšanja sistemskih simptoma i znakova, a pravovremenom primjenom mogu se spriječiti najteže komplikacije GCA, poput gubitaka vida. Preporučena doza GK-a je ekvivalentna dozi prednizona 1 mg/kg (maksimalno 60 mg/dan) u jednoj dnevnoj dozi ukoliko nema znakova ishemijskog oštećenja organa (npr. gubitka vida).[23,41,48,49]

Ako je došlo do gubitka vida, povremene diplopije ili su se razvili drugi znakovi ishemijskog oštećenja organa, preporučuje se primjena intravenskih „pulseva" metilprednizolona (uobičajeno 500 do 1000 mg intravenski svaki dan tijekom tri dana), nakon čega slijedi oralna terapija s prednizonom doze 1 mg/kg/dan (maksimalno 60 mg/dan). Iako nije potkrijepljen studijama, ovaj pristup se koristi zbog presudne važnosti sprječavanja oštećenja vida uzrokovanog s GCA. Naime, kada jednom nastupi oštećenje, rijetko dolazi do njegova povrata.[50–52]

Početna visoka doza prednizona obično se primjenjuje dva do četiri tjedna. Ako je početna doza prednizona 60 mg/dan, može se smanjiti za 10 mg/dan svaka dva tjedna uz pretpostavku da su se simptomi i znakovi bolesti smirili, a SE i CRP su u granicama referentnih vrijednosti. Nakon toga, doza se može postupno smanjivati za 5 mg svaka dva tjedna do 20 mg/dan, potom za 2,5 mg svaka dva tjedna do 10 mg/dan ako nema egzacerbracije bolesti. Nakon postizanja dnevne doze od 10 mg, dozu lijeka treba još sporije snižavati (1 mg/mjesečno). Terapiju bi trebalo primjenjivati barem 12 do 24 mjeseca.[53–55] No, u dijela bolesnika (20–25%) primjena GK-a je potrebna duže vrijeme, ponekad i doživotno. U početku liječenja prije svake promjene doze GK-a idealno bi bilo, uz kliničke simptome i znakove bolesti, kontrolirati SE i CRP, a redovito praćenje bolesnika je neophodno kako bi se na vrijeme uočio relaps bolesti. Ako porast SE ili CRP-a nije popraćen simptomima koji upućuju na relaps bolesti nije potrebno povećavati dozu GK-a. Naime, reaktante akutne faze kao što su SE i CRP uvijek treba razmatrati u kontekstu kliničke slike. Smatra se da je CRP korisniji za praćenje aktivnosti bolesti u odnosu na SE.[4,56,57]

U slučaju refraktorne bolesti ili relapsa bolesti uz GK se može dodati imunomodulator. U tu svrhu od konvencionalnih imunomodulatora najčešće se koristi metotreksat (MTX). Metaanaliza 4 klinička ispitivanja na 166 bolesnika, objavljena 2007. godine, pokazala je da je uz MTX češća mogućnost potpunog ukidanja GC-a te manji boj relapsa bolesti, ali nije bilo razlike u nuspojavama.[5] Nedavno objavljeno istraživanje provedeno u jednom centru na 84 bolesnika koji su primali GK i MTX i 84 bolesnika koji su primali samo GK pokazalo je da je dodavanje MTX-a GK-u smanjilo broj relapsa za 2 puta, dok nije bilo razlike u prekidu terapije GC-om.[58] Nadalje, postoje podatci da i primjena ciklofosfamida može biti od koristi u bolesnika s refraktornom bolešću, kao i u onih s nuspojavama GK-a, iako se zbog svoje toksičnosti taj lijek rijetko koristi u liječenju ove bolesti.[59] U novije vrijeme pokazalo se da i primjena leflunomida može smanjiti broj relapsa kao i kumulativnu dozu GK-a.[60] Nedavno objavljeni podatci slovenskih autora ukazali su da je u grupi bolesnika u kojoj je uz GK primjenjivan leflunomid 10 mg bilo statistički značajno manje relapsa bolesti u odnosu na one koji nisu primali leflunomid (13,3% naspram 39,1%). Kumulativna doza GC-a također je bila statistički značajno manja u grupi liječenoj leflunomidom.[61] Bolje poznavanje patofiziologije GCA i razvoj bioloških lijekova koji blokiraju IL-6 signalizaciju potaklo je najprije sporadičnu primjenu tocilizumaba u ovoj bolesti, a potom i provođenje kliničkih studija. Tocilizumab, koji se specifično veže na solubilni i membranski IL-6 receptor i inhibira signaliziranje IL-6, prvi je lijek koji je od regulatornih tijela odobren za liječenje ove bolesti. Švicarski autori su u randomiziranom kliničkom istraživanju pokazali da primjena tocilizumaba uz GC značajno smanjuje kumulativnu dozu GC-a i dovodi do manjeg broja relapsa.[6] Nakon tih istraživanja učinkovitost ovog lijeka, kako u indukciji tako i u održavanaju remisije u bolesnika s novonastalom odnosno relapsnom bolesti, potvrđena je u studiji GiACTA.[62]

Temeljem navedenih istraživanja kao i sve većeg iskustva primjene tocilizumaba u GCA, radna skupina Hrvatskoga reumatološkog društva (HRD) Hrvatsko-

Tablica 3. Preporuka primjene tocilizumaba u liječenju arteritisa divovskih stanica (GCA)[63]
Table 3. Recommendation for the use of tocilizumab in the treatment of giant cell arteritis (GCA)[63]

POGORŠANJE BOLESTI / WORSENING OF DISEASE	Pri pogoršanju kliničke slike i/ili pogoršanju upalnih parametara nakon postignute remisije sukladno liječnikovoj prosudbi / Worsening of the clinical presentation and / or worsening of inflammatory parameters after remission, according to the doctor's judgment
REFRAKTORNA BOLEST / REFRACTORY DISEASE	• u bolesnika u kojih se nakon 4 – 6 tjedana ne može sniziti inicijalna doza GC-a / In patients in whom the initial dose of GC cannot be reduced after 4 – 6 weeks • u bolesnika u kojih je nakon 6 mjeseci liječenja potrebna doza prednizona > 0,2 mg/kg/dan / In patients who require a dose of prednisone > 0.2 mg / kg / day after 6 months of treatment • u bolesnika u kojih je nakon 12 mjeseci liječenja potrebna doza prednizona > 0,1 mg/kg/dan / In patients who require a dose of prednisone > 0.1 mg / kg / day after 12 months of treatment
INICIJALNO LIJEČENJE U bolesnika s drugim pridruženim bolestima i u onih s povišenim rizikom od razvoja nuspojava GC-a / INITIAL TREATMENT In patients with other associated diseases and in those with an increased risk from the development of GC side effects	• neregulirana hipertenzija / Unregulated hypertension • kardiovaskularni komorbiditet / Cardiovascular comorbidity • neregulirana šećerna bolest / Unregulated diabetes • teška osteoporoza / Severe osteoporosis • glaukom / Glaucoma • anamneza ulkusne bolesti / History of ulcer disease

ga liječničkoga zbora (HLZ) donijela je 2018. preporuke za primjenu tocilizumaba u GCA (Tablica 3.), koje je prihvatio i Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO).[63]

Treba napomenuti da rezultati MRA iz istraživanja faze II švicarskih autora ukazuju na samo djelomičnu supresiju znakova vaskulitisa, a kliničku relevantnost toga potrebno je evaluirati u daljnjim studijama.[64] Tocilizumab se u GCA primjenjuje u dozi od 162 mg subkutano, jednom tjedno. Za sada ostaje još otvoreno pitanje dužine trajanja odnosno kad treba prekinuti terapiju tocilizumabom, a zasad je stav da tocilizumab treba primjenjivati najmanje jednu godinu, a vjerojatno i duže. Adler i sur. su pokazali da je 17 od 20 bolesnika koji su primali tocilizumab bilo u remisiji bez konkomitantnog lijeka u 52. tjednu. Od tih bolesnika 9 ih je ostalo u remisiji tijekom 28 mjeseci praćenja, dok je u 6 bolesnika došlo do relapsa unutar 5 mjeseci, te u po jednog nakon 13 odnosno 14 mjeseci. Niti jedan od kliničkih, seroloških ili MRA nalaza nije bio prediktivan za relaps.[65] U nastavku studije GiACTA gotovo polovica bolesnika liječenih tocilizumabom jednom tjedno zadržalo je remisiju tijekom otvorenog praćenja slijedeće dvije godine nakon prekida liječenja. U slučajevima gdje je došlo do pogoršanja ponovno uvođenje tocilizumaba brzo je dovelo do kliničke remisije.[66]

Inhibitori čimbenika nekroze tumora – alfa (TNF-alfa), monoklonska protutijela adalimumab i infliksimab nisu se pokazali učinkovitima u ovoj bolesti[67,68], dok su rezultati primjene etanercepta (fuzijskog blokatora receptora uza TNF-alfa) u malom su uzorku bolesnika pokazali povoljno djelovanje na kumulativnu dozu GK-a.[69] Abatacept, T-stanični modulator koji svoj učinak ostvaruje inhibicijom kostimulacije također je u kombinaciji s GK-om pokazao bolje rezultate od monoterapije GK-om u postizanju remisije u 12. mjesecu liječenja (31% prema 48%), iako je nacrt navedenog istraživanja pomalo neobičan budući da su svi bolesnici prvih 12 tjedana primali abatacept.[70] S obzirom na to da interleukin-12 (IL-12) i interleukin-23 (IL-23) stimuliraju T_H1 i T_H17 odgovore koji su važni u patogenezi GCA, biološki lijek koji se u ovoj bolesti trenutno istražuje je ustekinumab. U prospektivnom kliničkom istraživanju na 25 bolesnika u kojih se nije uspjela sniziti doza GK-a usprkos dodavanju imunomodulatora, primjena ustekinumaba 90 mg sc svakih 12 tjedana dovela je do značajnog smanjenja doze GK-a ili mogućnosti ukidanja, a CTA je ukazala na poboljšanje vaskulitisa velikih krvnih žila u svih liječenih bolesnika.[71] Veće kliničko istraživanje ovoga obećavajućeg lijeka u GCA je u tijeku, pa za sada eventualna primjena ustekinumaba (kao i abatacepta) ostaje kao mogućnost za slučajeve bolesti refraktorne na tocilizumab.[72]

Zaključno, GCA je upalna bolest velikih i srednjih krvnih žila, koja najčešće zahvaća temporalnu arteriju, a može dovesti do teških posljedica, najčešće sljepoće. Stoga je od izuzetne važnosti rano prepoznavanje bolesti, za što danas na raspolaganju imamo prvenstveno nove slikovne metode, kao i što ranije odgovarajuće liječenje, gdje među terapijskim opcijama za bolesnike s refraktornom bolešću ili inicijalno kod prisutnosti čimbenika rizika nepovoljnog tijeka bolesti primjenjujemo inhibitor IL-6, tocilizumab.

LITERATURA

1. *Salvarani C, Cantini F, Hunder GG.* Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. Lancet 2008;372:234–45.
2. *Schmidt WA, Gromnica-Ihle E.* What is the best approach to diagnosing large-vessel vasculitis? Best Pract Res Clin Rheumatol 2005;19:223–42.

3. *Weyand CM, Goronzy JJ.* giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. N Engl J Med 2014;371:50–7.
4. *Kermani TA, Schmidt J, Crowson CS i sur.* Utility of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the diagnosis of giant cell arteritis. Semin Arthritis Rheum 2012; 41:866–71.
5. *Mahr AD, Jover JA, Spiera RF i sur.* Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. Arthritis Rheum 2007;56:2789–97.
6. *Villiger PM, Adler S, Kuchen S i sur.* Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2016;387(10031):1921–7.
7. *Chandran AK, Udayakumar PD, Crowson CS, Warrington KJ, Matteson EL.* The incidence of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota, over a 60-year period 1950–2009. Scand J Rheumatol 2015;44:215–8.
8. *Chaudhry IA, Shamsi FA, Elzaridi E, Arat YO, Bosley TM, Riley FC.* Epidemiology of giant-cell arteritis in Arab population: a 22-year study. Br J Ophtalmol 2007;91:715–8.
9. *Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME.* The geo-epidemiology of temporal (giant cell) arteritis. Clin Rev Allergy Immunol 2008;35:88–95.
10. *Pereira LS, Yoon MK, Hwang TN i sur.* Giant cell arteritis in Asians: a comparative study. Br J Ophthalmol 2011;95:214–6.
11. *Schett G.* Physiological effects of modulating the interleukin-6 axis. Rheumatology 2018;57:43–50.
12. *Tanaka T, Kishimoto T.* The biology and medical implications of interleukin-6. Cancer Immunol Res 2014;2:288–94.
13. *Samson M, Espigol-Frigole G, Terrades-Garcia N i sur.* Biological treatments in giant cell arteritis & Takayasu arteritis. Eur J Intern Med 2018;50:12–9.
14. *Miyabe C, Miyabe Y, Strle K i sur.* An expanded population of pathogenic regulatory Tcells in giant cell arteritis is abrogated by IL-6 blockade therapy. Ann Rheum Dis 2017;76:898–905.
15. *O'Neill L, Rooney P, Molloy D i sur.* Regulation of inflammation and angiogenesis in giant cell arteritis by acute-phase serum amyloid A. Arthritis Rheumatol 2015;67:2447–56.
16. *Samson M, Corbera-Bellalta M, Audia S i sur.* Recent advances in our understanding of giant cell arteritis pathogenesis. Autoimmun Rev 2017;16:833–44.
17. *Kale N, Eggenberger E.* Diagnosis and management of giant cell arteritis: a review. Curr Opin Ophthalmol 2010;21: 417–22.
18. *Vaith P, Warnatz K.* Clinical and serological findings of giant-cell arteritis. Z Rheumatol 2009;68:124–31.
19. *Weyand CM, Fulbright JW, Hunder GG, Evans JM, Goronzy JJ.* Treatment of giant cell arteritis: interleukin-6 as a biologic marker of disease activity. Arthritis Rheum 2000;43:1041–8.
20. *Ness T, Bley TA, Schmidt WA, Lamprecht P.* The diagnosis and treatment of giant cell arteritis. Dtsch Arztebl Int 2013;110 (21):376–86.
21. *Lie JT.* Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. American College of Rheumatology Subcommittee on Classification of Vasculitis. Arthritis Rheum 1990;33(8):1074e87.
22. *Hernández-Rodríguez J, Murgia G, Villar I i sur.* Description and validation of histological patterns and proposal of a dynamic model of inflammatory infiltration in giant-cell arteritis. Medicine (Baltimore) 2016;95:e2368.
23. *Dasgupta B, Borg FA, Hassan N i sur.* BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis. Rheumatology 2010;49:1594–7.
24. *Patil P, Karia N, Jain S, Dasgupta B.* Giant cell arteritis: a review. Eye Brain 2013;5: 23–33.
25. *Hunder GG, Bloch DA, Michel BA i sur.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. Arthritis Rheum 1990;33:1122–8.
26. *I Salehi-Abari.* 2016 ACR revised criteria for early diagnosis of giant cell (temporal) arteritis. Autoimm Dis Ther Approaches Open Access 2016;3:1–4.
27. *Chrysidis S, Duftner C, Dejaco C i sur.* Definitions and reliability assessment of elementary ultrasound lesions in giant cell arteritis: a study from the OMERACT Large Vessel Vasculitis Ultrasound Working Group. RMD Open 2018;4(1): e000598.
28. *Duftner C, Dejaco C, Sepriano A i sur.* Imaging in diagnosis, monitoring and outcome prediction of large vessel vasculitis: a systematic literature review and meta-analysis informing the EULAR recommendations. RMD open 2018;4:e000612.
29. *Nesher G, Shemesh D, Mates M i sur.* The predictive value of the halo sign in color Doppler ultrasonography of the temporal arteries for diagnosing giant cell arteritis. J Rheumatol 2002;29:1224–6.
30. *Pfadenhauer K, Weber H.* Ultrasonography of the temporal, periorbital and carotid arteries in the diagnosis of giant cell arteritis and its neuroophthalmological complications. Ultraschall Med 2006;27:329–35.
31. *Koster MJ, Matteson EL, Warrington KJ.* Imaging techniques may improve diagnosis, disease activity assessment and clinical outcome assessment in large-vessel disease. Rheumatology 2018;57:ii32-ii42.
32. *Bley TA, Wieben O, Uhl M, Thiel J, Schmidt D, Langer M.* High-resolution MRI in giant cell arteritis: imaging of the wall of the superficial temporal artery. Am J Roentgenol 2005; 184:283–7.
33. *Bley TA, Uhl M, Carew J i sur.* Diagnostic value of high-resolution MR imaging in giantcell arteritis. Am J Neuroradiol 2007;28:1722–7.
34. *Rhaume M, Rebello R, Pagnoux C i sur.* High-Resolution Magnetic Resonance Imaging of Scalp Arteries for the Diagnosis of Giant Cell Arteritis: Results of a Prospective Cohort Study. Arthritis Rheum 2017;6:161–8.
35. *Hoffman GS.* Giant cell arteritis. Ann Intern Med 2016;165: ITC65–80.
36. *Bhatti MT, Tabandeh H.* Giant cell arteritis: diagnosis and management. Curr Opin Ophthalmol 2001;12:393–9.
37. *Barbazan C, Gonzalez-Gay MA, Aspe B, Fucionos L, Mantecon-Apariocio JM.* Visual recovery after retinal stroke due to giant cell arteritis. Clin Exp Rheumatol 2000;18:425–6.
38. *Killer HE, Holtz DJ, Kaiser HJ, Laeng RH.* Diplopia, ptosis, and hepatitis as presenting signs and symptoms of giant cell arteritis. Br J Ophthalmol 2000;84:1319–20.
39. *Ahmad I, Zaman M.* Bilateral internuclear ophthalmoplegia: an initial presenting sign of giant cell arteritis. J Am Geriatr Soc 1999;47:734–6.
40. *Foroozan R, Buono LM, Savino PJ, Sergott RC.* Tonic pupils from giant cell arteritis. Br J Ophthalmol 2003;87:510–2.
41. *Bienveu B, Ly KH, Lambert M i sur.* Management of giant cell arteritis: recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). Rev Med Interne 2016;37: 154–65.

42. *Dejacto C, Duftner C, Buttgereit F, Matteson EL, Dasgupta B.* The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: revisiting the concept of the disease. Rheumatology 2017;56:506–15.
43. *Amor-Dorado JC, Llorca J, Garcia-Porrua C, Costa C, Perez-Fernandez N, Gonzalez-Gay MA.* Audiovestibular manifestations in giant cell arteritis: a prospecitive study. Medicine (Baltimore) 2003;82:13–26.
44. *Brodmann M, Dorr A, Hafner F, Gary T, Pilger E.* Tongue necrosis as first symptom of giant cell arteritis (GCA). Clin Rheumatol 2009;28(Suppl1):S47–9.
45. *Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS.* Takayasu arteritis and giant cell arteritis: a spectrum within the same disease? Medicine (Baltimore) 2009;88:221–6.
46. *Wise CM, Agudelo CA, Chmelewski WL, McKnight KM.* Temporal arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: a review of five cases. Arthritis Rheum 1991;34:1571–4.
47. *Smetana GW, Shmerling RH.* Does this patient have temporal arteritis? JAMA 2002;287:92.
48. *Proven A, Gabriel SE, Orces C i sur.* Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. Arthritis Rheum 2003;49:703.
49. *Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC i sur.* EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009;68:318.
50. *Hayreh SS, Zimmerman B, Kardon RH.* Visual improvement with corticosteroid therapy in giant cell arteritis. Report of a large study and review of literature. Acta Ophthalmol Scand 2002;80:355.
51. *Danesh-Meyer H, Savino PJ, Gamble GG.* Poor prognosis of visual outcome after visual loss from giant cell arteritis. Ophthalmology 2005;112:1098.
52. *Singh AG, Kermani TA, Crowson CS i sur.* Visual manifestations in giant cell arteritis: trend over 5 decades in a population-based cohort. J Rheumatol 2015;42:309.
53. *Salvarani C, Macchioni P, Zizzi F i sur.* Epidemiologic and immunogenetic aspects of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis in northern Italy. Arthritis Rheum 1991;34:351.
54. *Smith CA, Fidler WJ, Pinals RS.* The epidemiology of giant cell arteritis. Report of a ten-year study in Shelby County, Tennessee. Arthritis Rheum 1983;26:1214.
55. *Ostberg G.* An arteritis with special reference to polymyalgia arteritica. Acta Pathol Microbiol Scand 1973;237:Suppl 237:1.
56. *Gonzalez-Gay MA, Lopez-Diaz MJ, Barros S i sur.* Giant cell arteritis: laboratory tests at the time of diagnosis in a series of 240 patients. Medicine (Baltimore) 2005;84:277.
57. *Salvarani C, Hunder GG.* Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: frequency of occurence in a population-based study. Arthritis Rheum 2001;45:140.
58. *Koster MJ, Yeruva K, Crowson CS, Muratore F, Labarca C, Warrington KJ.* Efficacy of Methotrexate in Real-world Management of Giant Cell Arteritis: A Case-control Study. J Rheumatol 2019;46(5):501–8.
59. *de Boysson H, Boutemy J, Creveuil C i sur.* Is there a place for cyclophosphamide in the treatment of giant-cell arteritis? A case series and systematic review. Semin Arthritis Rheum 2013;43:105–12.
60. *Diamantopoulos AP, Hetland H, Myklebust G.* Leflunomide as a corticosteroid-sparing agent in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a case series. Biomed Res Int 2013; 2013:120638. doi: 10.1155/2013/120638.
61. *Hočevar A, Ješe R, Rotar Ž, Tomšič M.* Does leflunomide have a role in giant cell arteritis? An open-label study. Clin Rheumatol 2019;38(2):291–6.
62. *Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S i sur.* Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. N Engl J Med 2017;27(377):317–28. doi: 0.1056/NEJMoa1613849.
63. www.reumatologija.org/Preporuke.aspx [pristupljeno 2020 Apr 15].
64. *Reichenbach S, Adler S, Bonel H.* Magnetic resonance angiography in giant cell arteritis: results of a randomized controlled trial of tocilizumab in giant cell arteritis. Rheumatology (Oxford) 2018;57:982–98.
65. *Adler S, Reichenbach S, Gloor A, Yerly D, Cullmann JL, Villiger PM.* Risk of relapse after discontinuation of tocilizumab therapy in giant cell arteritis. Rheumatology (Oxford) 2019;58 (9):1639–43.
66. *Stone JH, Bao M, Han J i sur.* Long-Term Outcome of Tocilizumab for Patients with Giant Cell Arteritis: Results from Part 2 of a Randomized Controlled Phase 3 Trial [abstract]. Arthritis Rheumatol 2019;71(suppl 10)78:145–6.
67. *Seror R, Baron G, Hachulla E i sur.* Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: results of a multicentre randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 2014; 73:2074–81.
68. *Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE i sur.* Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. Ann Intern Med 2007; 146:621–30.
69. *Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Carreno L i sur.* A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. Ann Rheum Dis 2008;67:625–30.
70. *Langford CA, Cuthbertso D, Ytterberg S i sur.* A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA-4Ig) for the treatment of giant cell arteritis. Arthritis Rheumatol 2017;69:837–45.
71. *Conway R, O'Neill L, Gallagher P i sur.* Ustekinumab for refractory giant cell arteritis: A prospective 52-week trial. Semin Arthritis Rheum 2018;48:523–8.
72. *Low C, Conway R.* Current advances in the treatment of giant cell arteritis: the role of biologics. Ther Adv Musculoskelet Dis 2019;11:1759720X19827222.

In memoriam | Obituaries



Prof. dr. Asaf Duraković
[16. 5. 1940. – 16. 12. 2020.]

Dana 16. prosinca 2020. preminuo je prof. dr. Asaf Duraković, hrvatski, kanadski i američki liječnik, pukovnik medicinskog korpusa američke vojske, američki ekspert za nuklearne nesreće, književnik. Bio je specijalist radiologije i nuklearne medicine, pukovnik medicinskog korpusa oružanih snaga, američki ekspert za nuklearne nesreće – svjetski stručnjak u području istraživanja štetnosti korištenja osiromašenog urana, humanitarac, književnik. Rođen je u Stocu u Hercegovini, a u Zagrebu je živio od 1943. godine, gdje je završio osnovnu i srednju školu. Rano je ostao bez oca časnika hrvatskih oružanih snaga. U djetinjstvu je razvio sklonost prema konjaničkom sportu i osvojio tri odličja u različitim prvenstvima u bivšoj državi. Diplomirao je na Veterinarskom fakultetu u Zagrebu 1962. godine. Započeo je s radom u Institutu „Ruđer Bošković", a potom u Institutu za medicinska istraživanja i medicinu rada u Zagrebu, gdje je izradio i obranio magistarski rad i disertaciju iz područja inkorporacije radioaktivnih elemenata kalcija i stroncija, pod vodstvom akademkinje Kriste Kostial Šimonović. U nastavku je prihvatio ponuđenu jednogodišnju stipendiju Britanskog savjeta za medicinske znanosti u Oxfordu, u Laboratoriju za biomedicinu pod vodstvom prof. I. Carra, a potom dvogodišnju stipendiju kanadske vlade u Ottawi, gdje je nastavio s istraživanjima inkorporacije radioizotopa u organizam čovjeka, kao i mogućnostima njihova odstranjenja.

Potom je upisao studij humane medicine na McMaster Medical Faculty u Hamiltonu, Kanada, 1972. i stekao naziv doktora medicine 1975. godine, nakon čega je završio poslijediplomski studij. U daljnjim studijima postigao je tri doktorata, kao i počasni doktorat na Cosmopolitan University (Kansas, SAD). Specijalističke studije iz radiologije i nuklearne medicine nastavio je i položio ispite u Engleskoj, SAD i Kanadi. Diplomirao je potom na vojnomedicinskoj akademiji Fort Loevenworth, Missouri, 1991. godine. U slijedu je promoviran u čin pukovnika Vojnomedicinskog korpusa SAD-a i znanstvenog savjetnika SZO-a. Govorio je šest svjetskih jezika. Bio je svjetski poznati stručnjak u području istraživanja štetnosti korištenja osiromašenog urana i prvi je opisao *Zaljevski sindrom* u američkih vojnika. Kao ekspert udruženih sveučilišta Oak Ridge (Tennessee) i poznavatelj ruskog jezika, 1987. godine vodio je medicinsku ekipu SAD-a u istraživanjima nuklearnih eksplozija u Sibiru i Kazahstanu u tadašnjem SSSR-u. Potom je dvije godine proveo u Saudijskoj Arabiji u Rijadu u svojstvu direktora Zavoda za nuklearnu medicinu u Institutu Kralj Fejsal.

Autor je više od 250 objavljenih znanstvenih radova. Održao je nekoliko stotina predavanja iz područja medicine u svojstvu pozvanog predavača na mnogim sveučilištima širom svijeta. Predavao je na mnogim sveučilištima Sjeverne i Južne Amerike, Australije, Europe, Azije, Izraela, Južne Afrike, Sovjetskog Saveza, Bliskog Istoka (Saudijska Arabija, Irak, Sirija, Jordan, Emirati) i Dalekog Istoka (Japan). Izabran je za predstojnika Zavoda za nuklearnu medicinu u Federalnoj bolnici Walter Reed u Washingtonu, D.C. Promaknut je u zvanje profesora na četiri sveučilišta u SAD. Bio je osnivač i direktor The Uranium Medical Center, kao i The World Life Institute u Washingtonu, D.C. i u New Yorku.

Od djetinjstva nadahnut poezijom, autor je 15 zbirki pjesama: *Tamne alge, Dimovi i magle, Stazama Ahasvera, Sinovi trobojnice, Kad su sve nade mrtve i bez moći, Stazama Sarmata, Velike vode, Nanosi pijeska, Planina Kaf, Vode ponornice, Tamno ogledalo, Jedanaesta ploča, Husein* (na engleskom jeziku), *Žetva – The Harvest* (na hrvatskom i engleskom jeziku), *Beramska kapela – Beram Chapel* (na hrvatskom i engleskom jeziku).

Bio je suradnik *Hrvatskoga književnog lista* prije i za vrijeme Hrvatskog proljeća. U mnogim je književnim časopisima u Hrvatskoj objavljivao pjesme. Bio je član Društva hrvatskih književnika i Društva hrvatskih književnika Herceg-Bosne. Kroz cijeli se život riječju i djelom borio za hrvatsku samostalnost. Poznata su njegova brojna predavanja pred velikim skupovima Hrvata od Kanade do Australije. Napisao je više knjiga i više eseja o hrvatskoj slobodi, koju je predvidio prije kraja 20. vijeka. U samom početku Domovinskog rata sve je napore usmjerio ka pomoći u obrani Domovine.

Bavio se humanističkim radom tijekom kojeg je zbrinuto više stotina djece iz ratom zahvaćenih područja.

Preselio se Stvoritelju 16. prosinca 2020. godine. Ispraćen je 18. prosinca 2020. u gradu Waterport države New York, s najvišim počastima američke vojske, američkih i međunarodnih liječničkih i drugih intelektualnih udruga.

Ni Elamska ni Akadska pismena
Ni Kuniformna slova iz Perzije
Nemaju znaka vječno živih sjena
Kuda se tajna našeg bitka krije.

Jer prije pisma i sviju znakova
I sviju carskih riznica od zlata
Manje je riječi drevnog blagoslova
Nego na pustim stazama Sarmata.

(Asaf Duraković, iz pjesme *Stazama Sarmata*)

Zijad Duraković



Dr. Jozo Mihaljević
[15. 5. 1961. – 30. 1. 2021.]

Novogradiščane i žitelje širega novogradiškog kraja 30. siječnja 2021. godine zatekla je vijest da je iznenada preminuo ugledni novogradiški liječnik dr. Jozo Mihaljević. Vrstan stručnjak, rado viđen liječnik i kolega, strpljiv, pun empatije za ljude oko sebe. Liječnik koji je velik dio sebe davao i onda kada je bilo najteže, u vrijeme Domovinskog rata.

Dr. Jozo Mihaljević rođen je 15. svibnja 1961. godine u Kupresu u Bosni i Hercegovini. Oženjen, supruga Marija, profesorica povijesti i arheologije. Kći Vlatka, pravnica.

Gimnaziju je završio u Kupresu. Na Medicinskom fakultetu u Zagrebu diplomirao je 1986. godine, a specijalizaciju iz interne medicine završio je 1997. godine.

Pripravnički staž je odradio u Medicinskom centru Nova Gradiška, trajno zaposlen u Općoj bolnici Nova Gradiška, Službi za internu djelatnost. Uži interes bio mu je gastroenterologija. Za svoj rad primio je brojna priznanja i nagrade, između ostalog i Zahvalnicu Hrvatskoga liječničkog zbora za doprinos u Domovinskom ratu od 1991. do 1992. godine.

No, zasigurno, najveća nagrada bio mu je svaki riješen „slučaj", pomoć pacijentu, osmijeh i hvala onoga kome je pomogao. Takvih je ljudi i pacijenata bilo napretek tijekom njegove radne karijere.

Omiljen među kolegama, slovio je kao liječnik koji je uvijek htio pomoći, nasmijan, blag, pun empatije. Volio je svoj grad, ljude u njemu, obitelj…

U slobodno vrijeme rado se bavio nogometom, a bio je i aktivan član vjerske zajednice.

Prerana smrt dr. Joze Mihaljevića veliki je gubitak za novogradišku bolnicu, pacijente, grad i zajednicu u cjelini.

Zbog svega što je učinio, i ovim putem želimo mu iskazati jedno veliko hvala.

Počivao u miru, dobri čovječe!

Sanja Bukvić