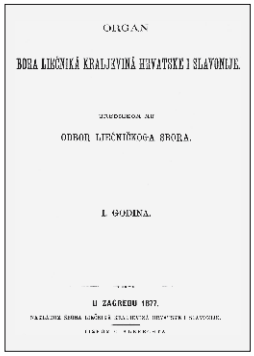
LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.

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


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

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

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

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

SAVJET

Predsjednik
Mladen Belicza

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

UREDNIČKI ODBOR

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

MEĐUNARODNI UREDNIČKI ODBOR

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

Zagreb, 2023.

Opis

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

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

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

Tiskano u Hrvatskoj

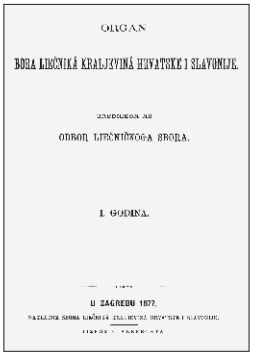
Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor.
Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 međunarodna licenca. Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju djela i dijele ih s drugima dokle god ističu vaše autorstvo, ali ih ni na koji način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

LIJEČNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

Founded 1877

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



UDK 61(061.231)=862=20

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

Liječnički vjesnik printed edition ISSN 0024-3477

Liječnički vjesnik online edition ISSN 1894-2177

Founder and Publisher
CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ

Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ

Secretary of the Editorial Board
Željko Ferenčić

Secretary of the Editorial Office
Draženka Kontek

Croatian Language Revision
Silvija Brkić Midžić

English Language Revision
Mirjana Marečić

Descriptors
Anamarija Laboš

Front Page
KONTRAST

Technical Board
Goran Vlahović

Typesetting
"Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Croatia

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

Web page
Alen Babacanli

Edition
1000 copies

ADVISORY BOARD

President
Mladen Belicza

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

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

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

Zagreb 2023

Description

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

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

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

Printed in Croatia

Author's. Published by: Croatian Medical Association.

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

SADRŽAJ / CONTENT

SMJERNICE | *GUIDELINES*

Eva Pavić, Valentina Rahelić, Željko Reiner, Darija Vranešić Bender, Ivica Vrdoljak, Irena Martinis, Nikola Mesarić, Sanja Klobučar, Maja Baretić, Silvija Canecki Varžić, Monika Vidović, Vilma Kolarić, Zrinka Mach, Miro Bakula, Ana Marija Liberati Pršo, Željko Krznarić, Dario Rahelić

Smjernice za prehranu kod šećerne bolesti u odrasloj dobi
Medical nutrition therapy guidelines for diabetes in adults 67

Ekspertna skupina za kašalj Hrvatskog društva za pedijatrijsku pulmologiju i Hrvatskog društva za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Hrvatskoga liječničkog zbora; Tomislav Baudoin, Marija Bučanac, Damir Erceg, Marko Velimir Grgić, Irena Ivković Jureković, Tihana Kramar Poljak, Tin Kušan, Andrija Miculinić, Neven Pavlov, Davor Plavec, Dorian Tiješić Drinković, Mirjana Turkalj, Ana Župan

Smjernice za liječenje kašlja kod djece
Guidelines for treating of cough in children 98

IZVORNI RAD | *ORIGINAL ARTICLE*

Andrej Belančić, Dora Palčevski, Robert Likić, Vera Vlahović-Palčevski

Samoprocijenjena spremnost za racionalno propisivanje antimikrobnih lijekova među diplomantima četiriju hrvatskih medicinskih fakulteta
Self-reported preparedness for prudent antimicrobial use in final-year students of four Croatian medical schools 117

KLINIČKO ZAPAŽANJE | *CLINICAL OBSERVATION*

Maša Pošpaić, Božo Krušlin, Monika Ulamec

Sertoliformni cistadenom rete testisa – prikaz bolesnika i pregled literature
Sertoliform cystadenoma of the rete testis – case report and literature review 125

LIJEKOVI I METODE | *DRUGS AND PROCEDURES*

Branko Fila, † Klara Jurić, Josip Ćurić, Danijel Cvetko, Stipe Radoš, Nino Tičinović, Ivan Durlen, Ana Šavuk

Početna iskustva s HeRO-graftom za hemodijalizu u Kliničkoj bolnici Dubrava – prikaz dvaju bolesnika i pregled literature
Initial experiences of hemodialysis HeRO graft in University Hospital Dubrava – A report of two cases and review of literature 130

Marijan Kovačić, I. Kovačić, T. Tačigin, M. Kera

Rekonstrukcija punog defekta donje usne nakon ablacije tumora
Reconstruction of a full defect of the lower lip after tumor ablation 139

PREGLED | *REVIEW*

Ivan Radoja, Dora Karl, Romana Marušić

Suvremeni pristup dijagnostici i liječenju nokturije i noćne poliurije
A contemporary approach to diagnostic evaluation and treatment of nocturia and nocturnal polyuria 146

IN MEMORIAM | *OBITUARIES*

Dr. Vesna Šolić-Stipaničić 158

VIJEST | *NEWS* 160

UPUTE AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

O ČASOPISU

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

PREDAJA RADA / OBJAVA RUKOPISA

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

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

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

AUTORSTVO

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

PLAGIRANJE I POVLAČENJE RADA

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

KATEGORIZACIJA, FORMAT I OPSEG RADOVA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ABOUT THE JOURNAL

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

PAPER SUBMISSION / MANUSCRIPT PUBLICATION

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

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

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

AUTHORSHIP

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

PLAGIARISM AND RETRACTION OF PAPERS

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

CATEGORIZATION, FORMATTING AND WORD LIMIT FOR PAPERS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PRIPREMA RADA / RUKOPISA

Rukopis mora imati ovaj sadržaj:

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

2. ***Sažetak i ključne riječi***

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

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

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

3. ***Uvod***

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

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

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

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

5. ***Rezultati***

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

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

6. ***Rasprava***

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

7. ***Zaključci***

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

8. ***Statistička obrada***

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

9. ***Etika i etički standardi***

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

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

10. ***Kratice***

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

11. ***Simboli***

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

12. ***Tablice***

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

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

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

13. ***Slike***

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

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

ARTICLE / MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscript should include:

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

2. ***Abstract and Keywords***

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

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

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

3. ***Introduction***

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

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

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

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

5. ***Results***

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

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

6. ***Discussion***

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

7. ***Conclusions***

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

8. ***Statistics***

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

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

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

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

10. ***Abbreviations***

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

11. ***Symbols***

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

12. ***Tables***

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

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

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

13. ***Figures***

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

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

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

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

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

14. ***Popis literature***

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

Primjeri citiranja literature:

Članak u časopisu

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

Suplement časopisa:

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

Knjige i monografije

Autor(i) pojedinci

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

Urednik

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

Poglavlje u knjizi

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

Članak na internetu

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

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

16. ***Zahvala***

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

MOGUĆI SUKOB INTERESA

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

PROCES OCJENE RADA

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

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

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

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

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

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

14. ***References***

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

Citing references – examples:

Journal article

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

Journal supplement

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

Books and monographs

Individual author(s)

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

Editor

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

Chapter in a book

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

Article on the Internet

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

15. ***Letter of submission***

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

16. ***Acknowledgements***

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

POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST

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

REVIEW PROCESS

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

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

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

Liječ Vjesn 2023;145:67–97
https://doi.org/10.26800/LV-145-3-4-1

Smjernice | Guidelines

Smjernice za prehranu kod šećerne bolesti u odrasloj dobi*

Medical nutrition therapy guidelines for diabetes in adults

Eva Pavić,[a,b,c,1] Valentina Rahelić,[a,b,c,1] Željko Reiner,[c,2] Darija Vranešić Bender,[a,d,3,13] Ivica Vrdoljak,[a,4] Irena Martinis,[a,5] Nikola Mesarić,[a,1] Sanja Klobučar,[b,6] Maja Baretić,[7] Silvija Canecki Varžić,[b,8] Monika Vidović,[a,9] Vilma Kolarić,[b,10] Zrinka Mach,[11] Miro Bakula,[b,12] Ana Marija Liberati Pršo,[b,12] Željko Krznarić,[d,3,13] Dario Rahelić[b,10,14,15]

[a] Hrvatsko društvo nutricionista i dijetetičara
[b] Hrvatsko društvo za dijabetes i bolesti metabolizma Hrvatskoga liječničkog zbora
[c] Hrvatsko društvo za aterosklerozu Hrvatskoga liječničkog zbora
[d] Hrvatsko društvo za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora
[1] Služba za prehranu i dijetetiku KBC Zagreb
[2] Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb
[3] Odjel za kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb
[4] Služba za bolničku prehranu i dijetetiku KBC Rijeka
[5] Odjel prehrane KB Dubrava
[6] Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci
[7] Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb
[8] Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek
[9] Odsjek za dijetetiku i prehranu, Županijska bolnica Čakovec
[10] Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac KB Merkur
[11] Hrvatski savez dijabetičkih udruga
[12] Odjel za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KB Sveti Duh Zagreb
[13] Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb
[14] Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku – Medicinski fakultet Osijek
[15] Medicinski fakultet Hrvatskoga katoličkog sveučilišta

Deskriptori
ŠEĆERNA BOLEST – dijetoterapija;
KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI – dijetoterapija;
PREHRANA KOD ŠEĆERNE BOLESTI –metode, standardi;
GLIKIRANI HEMOGLOBIN; MEDITERANSKA PREHRANA;
PLANIRANJE JELOVNIKA; UGLJIKOHIDRATI;
UNOS ENERGIJE; NAČIN ŽIVOTA; TJELESNA AKTIVNOST;
EDUKACIJA BOLESNIKA – metode;
SMJERNICE; HRVATSKA

SAŽETAK. Pravilna prehrana iznimno je važna u prevenciji šećerne bolesti i regulaciji glikemije. Šećerna bolest ubraja se u kategoriju bolesti koje se uspješno mogu prevenirati, dobro liječiti te im se može spriječiti ili odgoditi razvoj kroničnih komplikacija. Edukacija o pravilnoj prehrani treba biti individualno prilagođena, pri čemu treba obratiti pozornost na dob bolesnika, način života, socioekonomski status, tjelesnu aktivnost i komplikacije vezane uz šećernu bolest. Kod šećerne bolesti promjena životnih navika, što uključuje pravilnu prehranu, redovitu tjelesnu aktivnost i regulaciju tjelesne mase, može uvelike pridonijeti regulaciji glikemije, a u tipu 2 u nekim slučajevima može dovesti i do njene remisije. Smjernice su rezultat suradnje zdravstvenih stručnjaka koji sudjeluju u liječenju i edukaciji osoba koje boluju od šećerne bolesti. Utemeljene su na dokazima, prema metodologiji GRADE (engl. *grading of recommendations, assessment, development and evaluation)* koja uz snagu dokaza opisuje i razinu preporuke. Temeljni zaključci ovih smjernica odnose se na procjenu nutritivnih potreba te primjenu medicinske nutritivne terapije, individualno prilagođene osobama sa šećernom bolešću kao i onima koji imaju i neke od vezanih komorbiditeta.

Descriptors
DIABETES MELLITUS – diet therapy;
DIABETES COMPLICATIONS– diet therapy;
DIET, DIABETIC – methods, standards;
NUTRITION THERAPY- methods;
GLYCATED HEMOGLOBIN; DIET, MEDITERRANE;
MENU PLANNING; DIETARY CARBOHYDRATES;
ENERGY INTAKE; LIFE STYLE; EXERCISE;
PATIENT EDUCATION AS TOPIC – methods;
PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SUMMARY. Adequate nutrition is extremely important in diabetes prevention and regulation of glycemia. Diabetes counts into the category of diseases that can be successfully prevented and treated with possible delay of chronic complications development. Nutrition education should be individually tailored, by paying attention to the patient's age, lifestyle, socio-economic status, physical activity and complications related to diabetes. Change in lifestyle habits, which includes proper diet, regular physical activity and weight management, can greatly contribute to the regulation of glycemia and in some cases of type 2 diabetes can lead to its remission. The guidelines were made as a result of collaboration of health professionals who participate in the treatment and education of individuals with diabetes. They are evidence-based, according to the GRADE methodology *(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)*, which describes the level of recommendation in addition

*** Smjernice za prehranu kod šećerne bolesti u odrasloj dobi prve su zajedničke smjernice Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara te Hrvatskog društva za dijabetes i bolesti metabolizma Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za aterosklerozu Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora u Republici Hrvatskoj.**

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Eva Pavić, dipl. ing., univ. spec., https://orcid.org/0000-0002-3506-1183,
Služba za prehranu i dijetetiku KBC-a Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
e-pošta: eva.pavic@kbc-zagreb.hr

Primljeno 31. prosinca 2022., prihvaćeno 14. veljače 2023.

to the strength of the evidence. The fundamental conclusions refer to the assessment of nutritional needs and the implementation of medical nutrition therapy, individually adapted to individuals with diabetes and those with related comorbidities.

Posljednjih desetljeća svjedoci smo značajnog porasta broja oboljelih od šećerne bolesti na globalnoj razini. Prema najnovijim epidemiološkim pokazateljima, 537 milijuna ljudi u svijetu boluje od šećerne bolesti (u Europi približno 61 milijun) pri čemu kod jedne od tri osobe bolest nije dijagnosticirana (36%). Čak 3/4 oboljelih su radno sposobni pojedinci (20 – 64 godine starosti). Osobe sa šećernom bolešću tipa 2 čine više od 90% svih oboljelih. Šećerna bolest se definira kao skupina metaboličkih poremećaja karakteriziranih hiperglikemijom koja nastaje uslijed poremećenog izlučivanja i/ili djelovanja inzulina. Inzulin je hormon koji se oslobađa iz β-stanica gušterače kao odgovor na porast koncentracije glukoze u plazmi te omogućava ulazak glukoze u stanice. Kod bolesnika sa šećernom bolešću, zbog apsolutnog, odnosno relativnog nedostatka inzulina uslijed inzulinske rezistencije, glukoza ne može ući u stanice i služiti kao izvor energije. Posljedica navedenog je porast koncentracije glukoze u plazmi. Ovisno o mehanizmu nastanka, razlikujemo nekoliko tipova šećerne bolesti. Šećerna bolest tipa 1 karakterizirana je apsolutnim nedostatkom inzulina uslijed destrukcije β-stanica gušterače autoimunim procesom. Uglavnom se javlja u djece i mlađih odraslih osoba. Temelj nastanka šećerne bolesti tipa 2 predstavlja smanjena osjetljivost ciljnih tkiva (mišića, jetre, masnog tkiva) na inzulin. Kako bi se nadvladala inzulinska rezistencija, β-stanice gušterače stvaraju sve veće količine inzulina, što dovodi do njihova postupnog iscrpljivanja. Neosjetljivost na inzulin i disfunkcija β-stanica gušterače pogoršavaju se porastom tjelesne mase, a tijekom vremena mogu dovesti do porasta koncentracije glukoze u plazmi i drugih posljedica ovoga najučestalijeg tipa šećerne bolesti. Obično se otkriva u srednjoj i starijoj životnoj dobi, no zbog uske povezanosti s rastućom prevalencijom preuhranjenosti i pretilosti, sjedilačkim načinom života i nepravilnom prehranom, sve se češće javlja i u mlađoj životnoj dobi. Postoji i gestacijska šećerna bolest koja se otkrije u trudnoći, kao i ostali, rjeđi oblici šećerne bolesti, među koje se ubrajaju genski poremećaji β-stanične funkcije i/ili inzulinskog djelovanja, šećerna bolest uslijed bolesti egzokrinog dijela gušterače, endokrinološke bolesti kod kojih nalazimo suvišak hormona s djelovanjem suprotnim djelovanju inzulina te zbog uzimanja nekih lijekova (npr. kortikosteroidi).

Šećernu bolest je važno pravodobno dijagnosticirati i liječiti kako bi se spriječile njezine kronične komplikacije. Razvoj kroničnih komplikacija jedna je od temeljnih značajki šećerne bolesti, a one mogu utjecati na kvalitetu života i smanjiti životni vijek oboljelih. Kasne komplikacije šećerne bolesti nisu samo glavni uzrok smrtnosti, već i glavni uzrok sve većeg opterećenja zdravstvenog proračuna troškovima njihova liječenja. Kronične komplikacije šećerne bolesti obuhvaćaju mikrovaskularne (neuropatija, dijabetička bolest bubrega, retinopatija) i makrovaskularne komplikacije (koronarna bolest srca, cerebrovaskularna bolest, periferna vaskularna bolest).

Promjene prehrambenih navika i načina života ključan su aspekt liječenja šećerne bolesti, a uključuju: pravilnu prehranu, redovitu tjelesnu aktivnost, edukaciju, samokontrolu i upotrebu lijekova. Primjena inzulina neophodna je u osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 1, dok se osobe sa šećernom bolesti tipa 2 uglavnom liječe oralnim antidijabeticima, no ponekad i one moraju uz to dobivati i inzulinsku terapiju. Ako nije moguće postići ciljeve glikemijske kontrole oralnim antidijabeticima ili ako za njihovu primjenu postoje kontraindikacije, uvodi se najčešće agonist glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) receptor i/ili inzulin. Motiviranost i edukacija bolesnika o samoj bolesti preduvjet su uspješnog liječenja uz odgovornu samokontrolu i redovitu kontrolu nadležnog liječnika i dijabetologa. Klinički pokazatelj pomoću kojega se postavlja dijagnoza šećerne bolesti, ali i procjenjuje djelotvornost terapije i rizik pojave komplikacija šećerne bolesti jest glikirani hemoglobin (HbA1c). Preporuke su da ciljane vrijednosti glikiranog hemoglobina u odraslih osoba sa šećernom bolešću budu niže od 7,0%. Postizanje ciljnih vrijednosti odmah po postavljanju dijagnoze može utjecati na dugoročno smanjenje pojave makrovaskularnih komplikacija te dokazano smanjuje pojavu mikrovaskularnih komplikacija. Strožim ciljnim vrijednostima glikiranog hemoglobina od 5,7 do 6,5% opravdano je težiti u bolesnika s kraćim trajanjem bolesti, dužim očekivanim životnim vijekom i bez prisutnih značajnih kardiovaskularnih bolesti, ako se to može postići bez značajnog rizika hipoglikemije ili drugih nepovoljnih učinaka liječenja. HbA1c od 7,5 do 8,0% tolerira se u bolesnika starije životne dobi, bolesnika s prisutnim komorbiditetima čija bolest traje dulje vrijeme, kao što su razvijene mikrovaskularne ili makrovaskularne komplikacije, te u osoba sklonih hipoglikemijama.

O iznimnoj važnosti pravilne prehrane kao preduvjetu postizanja optimalne kontrole šećerne bolesti svjedoči podatak da je njezin učinak na smanjenje glikiranog hemoglobina usporediv s farmakološkom terapijom. Upravo stoga posebnu pozornost treba posvetiti edukaciji o pravilnoj prehrani koja mora biti sastavni dio liječenja. Šećerna bolest tipa 1 trenutno se

ne može prevenirati, ali moguće je smanjiti rizik oboljevanja od šećerne bolesti tipa 2 i prevenirati čak 70% slučajeva pravilnim prehrambenim navikama, primjerenom tjelesnom aktivnošću i održavanjem poželjne tjelesne mase.[1,2,3]

Ciljevi i način rada

Polazište za izradu smjernica jest potreba za standardiziranjem nutritivne skrbi i provođenjem ujednačenog modela edukacije za bolesnike sa šećernom bolešću u Republici Hrvatskoj.

Liječenje šećerne bolesti uključuje multidisciplinarnu suradnju zdravstvenih radnika, stoga je radna skupina sastavljena od svih profesija koje liječe oboljele i pomažu im da bolje upravljaju svojom bolešću sa svrhom bolje regulacije glikemije te prevencije komplikacija koje šećerna bolest uzrokuje. Autori su uz potporu stručnih društava (Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara te Hrvatskog društva za dijabetes i bolesti metabolizma Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za aterosklerozu Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora) organizirali izradu smjernica koje u ovom tekstu prikazujemo. Radna verzija smjernica predstavljena je 15. svibnja 2020., a konačni je tekst revidiran tijekom veljače i ožujka 2022. godine uz uzimanje u obzir primjedaba članova radne skupine pristiglih e-poštom. U završnoj, otvorenoj stručnoj raspravi koja je održana 7. svibnja 2022. sudjelovali su predstavnici Hrvatskog društva nutricionista i dijetetičara te Hrvatskog društva za dijabetes i bolesti metabolizma Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskog društva za aterosklerozu Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskoga liječničkog zbora kao i stručnjaci iz Kliničkoga bolničkog centra Zagreb, Sveučilišne klinike za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac Kliničke bolnice Merkur, Kliničke bolnice Dubrava, Kliničke bolnice Sveti Duh, Kliničkoga bolničkog centra Rijeka, Kliničkoga bolničkog centra Osijek, Županijske bolnice Čakovec i Hrvatskog saveza dijabetičkih udruga.

Nakon detaljnog uvida u domaću i inozemnu medicinsku i nutricionističku praksu te dostupnu medicinsku i nutricionističku literaturu koja je analizirana u pripremi sastanaka, na temelju relevantnih medicinskih dokaza iz baza *Medline*, WOS, *Scopus*, EMBASE i *Cochrane Library* te u prvom redu randomiziranih dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja i smjernica krovnih globalnih stručnih društava, odlučeno je da se objave smjernice koje predstavljamo. U nedostatku relevantnih dokaza ili u slučaju nekonzistentnih zaključaka korišten je konsenzus stručnjaka ili preporučena dobra praksa temeljem kliničkog iskustva radne skupine. Smjernice su ponajprije namijenjene zdravstvenim djelatnicima dijabetolozima, endokrinolozima, nutricionistima, specijalistima opće/obiteljske medicine, medicinskim sestrama/medicinskim tehničarima (edukatorima), specijalizantima, udrugama oboljelih od šećerne bolesti i ostalim zdravstvenim profesionalcima koji liječe osobe sa šećernom bolešću. Izrada smjenica nije bila financijski potpomognuta. Ključnim porukama u Smjernicama pridruženi su dokazi odgovarajuće jačine u skladu s metodologijom GRADE kao snaga dokaza te razina preporuke radne skupine.

Temeljni ciljevi i sastavnice nutritivne terapije

Medicinska nutritivna terapija (engl. *medical nutrition therapy*, MNT) dokazani je medicinski pristup liječenju određenih kroničnih stanja korištenjem individualno prilagođenog plana prehrane. Istraživanja su pokazala da medicinska nutritivna terapija može imati važnu ulogu u liječenju osoba sa šećernom bolešću kako bi se postigle zadovoljavajuće koncentracije glukoze, lipidni profil i arterijski tlak te je jedna od osnovnih komponenti u upravljanju bolešću. Promjena životnih navika nužna je kako bi se postigla bolja regulacija glikemije, a u slučaju pretilosti potrebno je i smanjenje tjelesne mase (TM). Temeljne sastavnice nutritivne terapije jesu: individualni pristup, nutritivna dijagnoza, intervencije (edukacija i savjetovanje), dugoročno praćenje i podrška u usvajanju dugoročno održivih zdravih navika, samokontrola provedbe, evaluacija ishoda te promjena/prilagodba intervencije (plana) ako je potrebno. Plan prehrane trebao bi biti prilagođen svakoj osobi sa šećernom bolešću, ali i usklađen s medicinskom terapijom i primjerenom tjelesnom aktivnošću.

Ciljevi nutritivne terapije za osobe koje su u riziku za razvoj šećerne bolesti

Promicati zdraviji izbor hrane i redovitu tjelesnu aktivnost te utjecati na ostale čimbenike rizika s ciljem smanjenja tjelesne mase i održavanja odgovarajuće tjelesne mase, kako bi se smanjio rizik nastanka šećerne bolesti i kardiovaskularnih bolesti.

Ciljevi nutritivne terapije u liječenju odraslih s razvijenom šećernom bolešću

1. Promicati i podržavati pravilan način prehrane, ističući važnost konzumiranja raznolike nutritivno bogate hrane u odgovarajućim porcijama serviranja s ciljem poboljšanja sveukupnog zdravlja kako bi se:
   - postigla i održala ciljana tjelesna masa,
   - postigle individualne ciljane vrijednosti glikemije, arterijskog tlaka i lipidnog profila,
   - prevenirale ili odgodile komplikacije koje šećerna bolest uzrokuje.

2. Zadovoljiti individualne nutritivne potrebe koje se temelje na osobnim i kulturološkim preferencijama, dostupnosti zdravstveno ispravne hrane, spremnosti i sposobnosti mijenjanja ustaljenih navika.
3. Prilagoditi prehranu regionalnom i lokalnom utjecaju uzimajući u obzir način života, kulinarsku raznolikost i socioekonomski status.
4. Pružiti oboljeloj osobi praktične savjete kako bi prihvatila i primijenila zdrave obrasce prehrane.[4]

Edukacija o prehrani kod šećerne bolesti

Medicinska nutritivna terapija bitna je komponenta liječenja koja uključuje edukaciju o prehrani. Hrana je jedan od osnovnih čimbenika pojave, kontrole i pogoršanja šećerne bolesti. Pretjerano konzumiranje određene hrane koje dovodi do naglog porasta glukoze u plazmi predstavlja dodatno opterećenje za gušteraču i lučenje inzulina u tipu 2 šećerne bolesti, a u tipu 1 potrebna je odgovarajuća prilagodba doze inzulina. Smanjeno konzumiranje takve hrane održava koncentracije glukoze ujednačenima. Za većinu oboljelih od šećerne bolesti najzahtjevniji dio plana liječenja predstavlja određivanje što jesti i kako se pridržavati plana prehrane. Budući da ne postoji jedinstven način prehrane koji odgovara svim oboljelima, potrebna je individualna prilagodba uz redovito nadgledanje i praćenje. Svakom pojedincu trebala bi biti omogućena individualizirana nutritivna terapija, poželjno od strane dijetetičara ili educirane medicinske sestre/tehničara koji posjeduju znanja i vještine u pružanju nutritivne terapije kod šećerne bolesti.[5–9] Edukacija usmjerena na bolesnika treba uvažavati individualne značajke bolesnika uključujući njegove misli, strahove, preferencije i očekivanja. Na taj način osigurano je uzajamno povjerenje između edukatora i osobe sa šećernom bolešću.[10–12]

Modeli rada s oboljelima od šećerne bolesti

Na temelju kliničkih iskustava i preglednih dokaza o učinkovitosti nutritivne terapije, edukacija se provodi u suradnji s odraslom osobom koja boluje od šećerne bolesti prema preporučenim modelima i načinu edukacije.

Preporučeni modeli edukacije:

1. individualno savjetovanje ili edukacija – individualizirani pristup s ciljem stvaranja međusobnog povjerenja;
2. grupno savjetovanje – u manjim skupinama (5 do 10 sudionika);
3. edukacija bolesnika sa specifičnim karakteristikama.[13]

Prvo individualno savjetovanje uključuje procjenu nutritivnog statusa, antropometrijska mjerenja i nutritivnu anamnezu (mjerenje tjelesne visine, tjelesne mase, određivanje indeksa tjelesne mase, bazalnog metabolizma, mjerenje opsega struka i bokova, uvid u prehrambene navike i nalaze laboratorijske obrade), uvid u ostale bolesti vezane uz probavni sustav (npr. celijakija) ili prehrambene navike (npr. veganstvo i sl.), analizu sastava tijela, davanje savjeta i smjernica za prehranu, izradu plana prehrane i vođenje dokumentacije. Savjetovanje uključuje i razgovor o motivaciji sudionika te sagledavanje okolnosti svakodnevnog života koje mogu utjecati na nepridržavanje preporuka. Predviđeno prosječno vrijeme trajanja edukacije jest 60 minuta.

Kontrolno savjetovanje uključuje analizu dnevnika prehrane i/ili promjene prehrambenih navika, kontrolna antropometrijska mjerenja, procjenu učinka dijetoterapije, davanje savjeta i smjernica za prehranu, vođenje dokumentacije. U specifičnim situacijama kontrolno se savjetovanje može učiniti i na daljinu putem sredstava telemedicine, bez osobnog kontakta. Bez obzira na način, kontrolnim savjetovanjem daje se podrška bolesniku uz preporuke za modifikacije koje olakšavaju suradljivost. Predviđeno prosječno vrijeme trajanja je 30 minuta.

Grupno savjetovanje (5 – 10 sudionika) uključuje edukaciju o prehrani i promjeni životnih navika, brojenju ugljikohidrata i kalorija, vaganje hrane, izradu jelovnika, praćenje prehrambenih navika putem upitnika te vođenje dokumentacije o dijetoterapiji.

Strukturirana edukacija (individualna ili grupna [5 – 10 sudionika] za bolesnike sa specifičnim karakteristikama, kao što su npr. osobe sa šećernom bolešću koje se liječe nadomještanjem bubrežne funkcije – dijalizom) uključuje edukaciju o prehrani i promjeni životnih navika s naglaskom na specifična ograničenja u prehrani, brojenju količine unosa ugljikohidrata i kalorija, vaganju hrane, izradi jelovnika, praćenju prehrambenih navika putem upitnika te vođenju dokumentacije o dijetoterapiji.

Preporučeni način edukacije:

- provesti individualnu nutritivnu terapiju s naglaskom na odgovarajući energijski unos, u dogovoru s bolesnikom;
- uvažavati osobne sklonosti (npr. tradiciju, kulturu, religiju, zdravstvena uvjerenja, metaboličke ciljeve i socioekonomske mogućnosti) prigodom preporuke određenog načina prehrane.

Preporučeno praćenje:

- savjetovanje tijekom prvih šest mjeseci (3 – 6 susreta);
- kontrolni pregled najmanje jedanput godišnje.

Odluke o liječenju i nutritivnoj terapiji trebaju se temeljiti na medicinski utemeljenim dokazima (engl.

evidence-based medicine, EBM) koje su prilagođene preferencijama, prognozama i komorbiditetima pojedinca.[14] Klinički dokazi upućuju na to da osobe sa šećernom bolešću koje provode medicinsku nutritivnu terapiju postižu učinak na smanjenje glikiranog hemoglobina koji je usporediv s farmakološkom terapijom. Znanstveni dokazi potvrđuju da nutritivna terapija uz nadzor dijetetičara u oboljelih od šećerne bolesti tipa 1 dovodi do smanjenja vrijednosti HbA1c za ≤ 1,9% i ≤ 2,0% u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 i to u razdoblju od tri do šest mjeseci. Nastavak provođenja nutritivne terapije doprinosi boljoj kontroli glikemije, što potvrđuju i brojne provedene studije. Studija DPP (eng. *Diabetes Prevention Program,* DPP) pokazuje da promjena načina života koja dovodi do gubitka na tjelesnoj masi smanjuje rizik od razvoja šećerne bolesti tipa 2 u preuhranjenih odraslih, pretilih ili pojedinaca s oštećenom tolerancijom glukoze za 58% u razdoblju od tri godine. Tri velike *follow-up* studije pokazale su slične rezultate u praćenju smanjenja stope razvoja predijabetesa u šećernu bolest tipa 2. Studija Da Qinga (engl. *Diabetes Prevention Study*, DPS) pokazala je smanjenje za 43% u razdoblju praćenja od 20 godina i 27% u produljenoj verziji studije provedene u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) tijekom 15 godina praćenja. *Finnish Diabetes Prevention Study* pokazala je smanjenje za 43% tijekom sedam godina praćenja te 34% tijekom deset godina praćenja.[4]

Tjelesna aktivnost i tjelovježba

Redovita tjelesna aktivnost i tjelovježba sastavni su dio liječenja i dobre regulacije šećerne bolesti, a uključuju sve aktivnosti koje povećavaju potrošnju energije. Pokazalo se da vježbanje poboljšava kontrolu glikemije, smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti, pridonosi smanjenju tjelesne mase te boljem zdravlju cijelog organizma.[6,7,9] Tjelesna aktivnost poboljšava stabilnost, koordinaciju pokreta, povećava mišićnu snagu, pokretljivost te time pridonosi smanjenju učestalosti padova kod osoba koje ju redovito i odgovarajuće provode.

Vrste aktivnosti koje se preporučuju jesu:

a) aerobna tjelesna aktivnost,

b) vježbe snage/otpora,

c) vježbe mobilnosti/fleksibilnosti i stabilnosti/ravnoteže.

Aerobna tjelesna aktivnost, kao što su hodanje, vožnja biciklom, planinarenje, lagano trčanje (aerobik, ples) i plivanje, uključuje stalno ponavljanje kretnji velikih mišićnih skupina prvenstveno se oslanjajući na aerobne sustave za proizvodnju energije. Odraslim osobama sa šećernom bolesti tipa 1 ili 2 preporučuje se provođenje vježbi snage najmanje dva do tri puta tjedno, u ukupnom trajanju od minimalno 150 minuta.[15] Trening otpora (snage) uključuje vježbe savladavanja otpora velikom brzinom mišićne kontrakcije sa slobodnim utezima, uz pomoć sprava s utezima, vlastitom tjelesnom masom ili elastičnim trakama. Ove su vježbe nužne za lakše obavljanje svakodnevnih aktivnosti poput penjanja po stepenicama, podizanja tereta u kućanstvu, nošenja namirnica i slično.[16] Vježbe fleksibilnosti poboljšavaju raspon pokreta oko zglobova, dok vježbe ravnoteže pogoduju hodu i sprječavanju padova, a osobito su važne za starije odrasle osobe sa šećernom bolešću koje nerijetko imaju i osteopeniju ili osteoporozu. Radi pretežno sjedilačkog načina života i u slučaju dugotrajnijeg sjedenja (na primjer na poslu ili kod kuće) poželjno je ustati svakih 30 minuta, zbog dokazanoga povoljnog utjecaja na razinu glukoze u plazmi.[15]

Pristup regulaciji glikemije za vrijeme tjelesne aktivnosti i vježbanja uključuje unos dodatnih ugljikohidrata, smanjenje doze inzulina ili kombinaciju navedenoga. Promjenjivi glikemijski odgovor na tjelesnu aktivnost otežava ujednačavanje preporuka za unos hrane i doziranje inzulina. Kako bi se spriječila hipoglikemija tijekom dugotrajnog, pretežno aerobnog vježbanja, obično je potreban dodatni unos ugljikohidrata i/ili smanjenje doze inzulina.[17,18] S druge strane, bolesnici s tipom 1 šećerne bolesti i većom glikemijom (10 – 15 mmol/L) mogu početi aerobnu tjelovježbu, a uz anaerobnu glikemija može rasti; ako je glikemija još veća (>15 mmol/L) svakako kontrolirati ketone – razumno je korigirati glikemiju dodatnom dozom inzulina i odgoditi tjelovježbu.[19] Prilagodba unosa ugljikohidrata te nadopuna ugljikohidrata i po potrebi proteina prilikom provođenja tjelesne aktivnosti za osobe koje boluju od šećerne bolesti tipa 1 i tipa 2 navedena je u tablici 1 i 2.[20,21,22]

Definiranje energijskih i nutritivnih potreba bolesnika

Ne postoji jedinstven oblik nutritivne terapije za sve oboljele od šećerne bolesti. Važeće smjernice još ne uzimaju u obzir moguću genotipsku ili fenotipsku heterogenost šećerne bolesti. Pravilna prehrana treba zadovoljavati sve potrebe bolesnika (uključujući i metaboličke), s ciljem uspostave zdravih prehrambenih navika koje su primjenjive i dugoročno održive. Vrlo je vjerojatno da će u budućnosti značajan utjecaj na prehrambene preporuke imati crijevna mikrobiota.[23]

Temeljne sastavnice prehrambenog plana uključuju: energijski unos, broj obroka, sastav nutrijenata, odgovarajuće porcije serviranja prema skupinama hrane i količini ugljikohidrata te raznovrsnost hrane kako bi se postigao odgovarajući unos vitamina, minerala i vlakana. Istovremeno treba voditi računa o ograničenom unosu soli i alkohola.[24] Jednostavan i učinkovit pristup kontroli glikemije temelji se na izboru zdravije

Tablica 1. Tjelesna aktivnost i šećerna bolest tipa 1 (prilagođeno prema 20, 21, 22)

Table 1. Physical activity and type 1 diabetes (adapted according to 20, 21 and 22)

Tjelesna aktivnost (TA) / Physical activity (PA)		Koncentracija glukoze / Glucose concentration	Unos ugljikohidrata / Carbohydrate intake	
Intenzitet aktivnosti / Physical Activity Intensity	Primjer / Example		Količina ugljikohidrata (g) / Amount of carbohydrates (g)	Primjer / Example
Niski intenzitet kratkog trajanja / Low intensity, short duration	Ležerno hodanje (>30 minuta), ležerna vožnja bicikla (<30 minuta), aerobik laganog tempa (60 min), golf / Casual walking (>30 minutes), casual cycling (<30 minutes), light aerobics (60 minutes), golf	<5 mmol/L	11 – 20 g prije TA / before PA	1 jedinica voća ili 1 jedinica kruha i zamjene / 1 fruit unit or 1 bread unit
		5 – 9,99 mmol/L	Nije potrebna prilagodba / No adjustment required	
		10 – 14 mmol/L		
Srednji intenzitet umjerenog trajanja / Medium intensity, moderate duration	30 – 60 minuta energičnog hodanja, tenis, plivanje, nogomet, košarka, vožnja bicikla / 30 – 60 minutes of vigorous walking, tennis, swimming, football, basketball, cycling	<5 mmol/L	26 – 35 g prije TA / before PA	1 jedinica kruha i zamjene i ½ jedinice mesa i zamjene +1 jedinica mlijeka i zamjene ili 1 jedinica voća / 1 bread unit and ½ meat unit + 1 unit of milk or 1 fruit unit
		5 – 9,99 mmol/L	Za vrijeme TA 11 – 20 g UH/sat / During PA 11– 20 g CH/hour	1 jedinica voća ili 1 jedinica kruha i zamjene / 1 fruit unit or 1 bread unit
		10 – 14 mmol/L	Nije potrebna prilagodba osim u slučaju trajanja >60 minuta, tada je potrebno smanjiti dozu inzulina + 11 – 20 g UH/satu / No adjustment necessary, except in the case of duration of >60 minutes, then it is necessary to reduce the insulin dose + 11 – 20 g CH/hour	
Visoki intenzitet kratkog trajanja / High intensity, short duration	<30 minuta dizanja utega, brzo trčanje (sprint) / <30 minutes of lifting weights, fast running (sprint)	5 – 9,99 mmol/L	Nije potrebna prilagodba / No adjustment required	
Visoki intenzitet umjereno dugog trajanja / High intensity of moderately long duration	Trčanje maratona, planinarenje, triatlon, skijaško trčanje ili spust, biciklizam / Marathon running, hiking, triathlon, cross-country or downhill skiing, cycling	<5 mmol/L	50 g/sat / hour	2 jedinice kruha i zamjene i 1 jedinica mesa i zamjene + 1 jedinica mlijeka i zamjene ili 1 jedinica voća / 2 bread units and 1 meat unit + 1 milk unit or 1 fruit unit
		5 – 9,99 mmol/L	26 – 35 g/sat / hour	1 jedinica kruha i zamjene i ½ jedinice mesa i zamjene + 1 jedinica mlijeka i zamjene ili 1 jedinica voća / 1 bread unit + ½ meat unit + 1 milk unit or 1 fruit unit
		10 – 14 mmol/L	11 – 20 g/sat / hour	1 jedinica voća ili 1 jedinica kruha i zamjene / 1 fruit unit or 1 bread unit

Kratice / Abbreviation: TA / PA – tjelesna aktivnost / physical activity; UH / CH – ugljikohidrati / carbohydrates

Tablica 2. Tjelesna aktivnost i šećerna bolest tipa 2 (prilagođeno prema 20, 21 i 22)
Table 2. Physical activity and type 2 diabetes (adapted according to 20, 21 and 22)

Duljina trajanja tjelesne aktivnosti (TA) / Duration of physical activity (PA)	Koncentracija glukoze / Glucose concentration	Unos ugljikohidrata / Carbohydrate intake	
		Količina ugljikohidrata (g) / Amount of carbohydrates (g)	Primjer / Example
≤30 minuta / minutes	<5,6 mmol/L	11 – 20 g	1 jedinica voća ili 1 jedinica kruha i zamjene / 1 fruit unit or 1 bread unit
1 sat / hour		30 g + proteini / proteins	2 jedinice kruha i zamjene i 1 jedinica mesa i zamjene / 2 bread units and 1 meat unit
>2 sata / hours		Ne provoditi TA ukoliko je koncentracija ispod 5,6 mmol/L, unijeti 1 jedinicu kruha i zamjene te provjeriti koncentraciju, ukoliko je i dalje niska koncentracija unijeti još 1 jedinicu UH / Do not perform PA if glucose concentration is <5.6 mmol/L, take 1 bread unit and check glucose concentration, if the concentration is still low enter 1 more CH unit	
≤30 minuta / minutes	5,6 – 8,29 mmol/L	0 – 15 g	1 jedinica voća / 1 fruit unit
1 sat / hour		11 – 20 g	1 jedinica voća ili 1 jedinica kruha i zamjene / 1 fruit unit or 1 bread unit
>2 sata / hours		30 g + proteini / proteins	2 jedinice kruha i zamjene i 1 jedinica mesa i zamjene / 2 bread units and 1 meat unit
≤30 minuta / minutes	8,3 – 11,09 mmol/L	Nije potrebna prilagodba / No adjustment required	
1 sat / hour		11 – 20 g	1 jedinica voća ili 1 jedinica kruha i zamjene / 1 fruit unit or 1 bread unit
>2 sata / hours		Provjeriti koncentraciju glukoze svakih sat vremena te unijeti jedinicu UH po potrebi / Check the glucose concentration every hour and take CH unit if necessary	
≤30 minuta / minutes	11,10 – 13,89 mmol/L	Nije potrebna prilagodba / No adjustment required	
1 sat / hour		Nije potrebna prilagodba / No adjustment required	
>2 sata / hours		Provjeriti koncentraciju glukoze svakih sat vremena te unijeti jedinicu UH po potrebi / Check the glucose concentration every hour and enter the CH unit if necessary	
≤30 minuta / minutes	13,90 – 16,69 mmol/L	Nije potrebna prilagodba / No adjustment required	
1 sat / hour		Nije potrebna prilagodba / No adjustment required	
>2 sata / hours		Provjeriti koncentraciju glukoze svakih sat vremena te unijeti jedinicu UH po potrebi / Check the glucose concentration every hour and enter the CH unit if necessary	
	≥16,7 mmol/L	Ne savjetuje se provoditi tjelesnu aktivnost / Physical activity is not recommended	

Kratice / Abbreviation: TA / PA – tjelesna aktivnost / physical activity; UH / CH – ugljikohidrati / carbohydrates

hrane i kontroliranju veličine obroka, a edukacija o brojenju količine ugljikohidrata ili procjeni njihove količine u obroku može poboljšati kontrolu glikemije. Presudna je suradnja s bolesnikom te procjena je li plan prehrane održiv i može li se dugoročno pratiti.

Prehrambeni obrasci

Ne postoji jedinstveni plan prehrane koji bi odgovarao svim bolesnicima, međutim preporuka je pridržavati se principa mediteranske i/ili DASH (engl. *dietary approach to stop hypertension,* DASH) dijete budući da su pokazale najznačajniji pozitivni utjecaj na glikemiju i lipidni profil.[25,26] Dijete s niskim udjelom ugljikohidrata te niskim glikemijskim indeksom (GI) kao i visokoproteinske dijete poboljšavaju regulaciju glikemije, ali utjecaj mediteranske prehrane ipak je najznačajniji.[27]

Pozitivni učinci mediteranske prehrane nisu rezultat uzimanja samo jedne namirnice, već sinergije više vrsta hrane i njihovih komponenti koje čine raznovrsnu prehranu sastavljenu od hrane mediteranskog podneblja. To su uglavnom maslinovo ulje, povrće (osobito zeleno lisnato), voće, cjelovite žitarice, mahunarke, morske ribe (bogate omega-3 masnim kiselinama), bademi, rogač, vino i mediteransko začinsko bilje, uz umjeren unos mliječnih proizvoda i peradi, a s nižim unosom crvenog mesa i slatkiša. Ovakav način prehrane smanjuje vrijednosti glikemije i triglicerida u krvi, ima pozitivan učinak na sastav crijevne mikrobiote, a samim time i na rizik za razvoj šećerne bolesti te kardiovaskularnih bolesti. DASH dijeta zasniva se većim djelom na hrani biljnog podrijetla; promovira unos povrća, voća, cjelovitih žitarica, orašastih plodova, niskomasnih mliječnih proizvoda, peradi i ribe; uz smanjeni unos soli, zasićenih masti, crvenog mesa, slatkiša i zaslađenih napitaka. Ovakav način prehrane također smanjuje rizik za razvoj šećerne bolesti, potiče gubitak tjelesne mase i snižava povišeni arterijski tlak.

Poželjni čimbenici kod svih obrazaca prehrane:

1) unos neškrobnog povrća;
2) odabir cjelovitih žitarica u odnosu na industrijski prerađene proizvode;
3) kao izvor kvalitetnih masnoća koristiti pretežno maslinovo ulje, masnu plavu ribu (barem dva puta tjedno), orašaste plodove i sjemenke;
4) izbjegavanje većih količina crvenog i procesiranog mesa;
5) izbjegavanje dodanog šećera;
6) ograničavanje unosa soli na najviše 5 – 6 g na dan;
7) ograničavanje unosa alkohola.[4]

Osobe sa šećernom bolešću potrebno je potaknuti da svoje dnevne nutritivne potrebe ostvare pravilnom i uravnoteženom prehranom, a ne korištenjem dodataka prehrani, osim kada je to propisano od strane liječnika i/ili nutricionista. Važno je da oboljela osoba može i želi dosadašnje nepravilne prehrambene i životne navike zamijeniti s pravilnima te pridržavati se danih uputa o odgovarajućoj prehrani. Edukaciju je potrebno usmjeriti na pravilne prehrambene izbore, a ne na „zabranjenu“ ili „nezdravu“ hranu. Izrazito je bitno usmjeriti prehranu prema sezonski i lokalno dostupnoj hrani. Na taj se način osoba potiče na dugoročno održavanje novostečenih pravilnih prehrambenih i životnih navika. Manje količine šećera također mogu biti dozvoljene kao sastavni dio uravnotežene prehrane bogate vlaknima, npr. jedna žličica meda sa zobenim pahuljicama kao sastavni dio doručka. Također, ne treba izbjegavati hranu koja je prirodni izvor šećera kao što su mlijeko i voće, već je potrebno ograničiti količinu te hrane.[11]

Praktični savjeti dijetetičara temeljeni na dokazima:

- ne preskakati obroke;
- ravnomjerno rasporediti obroke kroz dan i držati se tog pravilnog rasporeda;
- jesti raznoliko;
- unositi dovoljno vlakana svaki dan;
- ograničiti veličinu obroka/serviranja;
- izdvojiti vrijeme za obrok i uživati u hrani;
- planirati obroke.[27]

Planiranje jelovnika po skupinama hrane

Radi se o metodi koja je osmišljena kako bi se uravnotežio svakodnevni unos kalorija, ugljikohidrata, proteina i masti. Dnevni plan prehrane u osoba sa šećernom bolešću zasniva se na unosu određenog broja jedinica serviranja iz šest osnovnih skupina hrane, prilagođenih energijskim potrebama pojedinca s obzirom na broj obroka (dodatak 1 i 2).

Šest osnovnih skupina hrane su:

- kruh i zamjene (5 – 12 jedinica na dan),
- mlijeko i zamjene (1 – 2 jedinice na dan),
- meso i zamjene (5 – 14 jedinica na dan),
- povrće (4 jedinice na dan),
- voće (3 – 5 jedinica na dan),
- masnoće i zamjene (5 – 18 jedinica na dan).

Svaka zamjena za pojedinu hranu ima gotovo istu količinu ugljikohidrata, proteina, masti, a samim time i kalorija te zato u obroku pojedina vrsta hrane unutar iste skupine može zamijeniti drugu. Kako bi osobe sa šećernom bolešću mogle planirati jelovnik prema skupinama hrane i jedinicama serviranja važna je kvalitetna edukacija. Najprije treba odrediti kolike su dnevne kalorijske i nutritivne potrebe. Nakon toga, koliko je jedinica iz svake skupine potrebno unijeti tijekom dana. Raspored jedinica s obzirom na dnevni energijski unos ovisi o broju obroka (tri ili pet). Serviranje predstavlja količinu hrane iz pojedine skupine koju je

potrebno unijeti kako bi se zadovoljila jedna jedinica, koja predstavlja određeni energijski unos i količinu makronutrijenata (ugljikohidrata, proteina i masti).[28] Serviranja se razlikuju za svaku skupinu hrane, što je prikazano u dodatku smjernica (dodatak 3) s naglaskom na hranu koja je poželjnija u prehrani osoba sa šećernom bolešću.

Dnevni energijski unos

Ukupni dnevni energijski unos određuje se prema stupnju uhranjenosti i tjelesnoj aktivnosti. Idealni indeks tjelesne mase (ITM) za žene je 22 kg/m^2, s korekcijom na 23 kg/m^2 za dob nakon 30. godine života, a za muškarce je 23 kg/m^2, odnosno 24 kg/m^2 s korekcijom za dob nakon 30. godine.

Izračun točnog energijskog unosa:

A) idealna tjelesna masa x 18 kcal (preuhranjene osobe);

B) idealna tjelesna masa x 25 kcal (osobe s normalnom tjelesnom masom);

C) idealna tjelesna masa x 30 – 40 kcal (pothranjene osobe).[29]

Savjetuje se izmjeriti opseg struka i bokova, budući da je to dobar pokazatelj udjela ukupnog i visceralnog masnog tkiva. Opseg struka ≥94 cm za muškarce i ≥80 cm za žene povećava kardiometabolički rizik, a opseg ≥102 cm za muškarce i ≥88 cm za žene znači da su u visokorizičnoj skupini. Slično kao i ITM, ove vrijednosti mogu se razlikovati u različitih populacijskih skupina.[11,30]

S obzirom na to da su 80 – 90% oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 preuhranjeni ili pretili, primarna je restrikcija energijskog unosa kako bi se postigao gubitak na tjelesnoj masi. Umjereni gubitak, 5 – 15% od početne tjelesne mase može bitno poboljšati inzulinsku osjetljivost, kontrolu glikemije, hipertenziju i dislipidemiju u oboljelih od šećerne bolesti i onih koji su u velikom riziku za oboljenje.[11,30,31] Smanjenje TM može se postići smanjenjem ukupnoga dnevnog energijskog unosa za 500 – 750 kcal. To podrazumijeva preporučeni dnevni unos 1200 – 1500 kcal/dan za žene i 1500 – 1800 kcal/dan za muškarce, prilagođeno početnoj tjelesnoj masi pojedinca. Kako bi se uočio pozitivan utjecaj na kontrolu glikemije, lipida i arterijskog tlaka pretilih pojedinaca oboljelih od šećerne bolesti tipa 2, minimalan gubitak tjelesne mase trebao bi biti 5%. Veći gubitak tjelesne mase može dovesti do još boljih učinaka, u nekih bolesnika može čak rezultirati i postizanjem ciljanih vrijednosti glikemije bez antidijabetika.[6,7] Takvi su rezultati viđeni često nakon velikih gubitaka tjelesne mase, npr. nakon barijatrijskih zahvata.[32] Rezultati studije DiRECT (engl. *Diabetes Remission Clinical Trial,* DiRECT) pokazali su da značajno smanjenje tjelesne mase (≥15 kg/12 mjeseci) može rezultirati remisijom šećerne bolesti tipa 2, čime je naglašena važnost regulacije tjelesne mase kod predijabetesa i šećerne bolesti tipa 2 u početnoj fazi liječenja.[33]

Važno je naglasiti da plan prehrane koji dovodi do kalorijskog deficita treba odgovarati preferencijama bolesnika kako bi se postiglo dugoročno pridržavanje, što je temelj pravilnog i odgovarajućeg gubitka tjelesne mase.[4]

Raspodjela makronutrijenata i broj obroka

Za sve oboljele od šećerne bolesti dokazi upućuju na to da ne postoji idealna raspodjela kalorijskog unosa podrijetlom iz ugljikohidrata, proteina i masti, već bi se ona trebala temeljiti na individualnom pristupu, s obzirom na prehrambene navike, preferencije i metaboličke ciljeve pojedinca.[6,7] Pritom je potrebno uzeti u obzir i dob bolesnika, kulturu, tip šećerne bolesti i duljinu trajanja, prehrambene potrebe, način života, ekonomski status, razinu tjelesne aktivnosti, spremnost za promjene, potencijalnu intoleranciju na neku vrstu hrane i farmakološku terapiju te ciljeve liječenja.[31] Ritam i broj obroka ovise o vrsti terapije za šećernu bolest. Osobe sa šećernom bolešću koje se liječe samo odgovarajućom prehranom, kao i oni na terapiji oralnim antidijabeticima, predmiješanim humanim inzulinima i na terapiji bazalnim inzulinom u kombinaciji s oralnim antidijabeticima i/ili agonistom GLP-1 receptora mogu imati pet do šest obroka dnevno, odnosno tri glavna obroka uz dva do tri međuobroka. Osobe sa šećernom bolešću koje primaju predmiješane inzulinske analoge u dvije ili tri doze ili bazal-bolus inzulinsku terapiju u pravilu trebaju tri obroka dnevno, bez međuobroka.[24]

Unos ugljikohidrata

Ugljikohidrati (UH) se dijele na jednostavne i složene. Jednostavni ugljikohidrati uključuju monosaharide glukozu, fruktozu i galaktozu te disaharide saharozu, laktozu i maltozu. Složeni ugljikohidrati su građeni od više jedinica glukoze te sporije podižu koncentraciju glukoze u plazmi za razliku od jednostavnih ugljikohidrata.[34] Preporuka je da ugljikohidrati čine 40 – 55% ukupnog dnevnog unosa budući da se na taj način, u kombinaciji sa smanjenim unosom zasićenih masti, doprinosi smanjenju metaboličkih čimbenika rizika za razvoj nekih kroničnih bolesti. Za rad mozga potrebno je 130 g glukoze, a dnevni unos ugljikohidrata od 50 do 100 g spriječit će ketozu. Udio jednostavnih ugljikohidrata ne bi smio biti veći od 10% zbog značajnog utjecaja na kontrolu glikemije i dugoročnu regulaciju tjelesne mase.[35] Glavni izvor ugljikohidrata treba biti nutritivno bogata hrana s višim udjelom vlakana (minimalno 14 g/1000 kcal) te minimalno procesirana. Prilikom planiranja prehrane naglasak treba biti na neškrobnom povrću, voću, cjelovitim žitarica-

ma, mahunarkama, mlijeku i mliječnim proizvodima te minimalnim količinama dodanog šećera.[23,15]

Prehrana s povećanim unosom vlakana pokazala je značajan utjecaj na smanjenje rizika od razvoja šećerne bolesti tipa 2, kardiovaskularnih bolesti i pridruženih komorbiditeta te smrtnog ishoda. Smanjenje spomenutih rizika je najznačajnije kada je zadovoljen dnevni unos vlakana između 25 i 29 g. Utjecaj prehrane niskoga glikemijskog indeksa na navedene komorbiditete pokazao se slabo značajnim ili čak beznačajnim.[36] Idealna ugljikohidratna hrana je ona koja je bogata vlaknima, vitaminima i mineralima, a siromašna dodanim šećerima, soli i mastima.[4] Pozitivan metabolički učinak imaju topljiva viskozna vlakna iz različitih biljnih izvora (npr. β-glukan iz zobi i ječma, pektin iz mahunarki i nekih vrsta voća – bobičasto voće, jabuke, agrumi i sl.). Ona povoljno utječu na lipidni profil, što je potvrdio kanadski zavod za javno zdravstvo (engl. *Health Canada*), budući da je ta institucija odobrila zdravstvenu tvrdnju o topljivim viskoznim vlaknima iz zobi, ječma i psilijuma zbog utjecaja na snižavanje serumske koncentracije kolesterola.[28] Međutim, dokazi o razlikama u metaboličkom učinku topljivih i netopljivih vlakana nisu dosljedni, pa su s obzirom na to najbolja opcija mješoviti izvori vlakana. Visoki unos različitih vlakana (≥20 g/1000 kcal/dan), pri čemu je 1/3 topljivih vlakana (10 – 20 g/dan), pozitivno utječe na postprandijalnu koncentraciju glukoze i lipida u plazmi, uključujući značajno smanjenje koncentracije LDL kolesterola.[31] Preporuka je da se dnevne potrebe za vlaknima zadovolje hranom, a ne dodatcima prehrani, upravo zbog dodatnih pozitivnih učinaka ostalih hranjivih tvari i fitokemikalija koje su prisutne u hrani.[4]

Fruktoza ili voćni šećer prirodno se nalazi u voću, povrću i medu te može biti dodana različitim industrijskim proizvodima u obliku visokofruktoznoga kukuruznog sirupa (engl. *high fructose corn syrup,* HFCS). Fruktoza se metabolizira neovisno o inzulinu, pa ne uzrokuje nagli porast glikemije, no pritom raste koncentracija triglicerida u krvi, što može dovesti do ozbiljnih zdravstvenih posljedica kao što je nealkoholna masna bolest jetre. Potrebno je paziti na dnevni unos voća i ograničiti unos industrijskih proizvoda koji sadrže veliku količinu visokofruktoznog sirupa (zaslađeni napitci, konditorski i pekarski proizvodi).[6,37]

Za osobe oboljele od šećerne bolesti tipa 1 i tipa 2 koje same određuju učestalost i dozu inzulina, važna je edukacija o brojenju ugljikohidratnih jedinica, ponekad i o sadržaju ugljikohidrata i proteina u hrani, kako bi odredili potrebnu količinu inzulina, a sve s ciljem poboljšanja kontrole glikemije. Za bolesnike čija je dnevna doza inzulina fiksna preporučuje se ravnomjerno raspoređivanje unosa ugljikohidrata tijekom dana, u odgovarajućim veličinama obroka i s ustaljenim vremenom konzumacije obroka, kako bi se poboljšala regulacija glikemije i spriječila hipoglikemija.[6,7,38] U osoba kod kojih broj obroka i količina unesenih ugljikohidrata značajno varira važno je provoditi redovitu edukaciju kako bi shvatili kompleksnu povezanost između unosa ugljikohidrata i potrebe za inzulinom. Jednostavniji pristup planiranju obroka, koji uključuje samo prilagodbu veličina obroka i zdraviji izbor namirnica, prikladan je za osobe starije životne dobi, osobe s kognitivnom disfunkcijom i osobe ograničenih intelektualnih sposobnosti.[5,7,39]

Praktični savjeti dijetetičara temeljeni na dokazima:

- u svaki obrok uključiti hranu koja je izvor vlakana;
- započeti dan konzumacijom integralnih žitarica, npr. sitno rezanih zobenih pahuljica;
- koristiti graham kruh ili kruh od cjelovitog zrna (čitati sastav na pakiranju proizvoda);
- jesti manje krumpira, koristiti batat, mahunarke, proso, ječam, heljdu, kvinoju i sl.;
- umjesto bijele, koristiti integralnu rižu, bulgur i tjesteninu;
- s obzirom na to da se grah i mahunarke sporije razgrađuju, koristiti ih češće u prehrani, 1 – 2 puta tjedno mogu biti zamjena za meso jer sadrže proteine;
- svakodnevno uključiti u obroke različito svježe voće i povrće.[12]

Ugljikohidratne jedinice i brojenje količine ugljikohidrata

U postizanju odgovarajuće regulacije glikemije ključna je strategija kontroliranje unosa ugljikohidrata, bilo prepoznavanjem ugljikohidrata ili procjenom zasnovanom na iskustvu. Smanjeni energijski unos za osobe sa šećernom bolešću tipa 2 i prilagođavanje količine inzulina planiranim unosom ugljikohidrata najbolja je strategija nutritivne terapije, koja se pokazala učinkovitom u postizanju glikemijskih i drugih metaboličkih ishoda.[40] One bolesnike koji se liječe s više dnevnih doza inzulina, tj. koji apliciraju brzodjelujući inzulin pred obrok (putem inzulinskog pena ili inzulinske pumpe), potrebno je educirati ne samo kako prepoznati ugljikohidrate u prehrani i njihovu količinu, nego i kako procijeniti koja je doza inzulina potrebna da bi se inzulinom „pokrio“ unos ugljikohidrata u hrani. Navedeno je izrazito bitno za bolesnike koji se liječe od šećerne bolesti tipa 1. Inzulinsko-ugljikohidratni omjer računa se tako da se brojka 500 podijeli s ukupnom dozom inzulina koju bolesnik aplicira tijekom dana. Inzulinsko-ugljikohidrati omjer govori koliko je potrebno aplicirati inzulinskih jedinica (ij) da bi se „pokrio“ unos ugljikohidrata u jednom obroku. Za one koji koriste manju ukupnu dnevnu dozu inzulina (npr. 30 ij na dan) inzulinsko-ugljikohidratni omjer je viši i iznosi 15, što znači da će aplikacija jedne jedinice kratkodjelujućeg inzulina pred obrok „pokri-

ti“ 15 grama ugljikohidrata. Za one koji koriste veće ukupne doze inzulina, npr. 50 ij, inzulinsko-ugljikohidratni omjer je 10. Ovaj izračun doze inzulina mijenja se pred obrok uz konzultaciju s liječnikom ovisno o aktualnoj glikemiji (kada se treba dodatno aplicirati inzulin da bi se korigirala hiperglikemija ili ga u hipoglikemiji izostaviti), planiranoj tjelesnoj aktivnosti ili metaboličkim potrebama samog pojedinca.

Brojenje ugljikohidrata usmjereno je na ukupnu količinu ugljikohidrata u hrani, a ne samo na izvor (15 g ugljikohidrata = 1 ugljikohidratna jedinica). Raspon ugljikohidratne jedinice može biti od 11 do 20 g ugljikohidrata (vidi tablicu 3). Primjer odnosa količine inzulina i količine ugljikohidrata je 1:15, što znači da je za svakih 15 g ugljikohidrata potrebna jedna jedinica inzulina. Netko tko treba više inzulina može imati omjer 1:10, a tko treba manje, može imati omjer 1:20. Omjer količine inzulina i količine ugljikohidrata u osoba s povećanom tjelesnom masom jest 1:7 – 1:10, a za jako pretile osobe još je i manji te najčešće jedna jedinica inzulina pokriva samo 5 g ugljikohidrata. Plan prehrane za odrasle žene bazira se na 3 – 4 ugljikohidratne jedinice (45 – 60 g UH) po obroku, a za odrasle muškarce 4 – 5 ugljikohidratnih jedinica (60 – 75 g UH) po obroku.[40] U prehrani koja sadrži prekomjernu količinu proteina i/ili masti postoji potreba za dodatnim inzulinom.[41] Inzulinsko-ugljikohidratni omjer temelji se na metaboličkom odgovoru organizma i individualnim potrebama.

Tablica 3. Povezanost ugljikohidratnih jedinica i količine ugljikohidrata u gramima

Table 3. Relationship between carbohydrate units and carbohydrate amount in grams

Povezanost jedinice i količine ugljikohidrata / Relationship between carbohydrate unit and carbohydrate amount	
Jedinica ugljikohidrata / Carbohydrate unit	**Količina ugljikohidrata/g / Carbohydrate amount/g**
0	0 – 5
½	6 – 10
1	11 – 20
1 ½	21 – 25
2	26 – 35
2 ½	36 – 40
3	41 – 50
3 ½	51 – 55
4	56 – 65
4 ½	66 – 70
5	71 – 80
5 ½	81 – 85
6	85 – 95

Uz računanje udjela ugljikohidrata u hrani potrebno je voditi računa o sljedećem:

- edukaciji bolesnika (što su ugljikohidrati, koja ih hrana sadrži i koliko te računanje potrebne doze inzulina koja će pokriti određeni unos ugljikohidrata);
- redovitoj samokontroli glukoze u plazmi prije i dva sata nakon obroka, bilježenju dobivenih rezultata i terapijskoj dozi inzulina; analizi zapisa u osoba koje koriste kontinuirano monitoriranje glikemije;
- postavljanju ciljnih koncentracija glukoze u plazmi natašte, dva sata nakon obroka, prije spavanja i noću, tj. analizi zapisa kontinuiranog monitoriranja glikemije;
- samostalnoj prilagodbi doze inzulina prije svakog obroka na temelju uvida u količinu ugljikohidrata te o korekciji doze u slučaju pogreške;
- prilagodbi doze inzulina trenutnoj glikemiji pred obrok;
- prilagodbi doze inzulina planiranoj tjelesnoj aktivnosti.[42]

Unos proteina

Prema Prehrambenom referentnom unosu (engl. *Dietary Reference Intakes,* DRI), preporučeni unos proteina iznosi minimalno 0,8 g/kg tjelesne mase/dan za odrasle osobe (>18 godina). Ne postoje dokazi da bi u osoba sa šećernom bolešću uobičajeni unos proteina od 15 – 20% ukupnoga dnevnog energijskog unosa trebalo prilagoditi, osim u slučaju dijabetičke bolesti bubrega.[31,43] Istraživanja o idealnoj količini proteina s ciljem poboljšanja kontrole glikemije i smanjenja rizika za kardiovaskularne bolesti nisu konzistentna. U oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 probavljeni proteini mogu poboljšati inzulinski odgovor na ugljikohidrate, a istovremeno nemaju utjecaj na koncentraciju glukoze u plazmi. Zbog toga, hrana koja je izvor ugljikohidrata i značajan izvor proteina nije dobar izbor u slučaju hipoglikemije ili za njezino sprječavanje.[6,7]

Unos masti

Nacionalna medicinska akademija (engl. *National Academy of Medicine*, NAM) i Europska agencija za sigurnost hrane (eng. *European Food Safety Authority*, EFSA) definirale su da je prihvatljiv ukupan unos masti 20 – 35% ukupnoga dnevnog energijskog unosa. U pogledu metaboličkih ciljeva i rizika za kardiovaskularne bolesti vrsta masti je važnija od ukupne količine te se preporučuje ograničiti unos zasićenih masti, a transmasne kiseline valja potpuno izbjegavati.[6,7,35] Smatra se da plan prehrane s elementima mediteranske dijete bogate nezasićenim masnim kiselinama može poboljšati metabolizam glukoze i smanjiti rizik za kardiovaskularne bolesti.

Vrste masnih kiselina i izvori

Nezasićene masne kiseline dijele se na jednostruko i višestruko nezasićene te dalje na omega-6 (linolenska [LA] i arahidonska [AHA]) i omega-3 masne kiseline (alfa-linolenska [ALA], dokozaheksaenska [DHA] i eikozapentaenska [EPA]). Omega-3 masne kiseline povezuju se s povoljnim utjecajem na kardiovaskularni sustav, jer snižavaju koncentraciju triglicerida u plazmi, arterijski tlak i smanjuju agregaciju trombocita.[44,45] Preporučuje se hrana bogata dugolančanim omega-3 masnim kiselinama, kao što je masna plava riba (EPA i DHA), orašasti plodovi i sjemenke (ALA). Dokazi o povoljnom utjecaju omega-6 masnih kiselina na oboljele od šećerne bolesti i dalje su ograničeni, ali omjer omega-6 i omega-3 u odnosu 4:1 jest općeprihvaćen.[12,35] Zasićene masne kiseline sintetiziraju se u organizmu te ih nije potrebno unositi prehranom. Stoga EFSA nije postavila referentne vrijednosti za odgovarajući unos, ali preporučuje što manji unos ovih masnoća budući da je utvrđena povezanost između njihova unosa i povišenih koncentracija LDL-kolesterola. Zamjena najmanje 5% zasićenih masnih kiselina jednostruko i višestruko nezasićenim masnim kiselinama poboljšava osjetljivost na inzulin u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 i pojedinaca s inzulinskom rezistencijom. Također, uočena je negativna povezanost između kolesterola u prehrani i koncentracije LDL-kolesterola u krvi, no ta je povezanost manje izražena nego ona zasićenih i transmasnih kiselina. Transmasne kiseline potrebno je isključiti iz prehrane budući da imaju negativan utjecaj na kardiovaskularni sustav i lipidni profil – povisuju koncentracije ukupnoga i LDL-kolesterola, a snižavaju koncentraciju HDL-kolesterola u krvi.[35]

Unos biljnih stanola i sterola u količini 1,6 – 3,0 g/dan (iz hrane obogaćene tim tvarima i dodataka prehrani) u osoba sa šećernom bolešću i dislipidemijom smanjuje koncentraciju ukupnog i LDL-kolesterola, a može povoljno djelovati i na koncentraciju triglicerida u krvi.[26,46,47]

Sladila

Nenutritivna sladila (bez ili s vrlo malo kalorija) ne potiču izlučivanje inzulina i ne utječu na koncentraciju glukoze u plazmi. Utjecaj sladila na postprandijalnu koncentraciju glukoze u plazmi potvrdila je EFSA odobrenim zdravstvenim tvrdnjama.[48]

Za osobe koje konzumiraju zaslađene napitke nenutritivna sladila mogu biti kratkoročna zamjena, ali se općenito preporučuje smanjenje konzumacije zaslađenih napitaka, sladila i drugih alternativnih zaslađivača te se potiče konzumacija vode.[6,7,49,50] Smjernice stručnih društava, kao što su *American Diabetes Association* (ADA), *US Academy of Nutrition and Dietetics* (AND) te *Diabetes UK*, navode da su nenutritivni zaslađivači sigurni za upotrebu u prihvatljivom dnevnom unosu (engl. *acceptable daily intake,* ADI) te se mogu koristiti kao zamjena za šećer u osoba oboljelih od šećerne bolesti (vidi tablicu 4).[6,7,49,51] Polioli (poznatiji kao šećerni alkoholi) za razliku od nenutritvnih zaslađivača imaju malu energijsku vrijednost, ali minimalan utjecaj na glikemiju. Dobivaju se hidrolizom škroba, a za njih ne postoji prihvatljiv dnevni unos. Međutim, njihova je uporaba ograničena zbog neželjenih gastrointestinalnih simptoma, poglavito laksativnog učinka. Zakonom o informiranju potrošača o hrani propisano je da svaka hrana koja sadrži više od 10% dodanih poliola mora imati istaknut navod da „povećana konzumacija može imati laksativni učinak". Ne postoje dokazi o dugoročnom učinku – smatra se da do 10 g/dan nema negativan utjecaj.[31,52]

Kako bi se točno mogli utvrditi učinci sladila u osoba sa šećernom bolešću potrebno je provesti dodatna ciljana znanstvena istraživanja.[52–54]

Enteralna prehrana

Primjena enteralne prehrane u bolesnika sa šećernom bolešću i u jedinicama intenzivnog liječenja za bolesnike s hiperglikemijom

Mnogi hospitalizirani i poliklinički bolesnici sa šećernom bolešću zahtijevaju enteralnu nutritivnu potporu. Dodatno, sve je veći broj bolesnika u Europi i svijetu na kućnoj enteralnoj prehrani, uključujući i bolesnike sa šećernom bolešću. Standardni enteralni pripravci (primijenjeni oralno ili putem sonde) mogu biti bogati ugljikohidratima (većinom niske molekularne mase) te mogu imati niski udio masti i vlakana. Standardni pripravci mogu kompromitirati kontrolu glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću zahvaljujući brzom pražnjenju želuca te brzoj apsorpciji hranjivih tvari. Zbog toga su razvijeni pripravci prilagođeni oboljelima od šećerne bolesti koji sadrže definirani sastav hranjivih tvari kreiran u svrhu bolje kontrole glikemije. Pripravci za oboljele od šećerne bolesti obično sadrže sporo razgradive ugljikohidrate s ukupno nižim udijelom ugljikohidrata, a odlikuje ih i niska vrijednost glikemijskog indeksa. Ti pripravci sadrže viši udio vlakana, prebiotike, blago povišen udio proteina, masti, koje su pretežito jednostruko nezasićene masne kiseline te bitne mikronutrijente, posebice antioksidanse.[55]

Odgovarajuća primjena specijalnih dijabetičkih enteralnih pripravaka u kombinaciji s odgovarajućom prehranom i tjelesnom aktivnošću može pridonijeti kontroli tjelesne mase. Posebno formulirani enteralni pripravci koji su pogodni za bolesnike sa šećernom bolešću, prema rezultatima kliničkih studija smanjuju postprandijalnu glikemiju, varijabilnost glukoze i gli-

Tablica 4. Dozvoljena sladila i sladila koja se smatraju sigurnima za upotrebu (prilagođeno prema 48)
Table 4. Permitted sweeteners and sweeteners considered safe for use (adapted according to 48)

Zaslađivač / Sweetener	Sastav / Composition	Prihvatljivi dnevni unos (za djecu i odrasle) / Acceptable daily intake (for children and adults)	Slatkoća u usporedbi sa kuhinjskim šećerom (saharoza) / Sweetness compared to table sugar (sucrose)	Upotreba / Usage
Steviol-glikozidi E960 / Steviol glycosides E960	Prirodni sastojci slatkoga okusa biljke *Stevia rebaudiana* Građeni od glikozida steviozida i rebaudiozida A / Natural ingredients with a sweet taste of the plant *Stevia rebaudiana* Made from stevioside and rebaudioside A glycosides	0 – 4,0 mg/kg (izraženo kao steviol glikozid) / 0 – 4.0 mg/kg (expressed as steviol glycoside)	Pripravci steviol-glikozida (s najmanje 95 % steviol-glikozida), 200 – 300 puta slađi / Steviol glycoside preparations (with at least 95 % steviol glycoside), 200 – 300 times sweeter	Hrana, pića, stolni zaslađivači / Food, drinks, table sweeteners
Acesulfam K (Ace-K) E950 / Acesulfame K (Ace-K) E950	Građeni od organske kiseline i kalija / Made of organic acid and potassium	0 – 9,0 mg/kg	Do 200 puta slađi / Up to 200 times sweeter	Pića, stolni zaslađivači, sredstva za higijenu usne šupljine, farmaceutski proizvodi / Beverages, table sweeteners, oral hygiene products, pharmaceutical products
Aspartam E951 / Aspartame E951	Građen od asparaginske kiseline i fenilalanina / Made from aspartic acid and phenylalanine	0 – 40,0 mg/kg	Do 200 puta slađi / Up to 200 times sweeter	U više od 6.000 prehrambenih proizvoda i pića, ograničena upotreba u proizvodima za pečenje / In more than 6.000 food and beverage products, limited use in baking products
Ciklamat E952 / Cyclamate E952	Ciklaminska kiselina, natrijeva ili kalcijeva sol / Cyclamic acid, sodium or calcium salt	0 – 7,0 mg/kg	Do 50 puta slađi / Up to 50 times sweeter	Pića, stolni zaslađivači, gume za žvakanje, preljevi za salate, džemovi / Beverages, table sweeteners, chewing gum, salad dressings, jams
Saharin E954 / Saccharine E954	Saharin (organska kiselina), natrijeva ili kalcijeva sol / Saccharin (organic acid), sodium or calcium salt	0 – 5,0 mg/kg	Do 500 puta slađi / Up to 500 times sweeter	Pića, stolni zaslađivači, deserti, slatkiši, farmaceutski proizvodi / Beverages, table sweeteners, desserts, sweets, pharmaceutical products
Sukraloza E955 / Sucralose E955	Dobiva se postupkom kojim se selektivno tri hidroksilne skupine u molekuli šećera zamjenjuju trima atomima klora / It is obtained by a process by which three hydroxyl groups in the sugar molecule are selectively replaced by three chlorine atoms	0 – 15,0 mg/kg	Do 600 puta slađi / Up to 600 times sweeter	Pečena jela, deserti, stolni zaslađivači, sladoledi, mliječni proizvodi, žitarice za doručak i slatkiši / Baked goods, desserts, table sweeteners, ice creams, dairy products, breakfast cereals and sweets

kirani hemoglobin te u bolesnika na inzulinskoj terapiji smanjuju potrebnu dozu inzulina. U akutnih bolesnika sa šećernom bolešću u jedinicama intenzivnoga liječenja (JIL) primjena enteralnih pripravaka pomoću nazogastričnih sondi pridonosi i regulaciji glikemije.[24]

Metaanaliza randomiziranih kliničkih studija iz 2014. godine sakupljenih iz baza podataka *EBSCOhost Research*, *PubMed* i *SwetsWise* potvrdila je prednosti primjene posebno formuliranih enteralnih pripravaka kod šećerne bolesti i hiperglikemije. Takvi pripravci učinkovitiji su u kontroli profila glukoze, uključujući postprandijalnu glikemiju, HbA1c i inzulinski odgovor, u odnosu na standardne pripravke.[56] Nadalje, primjena takvih specijalnih pripravaka može imati i povoljne farmakoekonomske učinke u usporedbi sa standardnim pripravcima.[57]

Odgovarajuća nutritivna potpora i kontrola glikemije ključne su terapijske strategije koje se povezuju s povoljnim ishodima u liječenju kritičnih bolesnika u jedinicama intenzivne skrbi. Budući da je prehrana temeljni egzogeni izvor ugljikohidrata u ventiliranih bolesnika koji se hrane enteralnom prehranom putem sonde, enteralni pripravci mogu imati različite učinke na koncentraciju glukoze u plazmi, ovisno o kemijskom sastavu. U bolesnika u jedinicama intenzivne skrbi dolazi do promjena u metabolizmu ugljikohidrata, što doprinosi pojavi hiperglikemije, a povišene koncentracije glukoze u plazmi bilježe se u tri četvrtine bolesnika u jedinicama intezivne njege. Akutna hiperglikemija povezuje se s različitim nepovoljnim ishodima poput povećane stope infektivnih komplikacija, produljenog boravka u JIL-u i produljenog bolničkog liječenja te povećane stope smrtnosti.

Smatra se da je primjena posebno formuliranih i prilagođenih enteralnih pripravaka s niskim glikemijskim indeksom prikladnija za bolesnike s hiperglikemijom u JIL-u. Takvi pripravci prilagođeni bolesnicima sa šećernom bolešću sadrže niži udio ugljikohidrata i dodatne prilagodbe u sastavu te tako dokazano smanjuju hiperglikemiju i glikemijsku varijabilnost u bolesnika izvan jedinica intenzivnog liječenja. Iako ima znatno manje studija na bolesnicima u JIL-u, postoji uporište za primjenu prilagođenih pripravaka za bolesnike u JIL-u radi bolje kontrole glikemije.[58]

U pravilu se specijalni nutritivni pripravci koji sadrže 1 kcal/mL primjenjuju u osoba sa šećernom bolešću s normalnom tjelesnom masom ili u pretilih odnosno preuhranjenih bolesnika s lošom regulacijom glikemije. U pothranjenih osoba koje boluju od šećerne bolesti prikladniji su specijalni dijabetički enteralni pripravci koji sadrže 1,5 kcal/mL.

Unos alkohola

Konzumacija alkohola u oboljelih od šećerne bolesti, kao i u općoj populaciji, treba biti umjerena (za žene ne više od jednog pića, a za muškarce do dva pića dnevno).

Pod jednim pićem podrazumijeva se:

- 341 mL 5% alkoholnog piva, ili
- 43 mL 40% žestokoga alkoholnog pića, ili
- 142 mL 12% vina.

U oboljelih od šećerne bolesti alkohol dovodi do povećanog rizika od hipoglikemije, osobito ako uzimaju inzulin ili inzulinske sekretagoge ili ako su pothranjeni i imaju malu rezervu glikogena u jetri te je nužna edukacija o prepoznavanju i sprječavanju hipoglikemije.[6,7]

Metaanaliza koja je obuhvatila 13 prospektivnih studija o utjecaju različitih alkoholnih pića na rizik od razvoja šećerne bolesti tipa 2 pokazala je da umjerena konzumacija crvenog vina snižava rizik za 20%, dok pivo i žestoka alkoholna pića smanjuju rizik za manje od 10%.[59] Crveno vino je izvor antioksidansa i polifenola te ukoliko se konzumira umjereno može imati čak i korisne učinke.[60] Pregledni rad i metaanaliza o utjecaju crvenog vina na kardiovaskularni rizik u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 pokazao je sniženje arterijskog tlaka i povećanje koncentracije HDL-kolesterola, ali ne i utjecaj na ukupni i LDL-kolesterol.[61]

Unos soli

Kao i za opću populaciju, preporuka oboljelima od šećerne bolesti tipa 2 jest da ograniče unos soli, odnosno natrija na 2300 mg/dan. Ne preporučuje se značajnije ograničenje unosa natrija, <1500 mg/dan čak niti osobama koje boluju od hipertenzije.[6,7] U prosjeku, 80% unesene soli dolazi iz prerađene hrane, dok se samo 20% unosi dosoljavanjem. Najveći unos je pekarskim i suhomesnatim proizvodima, sirevima te općenito mesnim i mliječnim prerađevinama. Smanjenje unosa može se postići izbjegavanjem prerađene hrane i pripremom hrane s manje soli. S druge strane, nije dovoljno samo smanjenje unosa hrane koja je bogata natrijem ili solju, već i povećanje unosa hrane koja je bogata kalijem. Kalij ima povoljan učinak na arterijski tlak, a glavni izvor kalija su povrće i voće.[46,62,63]

- 1 žličica (ravna) = 5 g soli = 2,0 g natrija
- 1 žličica (vrhom puna) = 6 g soli = 2,4 g natrija

Pušenje

Pušenje je povezano s povećanim rizikom za razvoj šećerne bolesti tipa 2 te negativno utječe na kontrolu glikemije (npr. pušači trebaju veće količine inzulina da bi postigli odgovarajuće vrijednosti glikemije). Osim toga, pušenje značajno povećava rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti i neuropatije te se oboljelima od šećerne bolesti tipa 2, kao i općoj populaciji, obavezno savjetuje prestanak pušenja.[11]

Posebne skupine

Trudnice

Prevalencija gestacijskog dijabetesa raste paralelno s porastom prevalencije pretilosti i smanjenjem kvalitete života, što dovodi do višestrukih perinatalnih i dugoročno štetnih učinaka. Neodgovarajuća regulacija glikemije može dovesti do spontanog pobačaja, preeklampsije, fetalne smrti te u potomaka do povećanog rizika za razvoj šećerne bolesti tipa 2. Promjena prehrambenih navika može biti dovoljna za kontrolu šećerne bolesti, no u nekim slučajevima, kako bi se postigla odgovarajuća kontrola glikemije, potrebno je uvesti i odgovarajuću farmakološku terapiju. Ženama koje su prije trudnoće preuhranjene ili pretile savjetuje se redukcija tjelesne mase. Tip prehrane trudnica ovisi o tipu šećerne bolesti. U ranije prepoznatoj šećernoj bolesti tipa 2 (kada se izostavlja oralna terapija), kao i u šećernoj bolesti tipa 1 liječenje se provodi uz dijetu i uz inzulinsku terapiju s više dnevnih doza inzulina. U tom slučaju bolesnicu je obvezno potrebno educirati o prepoznavanju ugljikohidrata u obroku. Inzulinsko-ugljkohidratni omjer nije isti u svim tromjesečjima trudnoće. Uglavnom kako trudnoća napreduje on se smanjuje te je potrebno više inzulina pred obrok.

Za vrijeme trudnoće preporučuje se pravilna prehrana u cilju regulacije glikemije i zdravog/umjerenog porasta tjelesne mase te urednog ishoda trudnoće. Preporuke bi trebale biti u skladu s preporukama za trudnice (EFSA) koje uključuju minimalan unos od 175 g ugljikohidrata, 71 g proteina i 28 g vlakana.[6,7] Obroke se savjetuje rasporediti kroz tri glavna te dva do tri međuobroka kako bi se spriječilo glikemijsko opterećenje i postigle odgovarajuće koncentracije glukoze.[64] U gestacijskom dijabetesu, osobito kada se radi o preuhranjenoj trudnici, potrebno je obratiti pažnju na kalorijski unos i povećanje tjelesne mase.

Ako je moguće, savjetuje se provođenje prilagođene tjelesne aktivnosti (150 min/tjedan), koja podrazumijeva 30 minuta hodanja nakon obroka kako bi se smanjila postprandijalna koncentracija glukoze u plazmi. Prije trudnoće preporučuje se uvesti dodatke prehrani – folnu kiselinu, 5 mg/dan do kraja dvanaestog tjedna i vitamin D, 10 µg/dan. Zbog pozitivnog utjecaja na dijete, ali i majku, te dugoročni utjecaj na smanjenje rizika za razvoj kroničnih bolesti uključujući i šećernu bolest tipa 2, nakon poroda se savjetuje dojenje. Međutim, dojenje može uzrokovati hipoglikemiju te je potrebno češće provjeravati koncentraciju glukoze u plazmi, uskladiti terapiju i po potrebi povećati unos ugljikohidrata.[49] S obzirom na to da se radi o posebno osjetljivoj skupini, savjetuje se i redovito praćenje trudnica od strane nutricionista/dijetetičara.[65]

Šećerna bolest tipa 1

Šećerna bolest tipa 1 je kronična bolest koja uključuje kompleksne mjere liječenja edukacijom, inzulinom, odgovarajućom pravilnom prehranom i tjelesnom aktivnošću, a pogađa najviše mlađu populaciju. U oboljelih terapija inzulinom trebala bi biti implementirana u svakodnevni život. Nužno je uskladiti dozu inzulina prije obroka s ukupnom količinom ugljikohidrata te je zato važna edukacija s ciljem što bolje kontrole glikemije, bilo da se radi o inzulinskoj crpki ili liječenju s više dnevnih doza inzulina.[49] Savjetuje se provođenje pravilne prehrane, ako je moguće prema principima mediteranske dijete s naglaskom na veličinu porcije i kvalitetu hrane, uz redovitu tjelesnu aktivnost.[66,67] Redovita tjelesna aktivnost ima značajan utjecaj na šećernu bolest tipa 1 jer utječe na povećanu inzulinsku osjetljivost, povećanje mišićne snage i ima druge zdravstvene dobrobiti. Radi neminovne primjene inzulina nužno je prilagoditi unos ugljikohidrata te dozu i vrijeme aplikacije inzulina tjelovježbi. Aerobna tjelesna aktivnost povezuje se sa smanjenjem glikemije, a anaerobna tjelesna aktivnost može se povezati s prolaznim povećanjem koncentracije glukoze. Za vrijeme tjelovježbe spontano se smanjuje glikemija, osobito za vrijeme aerobnih aktivnosti, jer je mišić organ koji može iskoristiti glukozu i bez inzulina. Kada se tijekom tjelovježbe ekscesivno luče inzulinu kontraregulatorni hormoni može doći i do paradoksne hiperglikemije. Zbog svega navedenog potrebno je voditi računa ne samo o obroku, nego i o aktualnoj glikemiji, vrsti te trajanju tjelesne aktivnosti. Mora se voditi računa da postoji i tzv. odgođena hipoglikemija za koju se smatra da nastaje kao posljedica smanjene inzulinske rezistencije i može se javiti nekoliko sati do jednog dana nakon tjelovježbe. Stoga je potrebno, osobito kod vježbanja u kasnijim večernjim satima, voditi računa o pojavi noćne hipoglikemije.[68] Kod planirane aerobne tjelesne aktivnosti treba prilagoditi dozu inzulina, a ukoliko je riječ o neplaniranoj aktivnosti potrebno je unijeti dodatnu količinu ugljikohidrata. U svakom slučaju, važno je odrediti koncentraciju glukoze prije, tijekom i nakon tjelesne aktivnosti te u skladu s preporukama (vidi tablicu 2 i 3) prilagoditi unos ugljikohidrata i proteina ako je potrebno.[69] Kada tjelesna aktivnost traje dulje od 120 minuta, za svaki sat tjelesne aktivnosti potrebno je dodati 15 – 30 grama ugljikohidrata.[16] Kod dugotrajnoga tjelesnog napora za vrijeme tjelovježbe i/ili nakon njega može se dodati dodatni obrok, tj. specijalizirani nutritivni pripravak koji je prilagođen osobama sa šećernom bolešću. Brojna istraživanja dokazala su da u oboljelih od šećerne bolesti tipa 1 nedostatak tjelesne aktivnosti i nepravilna prehrana može dovesti do pretilosti i razvoja metaboličkog sindroma. Upravo zato važna je stalna edukacija o upravljanju samom bolešću i brojenju količine ugljikohidrata kako bi se izbjegla neusklađenost između unosa ugljikohidrata i doziranja inzulina, odnosno postigle uravnotežene vrijednosti glikemije.[70]

Šećerna bolest tipa 2

Prevalencija šećerne bolesti tipa 2 toliko je u porastu u svijetu da je prepoznavanje nutritivnih i drugih promjenjivih čimbenika rizika zdravstveno, klinički i znanstveno izrazito važno za prevenciju same bolesti. Cilj nutritivne terapije jest da oboljeli žive što dulje i što kvalitetnije s minimalmnim razvojem kroničnih komplikacija. Za to je važna dobra kontrola glikemije, ali i poznavanje same patofiziologije bolesti. Uz pomoć stručnoga zdravstvenog tima osobama sa šećernom bolesti tipa 2 savjetuje se aktivno uključenje u edukaciju i planiranje liječenja, samokontrolu te zajedničko planiranje individualnog načina prehrane.[7] Poboljšana kontrola glikemije uz terapiju inzulinom često je povezana s porastom tjelesne mase. Poželjno je spriječiti dobivanje na tjelesnoj masi da ne bi došlo do negativnog utjecaja na glikemiju, lipide, arterijski tlak i opće zdravlje. To se može postići smanjenjem dnevnoga energijskog unosa, zasićenih masti, kolesterola i transmasnih kiselina te hrane koja je bogata solju s ciljem smanjenja rizika od razvoja povišenoga arterijskog tlaka, dislipidemije te posljedično i same kardiovaskularne bolesti. Promjena načina života s farmakološkom terapijom najuspješnija je strategija kontrole šećerne bolesti. Preporučene prehrambene intervencije s redovitom tjelesnom aktivnošću imaju učinka, ali s vremenom oboljeli posustaju te su potrebne dodatne kontrole i edukacije za očuvanje učinka.[71] Pridržavanje smjernica značajno je povezano s većim gubitkom tjelesne mase.[72]

Dijete s vrlo niskim udjelom ugljikohidrata koje su vrlo popularne u regulaciji tjelesne mase izazivaju značajne kontroverze; sigurne su ako se provode kraće vrijeme, no znanstvenici preporučuju da se ne provode tijekom duljeg razdoblja. Metaanaliza provedena u skladu s sustavom ocjenjivanja GRADE kakvoće dokaza pokazuje da nisko do umjereno ugljikohidratne dijete s manje od 45% ugljikohidrata od ukupnog unosa energije u kratkom razdoblju imaju veći učinak na smanjenje glikemije u usporedbi s dijetama koje sadrže mnogo više ugljikohidrata.[73] Većina ljudi sa šećernom bolešću mogu kontrolirati glikemiju ograničavanjem uzimanja ugljikohidratnih jedinica na 2 – 4 po obroku i 1 – 2 po međuobroku.

Dodatci prehrani koje najčešće koriste osobe sa šećernom bolešću, kao što su aloe vera, cimet i slično te vitamini i minerali nemaju jasne znanstvene dokaze da poboljšavaju glikemiju i preporučuje ih se uvoditi samo u slučaju utvrđene snižene vrijednosti pojedinog nutrijenta u krvi.[15]

Osobe starije životne dobi

Približno jedna od pet osoba starijih od 65 godina boluje od šećerne bolesti.[2] U starijih osoba sa šećernom bolešću u usporedbi s onima koji ne boluju od šećerne bolesti prisutna je veća stopa gubitka mišićnog tkiva, funkcionalnih nesposobnosti i komorbiditeta, kao što su npr. povišen arterijski tlak i kardiovaskularne bolesti te preuranjena smrtnost. S duljinom trajanja šećerne bolesti i neodgovarajućom kontrolom glikemije dodatno se pogoršavaju i kongnitivne sposobnosti. Prisutnost samih kognitivnih poremećaja može utjecati na ciljne vrijednosti glikemije, arterijskog tlaka te lipidnog profila, čime negativno utječu na liječenje. Rutinska provjera kognitivnog stanja osoba starije životne dobi od iznimne je važnosti zbog povećanog rizika za demenciju koju može uzrokovati i pojava češćih hipoglikemija u starijih osoba. Starenjem nutritivni status može biti narušen, no godine ne smiju predstavljati ograničenja te je itekako važno pružiti kvalitetnu skrb i edukaciju osobama starije životne dobi.[6,7] Savjetuje se provođenje pravilne prehrane prema principima mediteranske i DASH-dijete, kako bi se spriječio nedostatak pojedinih nutrijenata (npr. kalcij i vitamin D) i pothranjenost, uz prilagođenu i odgovarajuću tjelesnu aktivnost. Prehrana bi se trebala temeljiti na visokokvalitetnoj hrani visoke nutritivne gustoće, ograničenom unosu natrija (<2300 mg/dan) i povećanom unosu vlakana (25 – 30 g dnevno).[24] Ponekad oboljeli ne brinu sami o svojoj prehrani (domovi za starije i nemoćne, bolnice i sl.) te bi jelovnici u svim institucijama trebali uključivati odgovarajuće prehrambene izbore, dosljednost u veličini porcija i informacije o udjelu ugljikohidrata.[49] Kod osoba s poteškoćama u učenju ili kognitivnim oštećenjima potrebno je posebno voditi računa o jednostavnijem pristupu planiranja obroka s naglaskom na zdraviji izbor hrane, s vizualnim opisom ili prikazom same količine.[10]

Starijim osobama s dobrim kognitivnim i tjelesnim sposobnostima mogu se postaviti slični ciljevi kao i mlađim pojedincima, dok se onima s izraženijim komplikacijama, pratećim bolestima i značajnije narušenim kognitivnim sposobnostima trebaju postaviti manje zahtjevni glikemijski ciljevi.[6,7]

Prehrana kod šećerne bolesti s komplikacijama i pridruženim bolestima

Šećerna bolest i arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija je stanje koje je zastupljeno u 30 – 45% odraslih osoba, a u starijih od 60 godina prisutna je više od 60%. Naziva se i „tihim ubojicom“, jer obično godinama ne uzrokuje simptome sve dok ne izazove oštećenja na važnim organima, a glavni je čimbenik rizika za razvoj moždanog udara, zatajenja srca, infarkta miokarda, kroničnog oštećenja bubrega i drugih bolesti.

Zdrave životne navike mogu spriječiti ili odgoditi hipertenziju te smanjiti rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti i mogu biti dovoljne da se spriječi ili odgodi

primjena lijekova u osoba s hipertenzijom 1. stupnja. Također, mogu povećati učinak terapije, ali nikada ne smiju odgađati primjenu lijekova u osoba koje imaju oštećenje organa uzrokovano hipertenzijom ili u osoba s visokim kardiovaskularnim rizikom. Preporuke koje utječu na sniženje visokoga arterijskog tlaka i prevenciju razvoja komplikacija hipertenzije jesu ograničenje unosa soli, smanjeni unos alkohola, prestanak pušenja, povećana konzumacija svježega sezonskog voća i povrća, smanjenje i održavanje zdrave tjelesne mase te redovita tjelesna aktivnost. Preporuke uključuju povećan unos zelenoga lisnatog povrća (izvor vitamina C, folne kiseline, kalija, magnezija, kalcija, željeza, vlakana i fitonutrijenata) i bobičastog voća (bogatog fitonutrijentima) koje pomaže u prevenciji kroničnih bolesti. Preporučuje se konzumacija ribe, orašastih plodova i mahunarki zbog zaštitne uloge u prevenciji kardiovaskularnih bolesti te maslinova ulja (umjesto drugih vrsta ulja) koje ima povoljno djelovanje na krvne žile, što može dovesti do sniženja arterijskog tlaka i povišenja koncentracije HDL-kolesterola. Hrana koja je siromašna natrijem, a bogata kalijem djelotvornije snižava arterijski tlak od hrane koja je samo siromašna natrijem. Prevelike količine suhomesnatih proizvoda i crvenog mesa povezuju se s razvojem kardiovaskularnih bolesti zbog visokog udjela zasićenih masnih kiselina, kolesterola i soli te bi se trebali konzumirati što rjeđe i ne više od 50 g po serviranju.

Prekomjeran unos soli hranom opterećuje rad srca i bubrega tako što povećava količinu tjelesne tekućine. Jedan od osnovnih poremećaja u bolesnika s arterijskom hipertenzijom jest upravo nemogućnost bubrega da izluči veću količinu natrija bez porasta arterijskog tlaka.[62,74–79]

Praktični savjeti dijetetičara temeljeni na dokazima:

- osvijestiti važnost smanjenog unosa soli; hrana s manje soli nakon nekog vremena bit će ukusnija i njen primarni okus bolje će se osjetiti;
- čitati deklaracije i birati hranu s manjim udjelom soli;
- ograničiti količinu soli prilikom kuhanja i pečenja;
- izbjegavati dosoljavanje hrane;
- začiniti hranu raznim biljnim začinima (origanom, bosiljkom, majčinom dušicom i sl.);
- umjesto polupripremljenih ili paniranih proizvoda odabrati perad, svježe meso, ribu i plodove mora;
- prednost dati svježem i smrznutom povrću;
- uvijek isprati konzerviranu hranu;
- umjesto slanih uvijek odabrati grickalice bez soli (bademi, kikiriki i sl.);
- birati integralni kruh te namaze i nareske s manje soli.[63]

Šećerna bolest i kardiovaskularne bolesti

Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrti u svijetu te je važno razviti dobru strategiju za prevenciju kako bi se smanjili pobol i smrtnost te posljedice ovih bolesti. Dislipidemija je stanje povišenih serumskih koncentracija ukupnog i LDL-kolesterola i/ili triglicerida, odnosno sniženih koncentracija HDL-kolesterola, što pridonosi razvoju ateroskleroze. Pristup liječenju uključuje promjenu prehrambenih navika i svakodnevnu tjelesnu aktivnost te uzimanje odgovarajuće farmakološke terapije.[80] Prehrambene navike utječu na različite kardiometaboličke čimbenike rizika. Pritom se ne misli samo na pretilost i povećanu koncentraciju LDL-kolesterola u krvi, nego i na povećani arterijski tlak, homeostazu glukoze, oksidativni stres, upalne procese, visceralnu pretilost i mikrobiom.

Pravilan način prehrane za prevenciju kardiovaskularnih bolesti u šećernoj bolesti uključuje masnoće iz biljnih ulja (osobito maslinovo), orašaste plodove i ribe, a najbolji načini prehrane su mediteranska i DASH-dijeta. Višestruko nezasićene masne kiseline zastupljene u ovim dijetama povoljno djeluju na zdravlje kardiovaskularnog sustava, snizuju koncentracije LDL-kolesterola i triglicerida, a povisuju koncentracije HDL-kolesterola u krvi. Povećana konzumacija takvih masnih kiselina smanjuje rizik za kardiovaskularne bolesti, bilo da zamjenjuju zasićene masne kiseline ili rafinirane ugljikohidrate. S druge strane, uočena je dosljedna povezanost unosa transmasnih kiselina s povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti i iznenadnu smrt. One također imaju negativan utjecaj na lipidni profil i lipoproteine; snižavaju koncentraciju HDL-kolesterola, a povisuju koncentraciju LDL-kolesterola i triglyceride. Postoje dokazi o pozitivnom kardiometaboličkom učinku fenolnih spojeva iz određene hrane kao što su bobičasto voće, orašasti plodovi i ekstra djevičansko maslinovo ulje.[81–83] Unos natrija >2300 mg dnevno, crvenog mesa, prerađenog mesa, rafiniranih ugljikohidrata i zaslađenih napitaka povezani su s povećanom smrtnošću od kardiovaskularnih bolesti.[78] Ugljikohidrati niske nutritivne vrijednosti (rafinirani šećeri) također su povezani s porastom tjelesne mase, razvojem šećerne bolesti i kardiovaskularnih bolesti. Njihova brza apsorpcija i probava mogu imati brojne neželjene učinke – poticanje visceralne pretilosti, pojačanu sintezu mokraćne kiseline i poticanje *de novo* lipogeneze u jetri. Utjecaj zasićenih masnih kiselina na zdravlje kardiovaskularnog sustava nije u potpunosti razjašnjen. Zasićene masne kiseline iz biljnih ulja, orašastih plodova i mliječnih proizvoda imaju pozitivan utjecaj na zdravlje, dok one iz maslaca i neprerađenog mesa imaju neutralan utjecaj. Najznačajniji negativni učinci uočeni su za zasićene masne kiseline iz prerađenog mesa (mesnih proizvoda boga-

tih solju). Važno je obratiti pozornost i na unos soli, budući da prekomjerni unos povisuje arterijski tlak te povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti. Uočena je i pozitivna povezanost između većih serumskih koncentracija vitamina D i kardiovaskularnih rizika, pri čemu se to može postići kratkim izlaganjem suncu, dok s dodatcima prehrani taj učinak nije dokazan. Za ostale vitamine i minerale u obliku dodataka prehrani također nije dokazan utjecaj na prevenciju ateroskleroze i drugih kardiovaskularnih komplikacija.[81]

Šećerna bolest i bubrežne bolesti

Prehrana kod kroničnih bubrežnih bolesti

Dijabetička bolest bubrega kao jedna od kroničnih komplikacija najčešće se javlja u prvih 10 godina nakon nastanka šećerne bolesti, a do pojave oštećenja bubrežne funkcije obično prođe 15 – 25 godina. Može uzrokovati kronično zatajenje bubrega, a njena učestalost posljedica je stalnog porasta prevalencije šećerne bolesti, pogotovo šećerne bolesti tipa 2 u općoj populaciji. Stoga je pravilnu prehranu važno uključiti kao dio terapije bubrežnih bolesnika, da bi se usporilo, a samim time i odgodilo napredovanje oštećenja bubrega i nastanak potpunog zatajenja, pogotovo ako se radi o osobi sa šećernom bolešću. U svrhu smanjenja simptoma bubrežnih bolesti potrebno je paziti na odgovarajući unos energije, proteina, fosfora, kalija, natrija i kalcija. Iako ugljikohidrati utječu na porast koncentracije glukoze u plazmi i najviše zaokupljaju pažnju oboljelih od šećerne bolesti, u osoba s razvijenom bolesti bubrega iznimno je važan i odgovarajući unos proteina. Sukladno tjelesnoj masi i ostalim biokemijskim parametrima može se približno odrediti količina proteina koju je potrebno konzumirati. Glavni izvor proteina u prehrani jest hrana životinjskog podrijetla (meso, riba, jaja, mlijeko i mliječni proizvodi), dok hrana biljnog podrijetla, poput škrobnog povrća (krumpir), mahunarki i žitarica sadrži manje količine. Što dulje očuvanje i odgađanje nadomještanja bubrežne funkcije osnovni je cilj prehrane s niskim unosom proteina. Prehrana bogata životinjskim proteinima dovodi do širenja proteolitičkih bakterija koje fermentiraju proteine iz hrane i generiraju uremične toksine. Ti toksini obično se oslobađaju putem bubrega, ali se akumuliraju u krvi bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću. Konzumacija vlakana potiče rast saharolitičkih bakterija koje se natječu s proteolitičkim bakterijama i stoga ublažavaju štetne učinke unosa životinjskih proteina. Uz to, metabolizam vlakana povećava stvaranje kratkolančanih masnih kiselina u crijevima, koje promiču integritet crijevne barijere. Kratkolančane masne kiseline mogu se translocirati u krv, a povezane su s poboljšanom osjetljivošću na inzulin.[84] Zbog značajnog ograničenja makronutrijenata unos mikronutrijenata (vitamina i minerala) također je smanjen pa se najčešće dodatno preporučuju enteralni pripravci s nižim udjelom proteina.

Kod kroničnog zatajenja bubrega razlikuju se razni stupnjevi propadanja bubrežne funkcije i prema stupnju bubrežnog oštećenja razlikuje se i nutritivna potpora za bolesnika.

Stupnjevi oštećenja:

Stupanj 1 – oštećenje bubrega uz normalnu glomerularnu filtraciju: unos proteina treba biti 0,8 – 1,0 g/kg tjelesne mase/dan te se preporučuje mediteranski način prehrane.

Stupanj 2 – (glomerularna filtracija 60 – 89 mL/min/1,73 m^2): unos proteina treba biti 0,8 – 1,0 g/kg tjelesne mase/dan te se preporučuje mediteranski način prehrane.

Stupanj 3 – 5 – za osobe koje boluju od šećerne bolesti (glomerularna filtracija <59 mL/min / 1,73 m^2): unos proteina treba biti 0,6 – 0,8 g/kg tjelesne mase/dan, ~ 2 g/dan omega 3 (poboljšanje vrijednosti triglicerida) te provođenje dijete s niskim udjelom natrija (<2,3 g) i fosfora.[85]

Voda je makronutrijent koji je prijeko potreban za svakodnevno funkcioniranje metabolizma, iako nema energijsku vrijednost. Preporučeni unos tekućine (vode i tekućine iz hrane) primarno ovisi o stupnju bubrežne bolesti i potrebama bolesnika, a poglavito ovisi o izlučenoj tekućini iz organizma. Osim unosom tekućine, voda u organizam dolazi hranom. To je iznimno važno kod bolesti bubrega gdje je količina tekućine strogo ograničena te unos tekućine treba ograničiti u srčanih i bubrežnih bolesnika u dogovoru s liječnikom ili dijetetičarom.[86–89]

Prehrana u osoba koje se liječe nadomještanjem bubrežne funkcije hemodijalizom

Kad se u osobe sa šećernom bolešću razvije završni stupanj zatajenja bubrega pristupa se liječenju hemodijalizom. U ovom stupnju bolesti iznimno je važno stalno praćenje unosa nutrijenata s ciljem prevencije gubitka proteina i energije, ali je potrebno uzeti u obzir ograničenja vezana za unos pojedinih nutrijenata kao što su fosfor i kalij. Edukacija bolesnika o unosu kalija važna je kako bi se spriječila hiperkalijemija u razdobljima između dijaliza. Do hiperkalijemije može dovesti upotreba zamjena za sol koje sadrže kalij, upotreba biljnih ili multivitaminskih dodataka prehrani bez savjetovanja s liječnikom ili dijetetičarom, previsok unos hrane bogate kalijem, previsok unos tekućih nutritivnih suplemenata i slično. Glavni izvor kalija su povrće i voće, cjelovite žitarice, sjemenke, orašasti plodovi i čokolada. Bolesnicima je važno naglasiti da kod hipoglikemije ne podižu razinu glukoze u plazmi voćnim sokom bogatim kalijem, kao što je npr. sok od naranče (1 šalica = 480 mg) jer to može dovesti do hiper-

kalijemije. Kontrola arterijskog tlaka i količina unosa tekućine iznimno je važna odrednica u bolesnika na hemodijalizi. Sama prilagodba unosa tekućine trebala bi biti individualna s obzirom na edeme i dehidraciju bolesnika i ne bi trebala biti veća od 1,0 L + volumen urina u 24 sata. Preporuka za unos natrija u bolesnika na hemodijalizi je 2 g/dan (1 ravna žličica = oko 5 g soli), ali bi se trebala dodatno individualno procijeniti, ovisno o količini urina. Preporuka je da se između dijaliza ne dobije više od 2 – 3 kg ili 3 – 5% suhe tjelesne mase te se stoga razmatra dodatno smanjenje količine natrija.[90,91]

Prehrana u osoba koje se liječe nadomještanjem bubrežne funkcije peritonejskom dijalizom

Kada je riječ o ukupnom dnevnom energijskom unosu, kod peritonejske dijalize u obzir se osim kalorija iz hrane treba uzeti i dijalizat. Sama prisutnost dijalizata u tijelu, odnosno opterećenje glukozom dovodi i do osjećaja sitosti, što rezultira smanjenjem osjećaja gladi. Određena količina glukoze, oko 300 – 400 kcal, apsorbira se iz dijalizata. Zato preporuka za dnevni unos ugljikohidrata iznosi oko 150 – 175 g (oko 55 g po glavnom obroku), ali to se mora individualno procijeniti prema preporučenom dnevnom energijskom unosu. Preporučeni dnevni unos proteina je 1,2 – 1,5 g/kg tjelesne mase/dan za klinički stabilne bolesnike. Nužno je osigurati unos esencijalnih aminokiselina (organizam ih sam ne može sintetizirati) i razgranatih aminokiselina koje dokazano povećavaju želju za hranom u bolesnika na dijalizi. Najbolji izvori iz hrane su meso peradi, govedina, svježi sir, grah, bučine koštice i kikiriki. S druge strane, konzumacijom hrane koja je izvor proteina unese se najviše fosfora. Unos fosfora putem hrane potrebno je ograničiti na 800 – 1000 mg/dan te, ako je potrebno, uvesti vezače fosfata uz obroke. Fosfor kao prirodan sastojak nalazi se u većini hrane životinjskog i biljnog podrijetla. Uz organske izvore fosfora potrebno je napomenuti da postoje i anorganski izvori u obliku aditiva. Općenito se apsorbira oko 30 – 60% organskog fosfora, pri čemu je iskoristivost iz hrane životinjskog podrijetla oko 40 – 60%, a iz biljnog podrijetla 20 – 40%.[92] Glavni izvori anorganskog fosfora su određena pića, pojačivači okusa u mesnim proizvodima, smrznuta jela, žitarice, procesirani proizvodi od sira, instant proizvodi i smrznuti pekarski proizvodi. S obzirom na to da je ovaj oblik fosfora već u obliku soli, može se odmah apsorbirati u probavnom sustavu, a stupanj apsorpcije iznosi oko 80 – 100%, pa takvu vrstu hrane treba maksimalno izbjegavati.[93,94]

Prehrana kod transplantacije bubrega

U razdoblju prije transplantacije bubrega nužno je postići i održati odgovarajući nutritivni status. Tijekom ovog razdoblja često se uočava pogoršanje nutritivnog statusa, ali i smanjenje tjelesne aktivnosti te je važno osigurati odgovarajuću nutritivnu potporu. Kada je bolesnik pretio, potrebna je redukcija tjelesne mase prije transplantacijskog zahvata. Pretilost je povezana s lošijim ishodom nakon transplantacije zbog povećane incidencije kirurških, metaboličkih i kardiovaskularnih komplikacija. Sama kontrola šećerne bolesti ovisi o prilagodbi pravilne prehrane i tjelesne aktivnosti, stoga je važno uvrstiti u svakodnevnu prehranu složene ugljikohidrate koji imaju nizak glikemijski indeks i bogati su vlaknima (mahunarke, žitarice, povrće i voće). Takva prehrana može spriječiti razvoj makrovaskularnih komplikacija kontrolom arterijskog tlaka i lipidnog profila. U razdoblju nakon transplantacije važno je osigurati odgovarajući unos nutrijenata kako bi se osiguralo zacjeljivanje rane, spriječio katabolizam, pratio i korigirao eventualni poremećaj elektrolita te postigla kontrola glikemije. Da bi se održala odgovarajuća tjelesna masa u nutritivni plan potrebno je uključivati prilagođeni unos proteina i masti, budući da je jedna od čestih posljedica ovih bolesnika dobivanje na tjelesnoj masi nakon transplantacije. Bolesnici sa šećernom bolešću i nakon transplantacije moraju nastaviti paziti na odgovarajući unos ugljikohidrata i proteina. Od mikronutrijenata važno je svim bolesnicima osigurati odgovarajući unos vitamina D, magnezija i kalcija.[94,95]

Šećerna bolest i bolesti probavnog sustava

Bolesti gušterače

Pankreatogeni dijabetes ili šećerna bolest tipa 3 razvija se kao posljedica gubitka parenhima gušterače, a obilježen je udruženom egzokrinom i endokrinom insuficijencijom gušterače. Osnovna razlika između pankreatogenog dijabetesa i šećerne bolesti tipa 2 jest očuvana ili čak povećana periferna osjetljivost na inzulin.[96] Šećerna bolest može nastati kao posljedica bolesti egzokrinog dijela gušterače, kao što je opetovani akutni pankreatitis ili kronični pankreatitis. Endokrini i egzokrini dijelovi gušterače povezani su fiziološki i anatomski, stoga se poremećaji pojedinih funkcionalnih cjelina uzajamno reflektiraju. Često je egzokrina insuficijencija gušterače udružena sa šećernom bolešću, a učestalost je oko 42%, kod šećerne bolesti tipa 1 iznosi 45 – 55%, a 30 – 35% kod šećerne bolesti tipa 2.[97] U bolesnika nakon operacije gušterače šećerna se bolest razvija u 8 – 23% bolesnika ubrzo nakon operacije, a prolaskom vremena taj se postotak povećava na 18 – 50% (prosječno 27 mjeseci nakon zahvata). U bolesnika s malignom bolešću gušterače koji su bolovali od šećerne bolesti prije operativnog zahvata vjerojatno će se šećerna bolest pogoršati pa će biti potrebno intenzivirati terapiju oralnim antidijabeticima ili uvesti terapiju inzulinom. Za bolesnike sa šećernom bolesti koji imaju dulje vrijeme preživljenja nakon operaci-

je karcinoma gušterače bitna je odgovarajuća kontrola glikemije koja se postiže dijetom usklađenom s terapijom te provođenjem odgovarajuće tjelesne aktivnosti. Cilj ove terapije jest postići vrijednosti HbA1c <7,0% ili vrijednosti glukoze natašte 3,9 – 7,2 mmol/L.[96,98,99] Nadomjesna terapija enzimima gušterače nužna je u bolesnika kojima je uklonjen veći dio gušterače, a kod bolesnika s kroničnim bolestima gušterače ovisi o kliničkoj slici, poglavito steatoreji i simptomima poput grčeva i bolova u abdomenu. U slučaju potrebe za nadomjesnom terapijom enzimima gušterače potrebno je slijediti režim doziranja uz glavne obroke i međuobroke sukladno hrvatskim smjernicama.[97] Obilniji obroci često nisu privlačni bolesnicima sa simptomatskom egzokrinom insuficijencijom gušterače pa se manji obroci najčešće bolje podnose. Preporučuje se odgovarajući unos energije koji se kreće od 30 do 35 kcal/kg tjelesne mase, a dijeta treba biti bogata proteinima i složenim ugljikohidratima. Uobičajene preporuke upućuju na unos proteina od 1,0 do 1,5 g/kg TM/dan, a masti čine do 40% ukupnoga dnevnog energijskog unosa. Gubitak tjelesne mase učestala je popratna manifestacija egzokrine insuficijencije gušterače uslijed razvoja malapsorpcije masti i ograničavanja unosa hrane zbog bojazni od abdominalne boli. Može se pojaviti malapsorpcija vitamina topivih u mastima (A, D, E i K), iako je klinička manifestacija simptoma deficita rijetka. Značajnije restrikcije unosa masti najčešće nisu nužne, no potrebno je obratiti pažnju na kvalitetu masti i po potrebi prehranu nadopuniti trigliceridima srednje duljine lanca (engl. *medium-chain triglycerides*, MCT). Nadalje, smatra se da je smjesa enzima gušterače i himusa učinkovitija kada se konzumiraju manji obroci. Nedostatak tiamina (vitamina B1), riboflavina (vitamina B2) i piridoksina (vitamina B6) poseban je rizik kod oboljelih alkoholičara.[97]

Celijakija

Prosječna učestalost celijakije u oboljelih od šećerne bolesti tipa 1 jest 6%, dok je u općoj populaciji 1%. Preporučuje se testiranje na celijakiju svih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 i haplotipom HLA DQA1*0501-DQB1*0201. Celijakija i šećerna bolest tipa 1 su autoimune bolesti koje dijele neke zajedničke mehanizme koji su za sada nedovoljno razjašnjeni.[100] Kod osoba oboljelih od celijakije gluten (proteinska frakcija pšenice, ječma i raži) pokreće autoimuni odgovor, a jedini učinkoviti lijek predstavlja strogo i doživotno isključivanje glutena iz prehrane. O ulozi glutena u razvoju šećerne bolesti tipa 1 te o potencijalnoj učinkovitosti bezglutenske dijete još se uvijek raspravlja i nema dovoljno dokaza o uzročno-posljedičnoj povezanosti.[101] Komplikacije šećerne bolesti tipa 1 kao što su nefropatija i retinopatija češće su u osoba s istovremenom dijagnozom šećerne bolesti tipa 1 i celijakije.[102] Najučinkovitija i za sada jedina terapija celijakije jest potpuna i doživotna eliminacija glutena iz prehrane. Potrebno je strogo pridržavanje dijete i poštivanje svih pravila pripreme jela, kako bi se smanjio rizik kontaminacije glutenom. Poboljšanje histoloških i serološkiih biljega može se očekivati između 6 i 24 mjeseca nakon uvođenja bezglutenske dijete. U 7 – 30% bolesnika ne postiže se kompletna remisija usprkos pridržavanju dijete te se u dijela bolesnika razvija refraktorna celijakija koja je češća u bolesnika kod kojih je celijakija dijagnosticirana u odrasloj dobi.

Gluten je proteinska komponenta prisutna u pšenici, ječmu i raži, žitaricama koje su u našem podneblju uvelike zastupljene u svakodnevnoj prehrani. Gluten ima svojstva emulgatora i stabilizatora te je nosač aroma i začina. Prag tolerancije glutena za oboljele je 10 – 20 mg dnevno. Stoga je iznimno važno uzeti u obzir sve potencijalne izvore, pa tako i lijekove, kozmetiku i dodatke prehrani. Oznaka za bezglutenski proizvod je znak prekriženog klasa, a oboljelima koristi i navod proizvođača da proizvod ne sadrži gluten. Označeni bezglutenski proizvodi ne smiju sadržavati više od 20 mg glutena u 1 kg proizvoda (20 ppm). Prema Uredbi Komisije (EZ) br. 41/2009 o sastavu i označivanju hrane prikladne za osobe intolerantne na gluten, što uključuje i hranu za opću konzumaciju, prilikom označivanja, reklamiranja i prezentiranja hrane može se navesti navod „bez glutena“ ako sadržaj glutena nije viši od 20 mg/kg u gotovom proizvodu. Hrana koja sadrži od 20 mg/kg do 100 mg/kg glutena može se označiti kao „vrlo mali sadržaj glutena“, međutim, takva hrana nije pogodna za oboljele od celijakije. Ti bolesnici striktno smiju konzumirati samo hranu s navodom „bez glutena“. Brojne bezglutenske žitarice poželjne su u prehrani oboljelih od celijakije te je dozvoljeno konzumirati rižu, proso, kukuruz, heljdu, kvinoju, amarant i bezglutensku zob (ako nisu kontaminirani pšenicom i drugim izvorima glutena). Povrće, voće te mlijeko i mliječni proizvodi također su dozvoljene skupine namirnica u izvornom obliku, a isto vrijedi i za meso, perad, ribu, mahunarke i jaja. Kod osoba sa šećernom bolešću i celijakijom bezglutenska dijeta treba potpuno biti usklađena s prehranom za osobe sa šećernom bolešću, što nije osobito zahtjevno jer su na raspolaganju brojne žitarice i mahunarke te njihove prerađevine bez glutena.[103] Bezglutenska dijeta nije štetna za organizam, a gluten nije esencijalan i aminokiseline koje ga sačinjavaju mogu se unijeti brojnim drugim prehrambenim izvorima. Ipak, bezglutenski proizvodi često su lošije nutritivne kakvoće, budući da se ne pridaje dovoljan značaj njihovoj nutritivnoj gustoći, već je osnovni uvjet pri proizvodnji uklanjanje glutena. Recentne studije ukazale su na negativne učinke bezglutenske dijete, poglavito u smislu veće učestalosti kardiovaskularnih bolesti, šećerne bolesti i pretilosti.[104]

Šećerna bolest i pretilost

Pretilost je kronična metabolička bolest karakterizirana prekomjernim nakupljanjem masnog tkiva u organizmu. Najnoviji pokazatelji Svjetske zdravstvene organizacije potvrđuju rastući trend porasta pretilosti u svijetu uz podatak da se u posljednja četiri desetljeća broj osoba s pretilošću utrostručio. Procjenjuje se da je čak dvije milijarde ljudi preuhranjeno, a 650 milijuna pretilo. Ovi zabrinjavajući epidemiološki pokazatelji odraz su suvremenog načina života obilježenog dominantno sjedilačkim aktivnostima i prekomjernim unosom rafinirane, industrijski prerađene hrane i pića s visokim udjelom šećera i zasićenih masti.[105]

Osim što predstavlja bolest sama za sebe, pretilost vodi razvoju čitavog niza drugih bolesti i komplikacija na različitim organskim sustavima. Pored ukupne količine masnog tkiva važna odrednica rizika za razvoj s pretilošću povezanih metaboličkih komplikacija jest raspodjela tjelesnih masnih nakupina. Suvremena su istraživanja potvrdila da postoje značajne razlike u sastavu i metaboličkoj aktivnosti masnoga tkiva ovisno o tjelesnoj lokalizaciji. Dokazano je da je visceralno masno tkivo smješteno u trbušnoj šupljini, između unutarnjih organa, metabolički znatno aktivnije u odnosu na potkožno masno tkivo te predstavlja daleko veću opasnost za zdravlje. Patofiziološke promjene u visceralnom masnom tkivu i disregulacija imunosnog odgovora imaju glavnu ulogu u pokretanju i održavanju začaranog kruga kronične sistemske upale, inzulinske rezistencije i endotelne disfunkcije kao temeljnih mehanizama u podlozi šećerne bolesti tipa 2 kao i drugih odrednica metaboličkog sindroma poput dislipidemije, arterijske hipertenzije, nealkoholne masne bolesti jetre te kardiovaskularnih bolesti. Istraživanja su potvrdila da preuhranjenost povećava rizik obolijevanja od šećerne bolesti tipa 2 tri puta, a pretilost čak sedam puta. Navedeni rizik se povećava što je osoba dulje vrijeme pretila. Stoga se često naglašava da epidemija šećerne bolesti proizlazi iz epidemije pretilosti.[7,106,107,108] Iz navedenog proizlazi da je suočavanje s problemom pretilosti važno ne samo s aspekta prevencije šećerne bolesti tipa 2, već i radi usporavanja prirodnog tijeka bolesti te odgađanja kroničnih komplikacija. Dokazano je da već i relativno skromni gubitak tjelesne mase rezultira većom osjetljivošću tkiva na inzulin te doprinosi boljoj glukoregulaciji, a nerijetko i smanjenju doze antidijabetika. Pritom se misli na voljni gubitak tjelesne mase, jer spontani gubitak uglavnom ukazuje na dekompenzaciju bolesti i najčešće potrebu za liječenjem inzulinom. Veći gubitak tjelesne mase može dovesti do još boljih učinaka, u nekih bolesnika čak i do remisije šećerne bolesti odnosno postizanja ciljnih vrijednosti glikemije bez primjene antidijabetika.[109–110]

Osnova svih intervencija usmjerenih ka liječenju pretilosti i šećerne bolesti jest trajna promjena životnih navika temeljena na uravnoteženoj prehrani i redovitoj tjelesnoj aktivnosti. Iako je redukcija tjelesne mase jedan od temeljnih postulata liječenja šećerne bolesti tipa 2, postizanje optimalne tjelesne mase za mnoge predstavlja nedostižan izazov. Osobe sa šećernom bolešću znatno teže i sporije gube na tjelesnoj masi u odnosu na osobe koje nemaju šećernu bolest. To se zbiva zbog metaboličkih promjena povezanih sa šećernom bolešću i pridruženih bolesti koje ograničavaju tjelesnu aktivnost. Činjenica da neki antidijabetici poput derivata sulfonilureje i inzulina te pojedini lijekovi za liječenje pridruženih bolesti dovode do porasta tjelesne mase dodatno potencira problem liječenja pretilosti u osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2. Porast tjelesne mase povezan s primjenom inzulina i derivata sulfonilureje u direktnoj je vezi s hipoglikemijama koje su najčešća nuspojava ovih lijekova. Uslijed straha od hipoglikemije ili kao odgovor na hipoglikemiju bolesnici povećavaju unos hrane. Osim toga, inzulin je hormon koji svojim anaboličkim djelovanjem potiče stvaranje masti. Navedeno rezultira daljnjim porastom tjelesne mase, što dodatno smanjuje osjetljivost tkiva na inzulin, čime bolesnik ulazi u začarani krug šećerne bolesti tipa 2. S druge strane, danas imamo mogućnost propisivanja lijekova koji povrh regulacije glikemije doprinose smanjenju tjelesne mase poput agonista GLP-1 receptora i inhibitora suprijenosnika natrija-glukoze 2 (SGLT-2). Upravo ove dvije skupine lijekova predstavljaju poželjan odabir u osoba s tipom 2 šećerne bolesti koje zadovoljavajuću glukoregulaciju ne uspijevaju postići samo uravnoteženom prehranom i primjenom metformina kao temeljnog lijeka u liječenju šećerne bolesti tipa 2. Skupina inhibitora dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4) ima neutralan učinak na tjelesnu masu. Pioglitazon kao glavni predstavnik skupine tiazolidindiona posjeduje jedinstvene značajke glede utjecaja na tjelesnu masu i komponente metaboličkog sindroma. Ovaj agonist receptora za aktivator proliferacije peroksisoma-gama (PPR-γ) modulira ekspresiju gena važnih u regulaciji metabolizma ugljikohidrata i masti, čime poboljšava osjetljivost tkiva na inzulin i lipidni profil te dovodi do redistribucije visceralnog u potkožno masno tkivo. Porast tjelesne mase koji se dovodi u vezu s ovom skupinom lijekova dominantno je odraz zadržavanja tekućine u organizmu.

Uravnotežena prehrana ima iznimno važnu ulogu u liječenju osoba sa šećernom bolešću i pretilošću. Budući da se preporuke za unos hranjivih tvari u osoba sa šećernom bolešću bitno ne razlikuju od preporuka za opću populaciju, pojam *dijabetička dijeta* sve češće se zamjenjuje pojmom *uravnotežene* ili *pravilne prehrane*. U odnosu na osobe koje imaju normalnu tjelesnu masu, osobama s prekomjernom tjelesnom masom preporučuje se redukcija dnevnog kalorijskog unosa za 500 – 750 kcal u odnosu na uobičajeni izračun potrebnoga energijskog unosa s ciljem postupnog smanjenja tjelesne mase. Kreiranje plana prehrane temelji

se na individualnom pristupu uvažavajući različite aspekte načina života i osobnih potreba koje treba nastojati prilagoditi i uskladiti s propisanom terapijom i prehrambenim smjernicama. Pritom najveći izazov predstavlja pokušaj mijenjanja ranije usvojenih loših prehrambenih navika, stoga posebnu pozornost treba pridati edukaciji i motivaciji oboljelih. Balansiranje između svakodnevnih obveza, uravnotežene prehrane, redovite tjelesne aktivnosti i propisane terapije nije jednostavno, ali predstavlja jedini siguran put ka dobroj regulaciji glikemije i održavanju optimalne tjelesne mase.[6,111,112,113,114,115]

Što pojačava lučenje GLP-1?

- prehrana koja sadrži složene ugljikohidrate niskoga glikemijskog indeksa, topljiva vlakna (prebiotike), proteine (osobito razgranate aminokiseline), jednostruko i višestruko nezasićene masne kiseline umjesto zasićenih masnih kiselina;
- sporija konzumacija obroka i temeljito žvakanje hrane;
- energijski i nutritivno uravnotežen obrok – visokokaloričan doručak, niskokalorična večera;
- tjelesna aktivnost.[116]

Inzulinska rezistencija i predijabetes

Inzulinska rezistencija se fiziološki definira kao stanje neadekvatnog odgovora u tkivima na lučenje inzulina, zbog čega razina glukoze u krvi raste. Inzulinska rezistencija smatra se patogenim pokretačem mnogih bolesti, uključujući metabolički sindrom, nealkoholnu masnu bolest jetre, aterosklerozu i šećernu bolest tipa 2. U predijabetičkom stanju razina inzulina se povećava kako bi se zadovoljile normalne potrebe za inzulinom, što dovodi do kronične hiperinzulinemije, hiperglikemijom induciranog otkazivanja β-stanica i na kraju do šećerne bolesti tipa 2.[117]

Predijabetes je stanje organizma koje karakterizira poremećaj metabolizma glukoze, ali ne ispunjava dijagnostičke kriterije za šećernu bolest tipa 2. Predijabetes se dijagnosticira ako je zadovoljen barem jedan od kriterija: razina glukoze natašte 5,6 – 6,9 mmol/L, razina glukoze u krvi dva sata nakon obroka u testu opterećenja glukozom 7,8 – 11,0 mmol/L ili HbA1c u rasponu od 39 – 47 mmol/mol (5,7 – 6,4%).[118] Dijagnoza i regulacija predijabetesa važna je zbog njegove visoke prevalencije i visokog rizika od napredovanja do šećerne bolesti tipa 2 među osobama s predijabetesom.[117,119] Međutim, razne metaboličke abnormalnosti pojavljuju se i prije napredovanja predijabetesa u šećernu bolest i mogu dovesti do povećanog rizika od višestrukih komorbiditeta i težih kroničnih komplikacija koje su povezane sa šećernom bolešću. Predijabetes je povezan s većim rizikom od kardiovaskularnih ishoda i kronične bubrežne bolesti te s razvojem rjeđe procijenjenih komorbiditeta šećerne bolesti kao što su kognitivni poremećaji i karcinom.[120]

Ranom intervencijom na čimbenike rizika za predijabetes kao što su preuhranjenost/pretilost, visok unos visokoenergijskih namirnica i tjelesna neaktivnost sprječava se ili odgađa razvoj šećerne bolesti tipa 2 i dugoročno utječe na smanjenje rizika od kardiovaskularnih bolesti, mikrovaskularnih komplikacija i smrtnosti od svih uzroka.[120,121] Pretilost, posebice abdominalna, predstavlja glavni čimbenik rizika za razvoj šećerne bolesti kod genetski predisponiranih osoba, a prevencija pretilosti ima glavnu ulogu u smanjenju učestalosti šećerne bolesti tipa 2. Gubitak već od 5 – 10% na ukupnoj tjelesnoj masi ima ulogu u sprječavanju ili odgađanju napredovanja iz predijabetesa u šećernu bolest.[122]

Ciljevi nutritivne terapije u populaciji s predijabetesom jesu pomoći oboljelima da promijene svoje prehrambene navike kako bi spriječili i/ili odgodili razvoj šećerne bolesti tipa 2, liječili komplikacije i povezane komorbiditete te održali ili poboljšali kvalitetu života. Preporučuje se prehrana koja se temelji na namirnicama biljnog podrijetla, niskom udjelu zasićenih masnih kiselina, kolesterola i natrija, visokom udjelu vlakana, kalija i nezasićenih masnih kiselina.[122] Također, zamjena jednostavnih ugljikohidrata i zasićenih masnih kiselina sa složenim ugljikohidratima, nezasićenim masnim kiselinama ili proteinima biljnog podrijetla značajno je povezana s nižim rizikom od smrtnosti među osobama s predijabetesom.[123] Kod osoba oboljelih od predijabetesa treba istaknuti mediteransku i DASH-dijetu, prehranu s niskim udjelom ugljikohidrata i vegansku/vegetarijansku prehranu.[122,124] S obzirom na to da se Republika Hrvatska ubraja u zemlje Mediterana, dostupna nam je mnoga sezonska i lokalno uzgojena hrana. Znanstveni dokazi naglašavaju da je pozitivan učinak upravo rezultat sinergije svih komponenti mediteranske prehrane, stoga se savjetuje da se implementira u prehranu bolesnika u prevenciji i liječenju šećerne bolesti.[125]

INFORMACIJA O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: EP, VR, ZR, DVB, JVIM, MV, VK, AMLP, ŽK, DR

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: EP, VR, ZR, DVB, NM, MV, VK, ZM, MB, DR

Pisanje prve verzije rada: EP, VR, ZR, DVB, JV, IM, NM, SK, MB, SCV, DR

Kritička revizija: EP, VR, ZR, DVB, NM, SL, MB, SCV, ZM, MB, AMLP, ŽK, DR

Zaključci smjernica za prehranu kod šećerne bolesti u odrasloj dobi
Conclusions of the dietary guidelines for diabetes in adulthood

Područje / Topic	Preporuka / Recommendation	Razina dokaza / Level	Klasa preporuke / Class	Referencija / Reference
Medicinska nutritivna terapija / Medical nutrition therapy	Potrebno je bolesniku omogućiti individualiziranu nutritivnu terapiju (A), uz kontinuirano praćenje dijetetičara (GPP). / Provide individualized nutritional therapy to patients (A), continuously followed-up by a dietitian (GPP).	A, GPP	I	5–13;15
	Kontrolni pregledi dijetetičara preporučuju se jednom mjesečno ili dvomjesečno za novodijagnosticirane bolesnike, tijekom prvih šest mjeseci, a potom se kontrolni pregledi planiraju jednom godišnje. / Recommend regular follow-up by a dietitian every month. When impossible, every 2 months in the first 6 months and an annual follow-up.	GPP	II	*ND
Prehrambeni obrasci u prevenciji i liječenju / Dietary patterns for the prevention and treatment	Prilikom planiranja prehrane bolesnika potrebno se voditi principima mediteranske i/ili DASH dijete, koje su dodatno individualno prilagođene dobi, preferencijama i stanjima (npr. trudnoća). Temelj prehrane treba činiti unos neškrobnog povrća, odabir cjelovitih žitarica u odnosu na industrijski prerađene proizvode, maslinovo ulje kao osnovni izvor masnoća, masna plava riba (barem dva puta tjedno), orašasti plodovi i sjemenke, izbjegavanje većih količina crvenog i procesiranog mesa, izbjegavanje dodanog šećera, ograničavanje unosa soli na najviše 5 – 6 g na dan; ograničavanje unosa alkohola (A). S obzirom na dostupnost i individualne mogućnosti birati sezonski i lokalno uzgojenu hranu (GPP). / Due to the significant influence on glycemia and lipid profile, Mediterranean and/or DASH diet should be followed which is additionally individually adjusted with age, preferences and conditions (eg pregnancy). The basic diet principles should include non-starchy vegetables, whole grains in relation to industrially processed foods, olive oil, blue fish as a source of quality fats (at least 2 times a week), nuts and seeds, while avoiding large amounts of red and processed meat, added sugars, limiting salt intake to a maximum of 5 – 6 g per day and limiting alcohol intake (A). Given the availability and individual possibilities, choose seasonal and locally grown food (GPP).	A, GPP	I	4; 25–26; 124–125
Regulacija tjelesne mase i provođenje tjelesne aktivnosti / Weight management and physical activity	U prevenciji i liječenju, preuhranjenim ili pretilim bolesnicima preporučuje se gubitak 5 – 15% tjelesne mase. To se može postići smanjenjem ukupnog dnevnog energijskog unosa za 500 – 750 kcal. / Patients with overweight or obesity are recommended to lose 5 – 15 % of their body weight, in prevention and treatment. Weight loss can be achieved by reducing total daily energy intake by 500 – 750 kcal.	A	I	6–7; 30–31
	Savjetuje se provođenje redovite prilagođene tjelesne aktivnosti u trajanju od minimalno 150 min tjedno. / It is recommended to aim for regular and adapted physical activity for at least of 150 minutes per week.	B	I	15
	Ukazati na važnost usklađivanja unosa ugljikohidrata (a po potrebi i proteina) s dozom inzulina, kako bi se spriječila hipoglikemija prilikom provođenja tjelesne aktivnosti različitog intenziteta. / Point out the importance of adjusting intake of carbohydrates (and, proteins if necessary) with insulin doses, in order to prevent hypoglycemia during physical activity of various intensity.	B	I	17–22
Unos i brojenje ugljikohidrata / Carbohydrate intake and counting	Temeljni izvor ugljikohidrata treba biti nutritivno bogata, minimalno procesirana hrana s nižim glikemijskim indeksom i višim udjelom vlakana. / The basic source of carbohydrates should be nutritionally rich, minimally processed food with a lower glycemic index and higher fiber content.	B	II	4; 40
	U osoba koje same određuju potrebnu dozu inzulina, brojenje količine ugljikohidrata ključna je prehrambena strategija. / For individuals with flexible insulin dosing, the key dietary strategy represents carbohydrate counting.	GPP	I	5–7; 15

Zaključci smjernica za prehranu kod šećerne bolesti u odrasloj dobi – Nastavak
Conclusions of the dietary guidelines for diabetes in adulthood – Continued

Područje / Topic	Preporuka / Recommendation	Razina dokaza / Level	Klasa preporuke / Class	Referencija / Reference
Dodatci prehrani i hrana za posebne medicinske potrebe / Dietary supplements and food for special medical purposes	Dodatke prehrani treba koristiti racionalno, u skladu s individualnim potrebama bolesnika i laboratorijskim vrijednostima kada je riječ o mikronutrijentima. / Nutritional supplements should be used rationally, in accordance with the patient`s individual needs and laboratory values, when it comes to micronutrients.	A	II	15
	Enteralni pripravci posebno prilagođeni osobama sa šećernom bolešću preporučuju se kod pothranjenih bolesnika i/ili u bolesnika s neadekvatnom regulacijom glikemije unatoč provođenju medicinske nutritivne terapije. / Diabetes specific enteral formulae feeds are recommended in malnourished patients and/or in patients with inadequate glycemic control despite the implementation of medical nutritional therapy.	GPP	II	24; 55–58
Pridružene bolesti / Diabetes associated diseases	1) *Arterijska hipertenzija i kardiovaskularne bolesti* Preporučuje se pravilan način prehrane koji uključuje višestruko nezasićene masne kiseline, smanjen unos soli, unos hrane bogate kalijem, konzumaciju hrane bogate fenolnim spojevima. / *Arterial hypertension and cardiovascular diseases* It is recommended to include polyunsaturated fatty acids, to reduce salt intake, to increase foods rich in potassium and also foods rich in phenolic compounds, in individuals diet plan.	GPP	I	74–83
	2) *Bubrežne bolesti* Ovisno o stupnju oštećenja bubrega paziti na ukupan dnevni energijski unos, unos proteina te fosfora, kalija, kalcija i natrija. Prilikom nadomještanja bubrežne funkcije dodatno kontrolirati unos ključnih nutrijenata kako bi se spriječila pothranjenost. Kod peritonejske dijalize dodatno uzeti u obzir količinu glukoze koja se apsorbira iz dijalizata. / *Kidney diseases* Depending on the degree of kidney damage, total daily energy intake, protein intake, phosphorus, potassium, calcium and sodium intake should all be taken into account. During the replacement of renal function, key nutrients intake should be additionally controled to prevent malnutrition. The amount of glucose absorbed from dialysate should be additionally taken into account, for peritoneal dialysis.	GPP	I	84–94
	3) *Bolesti probavnog sustava* Ovisno o vrsti bolesti gušterače, voditi računa o prilagodbi načina prehrane u vidu povećanja unosa proteina i pretežno složenih ugljikohidrata uz udio masti do 40%, s ciljem prevencije malnutricije. / *Digestive system diseases* Depending on the type of pancreatic disease, adjust the diet in terms of increasing protein intake, predominantly complex carbohydrates with a fat content of up to 40 %, with the aim of preventing malnutrition.	A	I	95–99
	Kod osoba koje boluju i od celijakije, propisati strogu bezglutensku dijetu uz edukaciju o sastavu hrane. / For individuals with diabetes and celiac disease, prescribe a strict gluten-free diet along with education about the composition of food.	GPP	I	100–104

*ND – nije definirano / not defined

Legenda / Legend:

Razina dokaza / Level of evidence:

A – vrlo snažna preporuka / very high, strict recommendations
B – snažna preporuka / high, less strict wording
C – oskudni dokazi / moderate, vague wording
GPP – dobra praksa temeljem kliničkog iskustva radne skupine / recommendation for best practice based on the experience of the guideline development group

Klasa preporuke / Class of recommendation:

I – visoka; učinak je sličan procijenjenom učinku / high; the effect is similar to the estimated effect
II – umjerena; učinak je vjerojatno blizu procijenjenom učinku / moderate; the effect is probably close to the estimated effect
III – ograničena; učinak bi mogao biti izrazito različit procijenjenom učinku / limited; the effect could be significantly different from the estimated effect
IV – niska; učinak je vjerojatno značajno različit od procijenjenog učinka / low; the effect is likely to be significantly different from the estimated effect

LITERATURA

1. *International Diabetes Federation.* IDF Diabetes Atlas, 10. izd. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Dostupno na: https://diabetesatlas.org/. Pristupljeno: 10. 10. 2022.
2. *Bennet PH, Knowler WC.* Definition, diagnosis and clasification of diabetes mellitus and glucose homeostasis. U: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, ur. Joslin's Diabetes mellitus. 14. izd. New Delhi: Walter Kluwer Pvt Ltd.; 2010, str. 331–9.
3. *DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ i sur.* Type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15019.
4. *Evert AB, Dennison M, Garder CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J i sur.* Nutrition Therapy for Adults with Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. Diabetes Care. 2019; 42(5):731–54.
5. *American Diabetes Association.* 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. Diabetes Care. 2018;41(1): S156–S159.
6. *American Diabetes Association.* 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. Diabetes Care. 2019;42(1):S187–S193.
7. *American Diabetes Association.* 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. Diabetes Care. 2020;43(1):S207–S212.
8. *Vanherle K, Werkman AM, Beate E, Barkmeijer A, Kolm A, Gast C i sur.* Proposed standard model and consistent terminology for monitoring and outcome evaluation in different dietetic care settings: Results from the EU-sponsored IMPECD project. Clin Nutr. 2018;37(6 Pt A):2206–16.
9. *American Diabetes Association.* 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. Diabetes Care. 2021;44(1): S226–S232.
10. *LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B, Halter JB i sur.* Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(5):1520–74.
11. *The Royal Australian College of General Practitioners.* General practice management of type 2 diabetes: 2016–18. East Melbourne: Royal Australian College of General Practitioners, 2016.
12. *Gray A, Threlkeld RJ.* Nutritional Recommendations for Individuals with Diabetes. 2019. U: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K i sur, ur. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK279012/. Pristupljeno 18. 11. 2022.
13. *Ouyang C-M.* Dietary education for patients with type 2 diabetes: failure or success? Diabetes Manag. 2017;7(5):377–82.
14. *Franz MJ, MacLeod J.* Success of nutrition-therapy interventions in persons with type 2 diabetes: challenges and future directions. Diabetes Metab Syndr Obes. 2018;11:265–70.
15. *American Diabetes Association.* 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. Diabetes Care. 2022;45(1).
16. *Mišigoj-Duraković M, Cigrovski Berković M, Duraković Z.* Tjelesno vježbanje i neki poremećaji metabolizma. U: Mišigoj-Duraković i sur., ur. Tjelesno vježbanje i zdravlje. Zagreb: Znanje; 2018, str. 163–211.
17. *Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC i sur.* Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2016;39(11):2065–79.
18. *Moser O, Eckstein ML, Mueller A, Birnbaumer P, Aberer F, Koehler G i sur.* Pre-Exercise Blood Glucose Levels Determine the Amount of Orally Administered Carbohydrates during Physical Exercise in Individuals with Type 1 Diabetes – A Randomized Cross-Over Trial. Nutrients. 2019;11(6):1287.
19. *Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN i sur.* Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5 (5):377–90.
20. *Turner G, Quigg S, Davoren P, Basile R, McAuley SA, Coombes JS.* Resources to Guide Exercise Specialists Managing Adults with Diabetes. Sports Med Open. 2019;5(1):20.
21. *Uusitupa M, Schwab U.* Evolving Nutritional Therapy for Diabetes Mellitus. Nutrients. 2020;12(2):423.
22. *Kordi R, Rabbani A.* Exercise and Diabetes Type 1 Recommendations, Safety. Iran J Ped. 2007;17(1).
23. *Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC i sur.* Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2016;39(11):2065–79.
24. *Kokić S, Prašek M, Pavlić Renar I, Rahelić D, Pavić E, Jandrić Balen M i sur.* Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2. MEDIX 2011;17(2):8–34.
25. *Sanches Machado d'Almeida K, Ronchi Spillere S, Zuchinali P, Corrêa Souza G.* Mediterranean Diet and Other Dietary Patterns in Primary Prevention of Heart Failure and Changes in Cardiac Function Markers: A Systematic Review. Nutrients. 2018;10(1):58.
26. *Uusitupa M, Khan TA, Viguiliouk E, Kahleova H, Rivellese AA, Hermansen K i sur.* Prevention of Type 2 Diabetes by Lifestyle Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2019;11(11):2611.
27. *American Diabetes Association.* Standards of Medical Care in Diabetes – 2008. Diabetes Care. 2008;31(1):S12–54.
28. *Health Canada.* Eating Well with Canada's FoodGuide. Government of Canada. 2020. Dostupno na: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/canada-food-guides.html. Pristupljeno: 7. 12. 2022.
29. *Ministarstvo zdravlja.* Odluka o standardu prehrane bolesnika u bolnicama. Narodne novine. 2015;59:1153.
30. *Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H i sur.* European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. Obes Facts. 2019;12:40–66.
31. *Sievenpiper JL, Chan CB, Dworatzek PD, Freeze C, Williams SL.* Diabetes Canada 2018; Clinical Practice Guidelines: Nutrition Therapy. Can J Diabetes. 2018;42(1):64–79.
32. *Koliaki C, Liatis S, le Roux CW, Kokkinos A.* The role of bariatric surgery to treat diabetes: current challenges and perspectives. BMC Endocr Disord. 2017;17(1):50. doi: 10.1186/s12902-017-0202-6.
33. *Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L i sur.* Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): An open-label, cluster-randomised trial. Lancet. 2018;391(10120):541–51. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1.
34. *Rippe JM, Sievenpiper JL, Lê KA, White JS, Clemens R, Angelopoulos TJ.* What is the appropriate upper limit for added sugars consumption? Nutr Rev. 2017;75(1):18–36. doi: 10.1093/nutrit/nuw046.
35. *EFSA (European Food Safety Authority).* Dietary Reference Values for nutrients. Summary Report. EFSA supporting publication 2017;e15121. doi:10.2903/sp.efsa.2017.e15121

36. *Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L.* Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. Lancet. 2019;393 (10170):434–45. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31809-9.
37. *Rippe JM, Angelopoulos TJ.* Sucrose, high-fructose corn syrup, and fructose, their metabolism and potential health effects: what do we really know? Adv Nutr. 2013;4(2):236–45. doi: 10.3945/an.112.002824.
38. *Ahola AJ, Mutter S, Forsblom C, Harjutsalo V, Groop PH.* Meal timing, meal frequency, and breakfast skipping in adult individuals with type 1 diabetes – associations with glycaemic control. Sci Rep. 2019;9(1):20063. doi: 10.1038/s41598-019-56541-5.
39. *Ludwig DS, Hu BF, Tappy L, Brand-Miller J.* Dietary carbohydrates: role of quality and quantity in chronic disease. Br Med J. 2018;361:k2340. doi: 10.1136/bmj.k2340.
40. *Franz MJ.* Diabetes Nutrition Therapy: Effectiveness, Macronutrients, Eating Patterns and Weight Management. Am J Med Sci. 2016;351(4):374–9. doi: 10.1016/j.amjms.2016.02.001.
41. *Paterson MA, Smart CE, Lopez PE, McElduff P, Attia J, Morbey C i sur.* Influence of dietary protein on postprandial blood glucose levels in individuals with Type 1 diabetes mellitus using intensive insulin therapy. Diabet Med. 2016;33(5):592–8. doi: 10.1111/dme.13011.
42. *Prašek M, Jakir A.* Izračun prehrane u terapiji šećerne bolesti. Medix. 2009;15:177–84.
43. *Pfeiffer AF, Pedersen E, Schwab U, Risérus U, Aas AM, Uusitupa M i sur.* The Effects of Different Quantities and Qualities of Protein Intake in People with Diabetes Mellitus. Nutrients. 2020;12(2):365. doi: 10.3390/nu12020365.
44. *Jamilian M, Khademi L, Vahedpoor Z, Bahmani F, Mahmoodi S, Taghizadeh M i sur.* Effects of Flaxseed Oil Omega-3 Fatty Acids Supplementation on Regression and Metabolic Status in Endometrial Hyperplasia: A randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Int J Prev Med. 2019;10:61.
45. *Reiner Ž, Tedeschi-Reiner E, Štajminger G.* Uloga omega-3 masnih kiselina iz riba u prevenciji kardiovaskularnih bolesti. Liječ Vjesn. 2007;129:350–5.
46. *Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL i sur.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2016;37(29):2315–81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
47. *Trautwein EA, Koppenol WP, de Jong A, Hiemstra H, Vermeer MA, Noakes M i sur.* Plant sterols lower LDL-cholesterol and triglycerides in dyslipidemic individuals with or at risk of developing type 2 diabetes; a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Nutr Diabetes. 2018;8(1):30.
48. *EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA).* Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to the sugar replacers. EFSA J. 2011;9(4):2076.
49. *Dyson PA, Twenefour D, Breen C, Duncan A, Elvin E, Goff L i sur.* Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. Diabet Med. 2018; 35(5): 541–7.
50. *Nichol AD, Holle MJ, An R.* Glycemic impact of non-nutritive sweeteners: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Nutr. 2018;72(6):796–804. doi: 10.1038/s41430-018-0170-6.
51. *Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D i sur.* Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. J Acad Nutr Diet. 2017;117(10):1659–79. doi: 10.1016/j.jand.2017.03.022.
52. *BeMiller J.* Carbohydrate Chemistry for Food Scientists, 3. izd. West Lafayette, Indiana: American Association of Cereal Chemists; 2018, str. 36–7.
53. *Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Brito-Córdova GX, Gómez Díaz RA, Vilchis Valentín D, Almeda-Valdes P.* Effects of the Non-Nutritive Sweeteners on Glucose Metabolism and Appetite Regulating Hormones: Systematic Review of Observational Prospective Studies and Clinical Trials. PLoS One 2016;11(8):e0161264. doi: 10.1371/journal.pone.0161264.
54. *Sanyaolu A, Marinkovic A, Gosse J, Likaj L, Ayodele O, Okorie C i sur.* Artificial sweeteners and their association with Diabetes: A review. J Pub Health Catalog. 2018;1(4):86–88.
55. *Elia M, Ceriello A, Laube H, Sinclair AJ, Engfer M, Stratton RJ.* Enteral nutritional support and use of diabetes-specific formulas for patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 2005;28(9):2267–79. doi: 10. 2337/diacare.28.9.2267.
56. *Ojo O, Brooke J.* Evaluation of the role of enteral nutrition in managing patients with diabetes: a systematic review. Nutrients. 2014;6(11):5142–52. doi: 10.3390/nu6115142.
57. *Hamdy O, Ernst FR, Baumer D, Mustad V, Partridge J, Hegazi R.* Differences in resource utilization between patients with diabetes receiving glycemia-targeted specialized nutrition vs standard nutrition formulas in U.S. hospitals. J Parenter Enteral Nutr. 2014;38(Suppl 2):86S–91S. doi: 10.1177/0148607 114550315.
58. *Doola R, Todd AS, Forbes JM, Deane AM, Presneill JJ, Sturgess DJ.* Diabetes-Specific Formulae Versus Standard Formulae as Enteral Nutrition to Treat Hyperglycemia in Critically Ill Patients: Protocol for a Randomized Controlled Feasibility Trial. J Med Internet Res. 2018;7(4):e90. doi: 10.2196/resprot. 9374.
59. *Huang J, Wang X, Zhang Y.* Specific types of alcoholic beverage consumption and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J Diabetes Investig. 2017;8(1): 56–68. doi: 10.1111/jdi.12537.
60. *Kim Y, Keogh JB, Clifton PM.* Polyphenols and Glycemic Control. Nutrients. 2016;8(1):17.doi: 10.3390/nu8010017.
61. *Naame SA, Li D, Huang R.* Effects of moderate red wine on cardiovascular risk factors in diabetics: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Toxicol Res. 2019;8(6):979–87. doi: 10.1039/c9tx00227h.
62. *Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M i sur.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). J Hypertens. 2018;36(10):1953–2041. doi: 10.1097/ HJH.0000000000001940.
63. *Jelaković B, Reiner Ž, Husić K, Zgarčić Ž, Drenjančević I.* Znanstveno mišljenje o učinku smanjenog unosa kuhinjske soli u prehrani ljudi. Osijek: Hrvatska agencija za hranu; 2014.
64. *Morris MA, Hutchinson J, Gianfrancesco C, Alwan NA, Carter MC, Scott EM i sur.* Relationship of the Frequency, Distribution, and Content of Meals/Snacks to Glycaemic Control in Gestational Diabetes: The myfood24 GDM Pilot Study. Nutrients. 2019;12(1):3. doi: 10.3390/nu12010003.
65. *Tsirou E, Grammatikopoulou MG, Theodoridis X, Gkiouras K, Petalidou A, Taousani E i sur.* Guidelines for medical nutrition therapy in gestational diabetes mellitus: systematic re-

view and critical appraisal. J Acad Nutr Diet. 2019;119(8): 1320–39. doi: 10.1016/j.jand.2019.04.002.

66. *Granado-Casas M, Martin M, Martínez-Alonso M, Alcubierre N, Hernández M, Alonso N i sur.* The Mediterranean Diet is Associated with an Improved Quality of Life in Adults with Type 1 Diabetes. Nutrients. 2020;12(1):131. doi: 10.3390/nu12010131.
67. *Scott SN, Anderson L, Morton JP, Wagenmakers AJM, Riddell MC.* Carbohydrate Restriction in Type 1 Diabetes: A Realistic Therapy for Improved Glycaemic Control and Athletic Performance? Nutrients. 2019;11(5):1022. doi: 10.3390/nu11051022.
68. *Baretić M.* Fizička aktivnost i šećerna bolest. Acta Med Croat. 2017;71:57–62.
69. *Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G i sur.* Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018;41(12):2669–701. doi: 10.2337/dci18-0033.
70. *Gingras V, Taleb N, Roy-Fleming A, Legault L, Rabasa-Lhoret R.* The challenges of achieving postprandial glucose control using closed-loop systems in patients with type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2018;20(2):245–56. doi: 10.1111/dom.13052.
71. *Haw JS, Galaviz KI, Straus AN, Kowalski AJ, Magee MJ, Weber MB i sur.* Long-term Sustainability of Diabetes Prevention Approaches: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Intern Med. 2017;177(12): 1808–17.
72. *Dunkley AJ, Bodicoat DH, Greaves CJ, Russell C, Yates T, Davies MJ i sur.* Diabetes prevention in the real world: effectiveness of pragmatic lifestyle interventions for the prevention of type 2 diabetes and of the impact of adherence to guideline recommendations: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 2014;37(4):922–33.
73. *Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A.* Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. Br Med J Open Diabetes Res Care. 2017;5(1):e000354. doi: 10.1136/bmjdrc-2016-000354.
74. *Grillo A, Salvi L, Coruzzi P, Salvi P, Parati G.* Sodium Intake and Hypertension. Nutrients. 2019;11(9):1970. doi: 10.3390/nu11091970.
75. *Lelong H, Blacher J, Baudry J, Adriouch S, Galan P, Fezeu L i sur.* Combination of Healthy Lifestyle Factors on the Risk of Hypertension in a Large Cohort of French Adults. Nutrients. 2019;11(7):1687. doi: 10.3390/nu11071687.
76. *Rizvi AA.* Addressing hypertension in the patient with type 2 diabetes mellitus: pathogenesis, goals, and therapeutic approach. Eur Med J Diabetes. 2017;5(1):84–92.
77. *Barnard N, Levin S, Trapp C.* Meat consumption as a risk factor for type 2 diabetes. Nutrients. 2014;6(2):897–910. doi: 10.3390/nu6020897.
78. *Vendrame S, Klimis-Zacas D.* Potential Factors Influencing the Effects of Anthocyanins on Blood Pressure Regulation in Humans: A Review. Nutrients. 2019;11(6):1431. doi: 10.3390/nu11061431.
79. *De Pergola G, D'Alessandro A.* Influence of Mediterranean Diet on Blood Pressure. Nutrients. 2018;10(11):1700. doi: 10.3390/nu10111700.
80. *Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldbergeri ZD, Hahn AJ i sur.* 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;140(11):e596–e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678.
81. *Mozaffarian D.* Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. Circulation. 2016;133(2):187–225. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585.
82. *Sanches Machado d'Almeida K, Ronchi Spillere S, Zuchinali P, Corrêa Souza G.* Mediterranean Diet and Other Dietary Patterns in Primary Prevention of Heart Failure and Changes in Cardiac Function Markers: A Systematic Review. Nutrients. 2018;10(1):58. doi: 10.3390/nu10010058.
83. *Franquesa M, Pujol-Busquets G, García-Fernández E, Rico L, Shamirian-Pulido L, Aguilar-Martínez A i sur.* Mediterranean Diet and Cardiodiabesity: A Systematic Review through Evidence-Based Answers to Key Clinical Questions. Nutrients. 2019;11(3):655. doi: 10.3390/nu11030655.
84. *Carrero JJ, González-Ortiz A, Avesani CM, Bakker SJL, Bellizzi V, Chauveau P i sur.* Plant-based diets to manage the risks and complications of chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2020;16(9):525–42. doi: 10.1038/s41581-020-0297-2.
85. *Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W i sur.* KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. Am J Kidney Dis. 2020;76 (3 Suppl 1):S1–S107. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.006.
86. *Bašić Jukić N, Radić J.* Klarić D, Jakić M, Vujičić B, Gulin M i sur. Preporuke za praćenje, prevenciju i liječenje proteinsko-energijske pothranjenosti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. Liječ Vjesn. 2015;137:1–8.
87. *Bašić Jukić N, Pavlović D, Šmalcelj R, Tomić-Brzac H, Tomić-Brzac L, Radić J i sur.* Smjernice za prevenciju, praćenje i liječenje poremećaja koštano-mineralnog metabolizma u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. Liječ Vjesn. 2015; 138:107–20.
88. *Chauveau P.* Nutrition in chronic kidney disease: Nephrology Dialysis Transplantation notable advances in 2018. Nephrol Dial Transplant. 2019;34(6):893–6. doi: 10.1093/ndt/gfz077.
89. *Ko GJ, Kalantar-Zadeh K, Goldstein-Fuchs J, Rhee CM.* Dietary Approaches in the Management of Diabetic Patients with Kidney Disease. Nutrients. 2017;9(8):824. doi: 10.3390/nu9080824.
90. *Uroić V, Pavić E, Ljubas Kelečić D, Krznarić Ž.* Prehrana pri hemodijalizi. U: Bašić Jukić N i sur., ur. Hemodijaliza. Zagreb: Medicinska naklada; 2018, str. 321–36.
91. *Biruete A, Jeong JH, Barnes JL, Wilung KR.* Modified Nutritional Recommendations to Improve Dietary Patterns and Outcomes in Hemodialysis Patients. J Ren Nutr. 2017;27 (1):62–70. doi: 10.1053/j.jrn.2016.06.001.
92. *Naber T, Purohit S.* Chronic Kidney Disease: Role of Diet for a Reduction in the Severity of the Disease. Nutrients. 2021; 13:3277. doi: https://doi.org/10.3390/nu13093277.
93. *Pavić E, Uroić V, Ljubas Kelečić D, Krznarić Ž.* Prehrana kod peritonealne dijalize. U: Bašić Jukić N, Rački S i sur., ur. Peritonealna dijaliza. Zagreb: Medicinska naklada; 2017, str. 247–62.
94. *MacLaughlin HL, Friedman AN, Ikizler TA.* Nutrition in Kidney Disease: Core Curriculum 2022. Am J Kidney Dis. 2022; 79(3):437–49. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.05.024.
95. *Pavić E, Uroić V, Bašić N, Krznarić Ž.* Prehrana kod transplantacije bubrega. U: Bašić Jukić N, Kaštelan Ž i sur., ur. Transplantacija bubrega. Zagreb: Medicinska naklada; 2016, str. 506–16.

96. *Petzel MQB, Hoffman L.* Nutrition Implications for Long-Term Survivors of Pancreatic Cancer Surgery. Nutr Clin Pract. 2017;32(5):588–598. doi: 10.1177/0884533617722929.
97. *Rustemović N, Krznarić Z, Bender DV, Ostojić R, Čavka Čuković S, Milić S i sur.* Hrvatske smjernice za liječenje egzokrine pankreasne insuficijencije. Liječ Vjesn. 2012;134 (5–6):141–7.
98. *Kwon JH, Kim SC, Shim IK, Song KB, Lee JH, Hwang DW i sur.* Factors Affecting the Development of Diabetes Mellitus After Pancreatic Resection. Pancreas 2015;44(8):1296–303. doi: 10.1097/MPA.0000000000000404.
99. *Shi HJ, Jin C, Fu DL.* Impact of postoperative glycemic control and nutritional status on clinical outcomes after total pancreatectomy. World J Gastroenterol. 2017;23(2):265–74. doi: 10.3748/wjg.v23.i2.265.
100. *Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D.* Celiac disease and endocrine autoimmunity – the genetic link. Autoimmun Rev. 2018;17(12):1169–75. doi: 10.1016/j.autrev.2018.05.013.
101. *Serena G, Camhi S, Sturgeon C, Yan S, Fasano A.* The Role of Gluten in Celiac Disease and Type 1 Diabetes. Nutrients. 2015;7(9):7143–62. doi: 10.3390/nu7095329.
102. *Szaflarska-Popławska A.* Coexistence of coeliac disease and type 1 diabetes. Prz Gastroenterol. 2014;9(1):11–7. doi: 10.5114/pg.2014.40844.
103. *Leonard MM, Cureton PA, Fasano A.* Managing coeliac disease in patients with diabetes. Diabetes Obes Metab. 2015; 17(1):3–8. doi: 10.1111/dom.12310.
104. *Ciccone A, Gabrieli D, Cardinale R, Di Ruscio M, Vernia F, Stefanelli G i sur.* Metabolic Alterations in Celiac Disease Occurring after Following a Gluten-Free Diet. Digestion. 2019;100(4):262–8. doi: 10.1159/000495749.
105. *World Health Organization.* Obesity and Overweight Fact Sheet. World Health Organization, 2019. Dostupno na: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight. Pristupljeno: 10. 12. 2020.
106. *Abdullah A, Peeters A, de Courten M, Stoelwinder J.* The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. Diabetes Res Clin Pract. 2010;89(3):309–19. doi: 10.1016/j.diabres.2010.04.012.
107. *Freemantle N, Holmes J, Hockey A, Kumar S.* How strong is the association between abdominal obesity and the incidence of type 2 diabetes? Int J Clin Pract. 2008;62(9):1391–6. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01805.x.
108. *Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM.* Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nature. 2006;444(7121):840–6. doi: 10.1038/nature05482.
109. *Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG i sur.* Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011;34(7):1481–6. doi: 10.2337/dc10-2415.
110. *Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L i sur.* Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(5):344–55. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30068-3.
111. *Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B i sur.* Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. Liječ Vjesn. 2016;138(1–2).
112. *Vetter ML, Amaro A, Volger S.* Nutritional management of type 2 diabetes mellitus and obesity and pharmacologic therapies to facilitate weight loss. Postgrad Med. 2014;126 (1):139–52. doi: 10.3810/pgm.2014.01.2734.
113. *Apovian CM, Okemah J, O'Neil PM.* Body Weight Considerations in the Management of Type 2 Diabetes. Adv Ther. 2019;36(1):44–58. doi: 10.1007/s12325-018-0824-8.
114. *Cefalu WT, Bray GA, Home PD, Garvey WT, Klein S, Pi-Sunyer FX i sur.* Advances in the Science, Treatment, and Prevention of the Disease of Obesity: Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. Diabetes Care. 2015; 38(8):1567–82. doi: 10.2337/dc15-1081.
115. *Goel A.* In type 2 diabetes, a primary care-led weight management program increased weight loss and diabetes remission at 2 years. Ann Intern Med. 2019;171(4):JC17. doi: 10.7326/ACPJ201908200-017.
116. *Joshi, A.*, Rao, S. i Kadhe, G. Glucagon Like Peptide 1 and Evidence Around Diabetes Specific Nutrition. World Nutr J. 2019;10(2):64–75. https://doi.org/10.26596/wn.201910264-75.
117. *Lee SH, Park SY, Choi CS.* Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. Diabetes Metab J. 2022;46 (1):15–37. doi: 10.4093/dmj.2021.0280.
118. *American Diabetes Association.* 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. Diabetes Care. 2020;43(1):S14–S21.
119. *Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI, Takwoingi Y.* Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 10:CD012661. doi: 10.1002/14651858.CD012661.pub2.
120. *Schlesinger S, Neuenschwander M, Barbaresko J, Lang A, Maalmi H, Rathmann W, i sur.* Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies. Diabetologia. 2022;65:275–85. doi: 10.1007/s00125-021-05592-3.
121. *Gong Q, Zhang P, Wang J, Ma J, An Y, Chen Y i sur.* Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing diabetes prevention outcome study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(6):452–61. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30093-2.
122. *Pascual Fuster V, Pérez Pérez A, Carretero Gómez J, Caixàs Pedragós A, Gómez-Huelgas R, Pérez-Martínez P.* Executive summary: Updates to the dietary treatment of prediabetes and type 2 diabetes mellitus. Endocrinología, Diabetes y Nutrición. 2021;68(4):277–87. doi:10.1016/j.endien.2020.10.008.
123. *Lin L, Zhilei S, Zhenzhen W, Rui L, Tingting G, Qi L i sur.* Associations of lower-carbohydrate and lower-fat diets with mortality among people with prediabetes, Am J Clin Nutr. 2022;116(1):206–15. doi: 10.1093/ajcn/nqac058.
124. *Becerra-Tomás N, Blanco Mejía S, Viguiliouk E, Khan T, Kendall CWC, Kahleova H i sur.* Mediterranean diet, cardiovascular disease and mortality in diabetes: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies and randomized clinical trials. Crit Rev Food Sci Nutr. 2020; 60(7):1207–27. doi: 10.1080/10408398.2019.1565281.
125. *Milenkovic T, Bozhinovska N, Macut D, Bjekic-Macut J, Rahelic D, Velija Asimi Z i sur.* Mediterranean Diet and Type 2 Diabetes Mellitus: A Perpetual Inspiration for the Scientific World: A Review. Nutrients. 2021;13(4):1307. doi: 10.3390/nu13041307.

Dodatak 1. Unos određenog broja jedinica serviranja iz šest osnovnih skupina hrane, prilagođenih energijskim potrebama pojedinca s obzirom na 3/4 obroka

Appendix 1. Intake of specific number of serving units from six core food groups, adjusted to energy needs of the individual, regarding 3/4 meals

Obrok / Meal	Količina i raspored jedinica / Quantity and arrangement of food units	Količina po jedinici serviranja / Amount per food unit				1300	1500	1700	1900	2100	2300	2500	2700	2900
		Ugljikohidrati / Carbohydrates	Proteini / Proteins	Masti / Fats	Energijska vrijednost / Energy value (calories)									
Doručak 8 h / Breakfast 8 am	Mlijeko i zamjene / Milk and substitutes	**10 g**	7 g	4 – 7 g	100 – 120 kcal	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Meso i zamjene / Meat and substitutes	0 g	5 – 8 g	1 – 7 g	35 – 100 kcal	1	2	2	2	2	2	3	3	3
	Kruh i zamjene / Bread and substitutes	**15 g**	1 – 5 g	0 g	75 kcal	1	2	2	2	2	2	2	3	3
	Masnoće i zamjene / Fats and substitutes	0 g	0 – 2 g	5 g	45 kcal	1	1	2	2	3	3	4	5	5
	Voće / Fruits	**15 g**	0 – 1 g	0 g	60 kcal	1	1	1	1	1	2	2	2	2
Ručak 13 h / Lunch 13 pm	Meso i zamjene / Meat and substitutes	0 g	5 – 8 g	1 – 7 g	35 – 100 kcal	2	2	2	3	4	4	4	4	4
	Kruh i zamjene / Bread and substitutes	**15 g**	1 – 5 g	0 g	75 kcal	2	2	2	3	3	3	3	3	3
	Povrće / Vegetables	**2 – 5 g**	0 – 3 g	0 g	20 kcal	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Masnoće i zamjene / Fats and substitutes	0 g	0 – 2 g	5 g	45 kcal	2	2	3	3	3	4	4	5	6
	Voće / Fruits	**15 g**	0 – 1 g	0 g	60 kcal	1	1	1	1	1	1	2	2	2
Večera 19 h / Dinner 19 pm	Meso i zamjene / Meat and substitutes	0 g	5 – 8 g	1 – 7 g	35 – 100 kcal	2	2	2	2	3	4	4	4	4
	Kruh i zamjene / Bread and substitutes	**15 g**	1 – 5 g	0 g	75 kcal	2	2	2	2	2	2	2	2	3
	Povrće / Vegetables	**2 – 5 g**	0 – 3 g	0 g	20 kcal	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Masnoće i zamjene / Fats and substitutes	0 g	0 – 2 g	5 g	45 kcal	2	2	2	3	3	3	4	5	5
	Voće / Fruits	**15 g**	0 – 1 g	0 g	60 kcal	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Noćni obrok 21 h / Night meal 21 pm	Mlijeko i zamjene / Milk and substitutes	**10 g**	7 g	4 – 7 g	100 – 120 kcal	–	1	1	1	1	1	1	1	1
	Masnoće i zamjene / Fats and substitutes	0 g	0 – 2 g	5 g	45 kcal	–	–	–	–	–	–	1	1	2
Ukupan broj jedinica / Total number of serving units						**23**	**26**	**28**	**31**	**34**	**37**	**42**	**46**	**49**
Ukupan broj jedinica koje sadrže ugljikohidrate / Total number of carbohydrate units						**10**	**12**	**12**	**13**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**
Ukupno ugljikohidrata (g) / Total amount of carbohydrates (g)						**150**	**175**	**175**	**190**	**190**	**205**	**220**	**235**	**250**

Obroke rasporediti na **tri glavna i jedan noćni obrok** (ukoliko ste na bazal bolusnoj inzulinskoj terapiji ili predmiješanim inzulinskim analozima u dvije ili tri doze).
/ Divide the meals into **3 meals and 1 night meal** (if you have basal bolus insulin therapy or pre-mixed insulin analogues in two or three doses).

Dodatak 2. Unos određenog broja jedinica serviranja iz šest osnovnih skupina hrane, prilagođenih energijskim potrebama pojedinca s obzirom na 5/6 obroka

Appendix 2. Intake of specific number of serving units from six core food groups, adjusted to energy needs of the individual, regarding 5/6 meals

Obrok / Meal	Količina i raspored jedinica / Quantity and arrangement of food units	Količina po jedinici serviranja / Amount per food unit				1300	1500	1700	1900	2100	2300	2500	2700	2900
		Ugljikohidrati / Carbohydrates	Proteini / Proteins	Masti / Fats	Energijska vrijednost / Energy value (calories)									
Doručak 8 h / Breakfast 8 am	Mlijeko i zamjene / Milk and substitutes	**10 g**	7 g	4 – 7 g	100 – 120 kcal	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Meso i zamjene / Meat and substitutes	0 g	5 – 8 g	1 – 7 g	35 – 100 kcal	1	2	2	2	2	2	2	2	3
	Kruh i zamjene / Bread and substitutes	**15 g**	1 – 5 g	0 g	75 kcal	1	2	2	2	2	2	2	2,5	3
	Masnoće i zamjene / Fats and substitutes	0 g	0 – 2 g	5 g	45 kcal	1	1	1	1	1	1	2	3	3
	Voće / Fruits	**15 g**	0 – 1 g	0 g	60 kcal	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Užina I 10 h / Snack I 10 am	Meso i zamjene / Meat and substitutes	0 g	5 – 8 g	1 – 7 g	35 – 100 kcal	–	–	–	–	–	–	1	1	1
	Kruh i zamjene / Bread and substitutes	**15 g**	1 – 5 g	0 g	75 kcal	–	–	–	–	–	–	1	1	1
	Masnoće i zamjene / Fats and substitutes	0 g	0 – 2 g	5 g	45 kcal	–	–	1	1	1	1	1	1	1
	Voće / Fruits	**15 g**	0 – 1 g	0 g	60 kcal	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Ručak 13 h / Lunch 13 pm	Meso i zamjene / Meat and substitutes	0 g	5 – 8 g	1 – 7 g	35 – 100 kcal	2	2	2	3	3	3	3	4	4
	Kruh i zamjene / Bread and substitutes	**15 g**	1 – 5 g	0 g	75 kcal	2	2	2	3	3	3	3	3,5	4
	Povrće / Vegetables	**2 – 5 g**	0 – 3 g	0 g	20 kcal	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Masnoće i zamjene / Fats and substitutes	0 g	0 – 2 g	5 g	45 kcal	2	2	2	3	3	3	3	4	4
Užina II 16 h / Snack II 16 pm	Meso i zamjene / Meat and substitutes	0 g	5 – 8 g	1 – 7 g	35 – 100 kcal	–	–	–	–	–	1	1	1	1
	Kruh i zamjene / Bread and substitutes	**15 g**	1 – 5 g	0 g	75 kcal	–	–	–	–	–	1	1	1	1
	Masnoće i zamjene / Fats and substitutes	0 g	0 – 2 g	5 g	45 kcal	–	–	1	1	1	1	1	1	1
	Voće / Fruits	**15 g**	0 – 1 g	0 g	60 kcal	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Večera 19 h / Dinner 19 pm	Meso i zamjene / Meat and substitutes	0 g	5 – 8 g	1 – 7 g	35 – 100 kcal	2	2	2	2	2	3	3	3	4
	Kruh i zamjene / Bread and substitutes	**15 g**	1 – 5 g	0 g	75 kcal	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Povrće / Vegetables	**2 – 5 g**	0 – 3 g	0 g	20 kcal	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Masnoće i zamjene / Fats and substitutes	0 g	0 – 2 g	5 g	45 kcal	2	2	2	2	3	3	3	4	4
Noćni obrok 21 h / Night meal 21 pm	Mlijeko i zamjene / Milk and substitutes	**10 g**	7 g	4 – 7 g	100 – 120 kcal	–	1	1	1	1	1	1	1	1
	Meso i zamjene / Meat and substitutes	0 g	5 – 8 g	1 – 7 g	35 – 100 kcal	–	–	–	–	1	1	1	1	1
	Kruh i zamjene / Bread and substitutes	**15 g**	1 – 5 g	0 g	75 kcal	–	–	–	–	1	1	1	1	1
Ukupan broj jedinica / Total number of serving units						**23**	**26**	**28**	**31**	**34**	**37**	**40**	**45**	**48**
Ukupan broj jedinica koje sadrže ugljikohidrate / Total number of carbohydrate units						**10**	**12**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**
Ukupno ugljikohidrata (g) / Total amount of carbohydrates (g)						**150**	**175**	**175**	**190**	**205**	**220**	**235**	**250**	**265**

Dodatak 3. Skupine hrane po veličini serviranja
Appendix 3. Food groups according to serving size

Skupina hrane / Food groups	Hrana / Food type	Veličina serviranja / Serving size
Kruh i zamjene *(1 serviranje = 15 g UH)* / Bread and substitutes *(1 serving = 15 g CH)*	Graham ili integralni kruh / Graham or whole grain bread	35 g (1 tanka kriška / thin slice)
	Polubijeli kruh / Semi-white bread	30 g (1 tanka kriška / thin slice)
	Integralni dvopek / Whole grain toast	25 g
	Zobene pahuljice / Oat flakes	20 g (2 žlice / table spoons)
	Ječam, heljda, raž / Barley, buckwheat, rye	20 g (1,5 – 2 žlice / table spoons)
	Grah, leća / Beans, lentils	25 g (1,5 – 2 žlice / table spoons)
	Grašak zeleni / Green peas	100 g
	Riža / Rice	20 g (1,5 žlica / table spoons)
	Tjestenina / Pasta	20 g (2 žlice / table spoons)
	Krumpir / Potatoes	100 g (2 žlice / table spoons)
	Batat / Sweet potatoes	70 g (1,5 žlica / table spoons)
Voće *(1 serviranje = 15 g UH)* / Fruits *(1 serving = 15 g CH)*	Lubenica / Watermelon	250 g (1 kom / slice)
	Bobičasto voće (kupine, maline, jagode) / Berries (blackberries, raspberries, strawberries)	200 g (1 šalica / cup)
	Marelice / Apricots	200 g (4 – 5 kom / pieces)
	Citrusi (grejp, naranča, mandarina) / Citrus fruits (grapefruit, orange, tangerine)	180 – 200 g
	Jabuka, kruška / Apple, pear	160 – 190 g (1 kom srednje veličine / piece, medium size)
	Višnje, šljive, kivi / Cherries, plums, kiwi	150 g
	Trešnje / Sour cherries	120 g (10 kom / pieces)
	Borovnice / Blueberries	100 g (1/2 šalice / cup)
	Banana / Banana	80 g (1/2 velike / of bigger one)
Povrće *(1 serviranje = 2 – 5 g UH)* / Vegetables *(1 serving = 2 – 5 g CH)*	Svo povrće (osim dolje navedenog) / All vegetables (except those listed below)	100 – 200 g (1/4 tanjura / plate)
	Mrkva i cikla / Carrots and beets	70 g
Mlijeko i zamjene *(1 serviranje = 10 – 12 g UH)* / Milk and substitutes *(1 serving = 10 – 12 g CH)*	Mlijeko, fermentirani mliječni proizvodi (jogurt, kefir, acidofilno mlijeko, jogurt s probiotikom i sl.) / Milk, fermented milk products (yogurt, kefir, acidophilic milk, yogurt with probiotics, etc.)	200 – 240 ml (1,5 % m.m. / m.f. – 2,8 % m.m. / m.f.)
Meso i zamjene / Meat and substitutes	Nemasno meso / Lean meat	30 g (1/2 odreska srednje veličine / medium size steak)
	Riba / Fish	1/2 kom ili 1/2 većeg fileta / 1/2 fillet or 1/2 bigger steak
	Svježi sir / Cottage cheese	40 g (1 velika žlica / big table spoon)
	Šunka delikates pureća/pileća prsa / Turkey/chicken breast deli ham	25 g (2 kriške / slices)
	Jaje / Egg	60 g (1 kom / slice)
Masnoće i zamjene / Fats and substitutes	Ulje: maslinovo, uljane repice, bučino, kokosovo, riblje / Oil: olive, rapeseed, pumpkin, coconut, fish	5 g (1 žličica / tea spoon)
	Maslac / Butter	8 g
	Mesnata slanina / Bacon	10 g
	Badem, lješnjak / Almond, hazelnut	8 g (7 – 8 kom / pieces)
	Orasi / Walnuts	4 polovice / halfs
	Sjemenke (bundeve i sl.) / Seeds (pumpkin, etc.)	8 g

Kratice / Abbreviation: UH / CH – ugljikohidrati / carbohydrates; kom. – komada; m.m. / m.f. – mliječne masti / milk fat

Liječ Vjesn 2023;145:98–116
https://doi.org/10.26800/LV-145-3-4-2

Smjernice | Guidelines

Smjernice za liječenje kašlja kod djece

Guidelines for treating of cough in children

Ekspertna skupina za kašalj Hrvatskog društva za pedijatrijsku pulmologiju i Hrvatskog društva za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Hrvatskoga liječničkog zbora; Tomislav Baudoin[1,2]✉, Marija Bučanac[4], Damir Erceg[5,7], Marko Velimir Grgić[1,2], Irena Ivković Jureković[3,4], Tihana Kramar Poljak[5], Tin Kušan[5], Andrija Miculinić[5], Neven Pavlov[6], Davor Plavec[5,7], Dorian Tiješić Drinković[5], Mirjana Turkalj[5,7], Ana Župan[5]

[1] Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, KBC Sestre milosrdnice
[2] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[3] Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
[4] Odjel za pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb
[5] Dječja bolnica Srebrnjak
[6] Klinika za dječje bolesti, KBC Split
[7] Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Deskriptori
KAŠALJ – dijagnoza, etiologija, liječenje; KRONIČNA BOLEST; DJECA; POSTUPNICI; SMJERNICE; HRVATSKA

SAŽETAK. Kašalj predstavlja najčešći simptom zbog kojega bolesnici traže liječničku pomoć. Uzroci kašlja su mnogobrojni, a u djece je kašalj najčešće posljedica akutnih respiratornih infekcija koje su u 90% slučajeva virusne etiologije. Kako je akutni kašalj najčešće posljedica nekomplicirane i samolimitirajuće bolesti, u najvećem broju slučajeva ne zahtijeva nikakvo liječenje. S druge strane, kašalj i u tim slučajevima može značajno remetiti kvalitetu života te roditelji često očekuju neku vrstu liječenja za svoje dijete. Ipak, i akutni kašalj može biti kompliciran ili imati i životno ugrožavajući uzrok (aspiracija stranog tijela). Stoga je važno prepoznati tip i trajanje kašlja te posebice obratiti pažnju na posebna upozorenja koja ukazuju na potencijalnu opasnost za dijete. Vrlo mali broj lijekova za kašalj nalazi se na listi lijekova koje pokriva Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZZO), a gotovo da nema lijekova koji su odobreni za primjenu kod djece mlađe od dvije godine. Stoga postoje značajne nezadovoljene potrebe bolesnika vezano uz liječenje kašlja. Oko izbora lijekova postoje mnoge kontroverze i nerijetko se griješi pri njihovom odabiru. Zbog specifičnosti simptoma kašlja te posebnosti dječje populacije Ekspertna skupina za kašalj Hrvatskog društva za pedijatrijsku pulmologiju i Hrvatskog društva za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Hrvatskoga liječničkog zbora izradila je smjernice za liječenje kašlja u djece. Ove smjernice imaju za cilj odgovoriti na glavna klinička pitanja koja se tiču empirijskog liječenja, praktičnih dijagnostičkih alata te dostupnih terapijskih opcija. Liječenje specifičnih stanja koja se manifestiraju i simptomom kašlja (primjerice astma ili refluks povezan s kašljem) nije obuhvaćeno ovim smjernicama. Smjernice nisu sufinancirane od strane farmaceutskih tvrtki, nego su izrađene u želji da se svim zainteresiranima i uključenima u liječenje djece omogući pregledni i smisleni pristup liječenju kašlja.

Descriptors
COUGH – diagnosis, etiology, therapy; CHRONIC DISEASE; CHILD; ALGORITHMS; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC

SUMMARY. Cough is the most common symptom that causes patients to seek medical help. There are numerous causes of cough, but in childhood ~90% are caused by acute respiratory infections. As acute cough is mostly caused by self-limiting and uncomplicated diseases, in general it does not require any medication. However, as cough may negatively affect the quality of life, parents usually demand some kind of treatment for their children. In some cases, acute cough can even have a life-threatening cause (foreign body aspiration). Therefore it is important to recognize the type and duration of cough, as well as detect potential alarming signs ("red flags"). There are very few medications approved by the Croatian Health Insurance Fund (HZZO), and there are almost none available for children under the age of 2. Consequently, there are unfulfilled needs for cough treatment. The choices for treatment are often controversial and mistakes in prescribing medications are frequent. Due to the specificity of the symptoms and particularities of the pediatric population the Expert group for cough of the Croatian Society for Pediatric Pulmonology and Croatian Society of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery of the Croatian Medical Association considered the need to create guidelines for the treatment of cough in children. These guidelines are meant to answer the most important clinical questions for empirical therapy, practical diagnostic tools, and available treatment options. The treatment of specific diseases that manifest additionally with coughing (for example asthma or gastroesophageal reflux disease with cough) is not covered by these guidelines. The guidelines are not funded by any pharmaceutical company and were made to allow a clear and systematic approach to cough management for all those involved in pediatric care.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Tomislav Baudoin, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-4124-6301,
Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, Zagreb, e-pošta: tomislav.baudoin@gmail.com

Primljeno 6. lipnja 2022., prihvaćeno 2. studenoga 2022.

Kašalj

Učinkoviti kašalj je neophodan za održavanje zdravoga dišnog sustava i predstavlja prirodni mehanizam za uklanjanje sekreta, čestica prašine i mikroorganizama iz dišnih putova. Kašalj sam po sebi ne mora značiti bolest i smatra se da zdrava školska djeca zakašlju u prosjeku čak 10 do 34 puta dnevno.[1] Ipak, kašalj je najčešći razlog odlaska liječniku, no ako nije praćen drugim simptomima ponekad mu se ne pridaje dovoljno pažnje.[2,3] Međutim, on je za bolesnika i obitelj uznemirujući simptom koji utječe na svakodnevne aktivnosti, raspoloženje, spavanje, školski uspjeh, uzrokuje izostanke s nastave i radnog mjesta te može ozbiljno narušiti kvalitetu života. Uzroci kašlja su brojni, najvećim dijelom potječu iz samoga dišnog sustava, ali mogu biti i druge etiologije, od kojih se neki uzroci jasno povezuju s kašljem, dok su neki još uvijek predmet rasprava. Uzroci kroničnog kašlja kod djece razlikuju se od onih kod odraslih pa je važno u dijagnostičkoj obradi i liječenju koristiti smjernice koje se odnose na kašalj kod djece. Prema nekim preporukama za djecu stariju od 15 godina i adolescente mogu se koristiti smjernice za odrasle bolesnike.[4] U čak 12 – 42% bolesnika kronični kašalj perzistira i ostaje bez identificiranog uzroka unatoč opsežnim dijagnostičkim postupcima.[4] Tada govorimo o idiopatskom, refrakternom ili neobjašnjivom kašlju. Kašalj ne mora uvijek biti povezan s nekom bolešću, već može biti klinički entitet s posebnom patofiziologijom. Refleks kašlja ima vlastite putove neuroregulacije pa tako neki autori predlažu naziv *sindrom hipersenzitivnog kašlja* (engl. *cough hypersensitivity syndrome*).[5] Osnovni mehanizam odgovoran za ovaj oblik kroničnog kašlja vjerojatno leži u neuropatološkim zbivanjima koja uključuju poremećenu regulaciju senzornog neurološkog puta i/ili centralne regulacije refleksa kašlja. I zaista, kliničke studije pokazuju dobar odgovor na lijekove s neuromodulacijskim djelovanjem.[6,7] Općenito možemo reći da kašalj koji utječe na obavljanje svakodnevnih aktivnosti, spavanje i uzimanje hrane te narušava kvalitetu života djeteta, osobito ako traje dulje od četiri, a svakako dulje od osam tjedana, treba smatrati simptomom koji zahtijeva traganje za uzrokom i liječenje.

Definicija

Kašalj kod djece može se klasificirati na više načina, najčešće prema etiologiji, trajanju, osobitostima (npr. suhi ili produktivan, promukli, isprekidan, u napadajima) i prema vjerojatnom poznatom uzroku (*specifični* – kašalj koji se povezuje s određenim poznatim uzrokom koji je najčešće, iako ne uvijek, plućne etiologije i *nespecifični*). Kod djece dobi do 14 godina kronični kašalj se definira kao svakodnevna prisutnost simptoma u neprekidnom trajanju četiri i više tjedana. Definicija se temelji na konsenzusu eksperata (Američkoga pulmološkog društva – ACCP, *American College of Chest Physicians* i Torakalnog društva Australije i Novog Zelanda – TSANZ, *Thoracic Society of Australia and New Zeeland*).[8,9,10] Prema preporuci Britanskoga torakalnog društva (BTS, *British Thoracic Society*) dijagnoza kroničnog kašlja kod djece postavlja se prema istim kriterijima kao i kod odraslih, odnosno ako simptom traje osam tjedana. U slučaju progresivnoga prolongiranog akutnog kašlja (koji traje dulje od tri tjedna) dijagnostička obrada može se započeti i ranije.[11] Kašalj trajanja između tri i osam tjedana nazivamo akutnim prolongiranim kašljem (ili subakutnim kašljem).

Osim prema trajanju, kašalj se može razlikovati i prema osobitostima. U većini slučajeva, dijagnoza će se moći postaviti na temelju detaljne anamneze, fizikalnog pregleda te nekoliko osnovnih jednostavnih i neinvazivnih dijagnostičkih postupaka. U anamnezi treba saznati što više podataka o kašlju. Osim trajanja, osobito su važne specifične osobitosti kašlja kao što su zvučnost, iskašljaj, prisutnost zaduhe, vrijeme javljanja, pokretači i provocirajući čimbenici, zatim prateći simptomi i stanja kao što su povišena tjelesna temperatura, srčana ili neurološka bolest, teškoće pri hranjenju, nenapredovanje, imunodeficijencija ili autoimunosna bolest, epidemiološki podatak o kontaktu s infektivnim patogenima, npr. tuberkulozom ili hripavcem te podatak o respiratornim bolestima i alergiji u obitelji. Pri fizikalnom pregledu važno je procijeniti djetetovo opće stanje, tjelesnu razvijenost i stanje uhranjenosti. Kod kroničnog kašlja indicirano je učiniti radiogram srca i pluća, testove plućne funkcije, alergološko testiranje i pregled uha, grla i nosa, dok analiza iskašljaja, ako ga je moguće dobiti, također može dati korisne podatke. Druga specifična dijagnostika ovisi o kliničkoj slici i sumnji na određeni uzrok kroničnog kašlja. Kronični kašalj koji se nakon provedene dijagnostičke obrade ne može povezati s određenim uzrokom smatra se nespecifičnim.

Učestalost kroničnog kašlja prema izvješćima u literaturi vrlo je varijabilna, a podatci ovise o brojnim čimbenicima koji su korišteni u pojedinom ispitivanju, uključujući definiciju trajanja, dob ispitanika, parametre za postavljanje dijagnoze i slično. Zbog svega navedenog, točnost i usporedba učestalosti između pojedinih populacijskih skupina je ograničena, a procjenjuje se da je učestalost kroničnog kašlja u općoj populaciji između 10 i 12%.[12,13,14] Podatci o učestalosti kroničnog kašlja kod djece su oskudni, a raspon se kreće od 10 do 22%.[14]

Fiziologija

Refleks kašlja neophodan je za održavanje dišnog sustava zdravim. Sam refleks može se jednostavno opi-

sati kao kompleksni refleksni luk koji čine aferentni, centralni i eferentni put. Aferentni put počinje od receptora za kašalj koji se, uz epitel gornjih i donjih dišnih putova, nalaze i u uhu, perikardu, srcu, jednjaku, dijafragmi i želucu. Receptori mogu biti brzo adaptirajući (reagiraju na mehaničke poticaje, duhanski dim, kisele i lužnate otopine, hipertonične i hipotonične otopine, plućnu kongestiju, hladnoću i vrućinu), sporo adaptirajući receptori, nociceptivna i C-vlakna. Nakon njihove iritacije dolazi do aktivacije ionskih kanala preko receptora TRPV1 i TRPA1 (engl. *transient receptor potential vaniloid 1* i *transient receptor potential ankyrin 1*) i prijenosa podražaja senzornim vlaknima do središnjeg živčanog sustava. Centralni put čini centar za kašalj (lat. *nucleus tractus solitarius*) u moždanom deblu, a eferentni put prenosi podražaj motoričkim vlaknima od centra do dišnih mišića, larinksa i mišića zdjelice. Kašalj ima tri jasno definirane faze: inspiracijsku, kompresivnu i ekspiracijsku ili ekspulzivnu. Zvuk „nakašljavanja" ili „čišćenja grla" po definiciji nije kašalj. Kašalj je jedinstveni simptom, jer postoji viša kortikalna kontrola ovoga visceralnog refleksa. Ta kontrola se manifestira mogućim voljnim potiskivanjem kašlja ili pak voljnim kašljanjem. Zbog toga placebo može imati značajan učinak na kašalj.[15,16] Kašalj mogu izazvati različiti čimbenici kao što su promjene u temperaturi udahnutog zraka, duboki udah, smijanje, uzimanje hrskave hrane, određeni mirisi pa čak i određeni položaji tijela. Smanjeni refleks kašlja postoji kod bolesnika s endotrahealnim tubusom i traheostomom kao i kod bolesnika s neuromuskularnim bolestima.[17,18] Kako dišni sustav tako i refleks kašlja sazrijevaju od rođenja i refleks je slab u prijevremeno rođene djece, a postaje prominentniji tijekom sazrijevanja. Refleks kašlja kod djece ovisi o promjeru dišnih putova i dobi. Međutim, vrijeme kada je refleks kašlja u potpunosti razvijen nije točno definirano.[19] Pojačani refleks kašlja često se viđa kod djece tijekom virusnih respiracijskih infekcija, što ima za posljedicu prolongirani kašalj koji traje i nakon izlječenja akutne infekcije.[20] S druge strane, oslabljeni refleks kašlja obično je povezan s neurorazvojnim i funkcijskim poremećajima i bolestima dišnog puta, prvenstveno larinksa i traheje. Poremećaji u funkciji respiratornih mišića, dijafragme i torakalnog zida, kao i bolesti traheje (traheomalacija, stenoza) smanjuju inspiratorni i ekspiratorni volumen i protok zraka. Kod ovih bolesnika posljedica smanjenoga fiziološkog refleksa kašlja ili sekundarna nemogućnost učinkovitog kašljanja vodi novim komplikacijama u dišnom sustavu, ponajprije ponavljajućim aspiracijskim pneumonijama.[21]

Najčešći uzroci kašlja

Etiologija kašlja primarno je vezana uz vrste kašlja, tj. akutni, subakutni ili kronični kašalj, specifični i nespecifični kašalj te produktivni i suhi kašalj. Akutni kašalj u djece najčešće se javlja kao simptom u sklopu virusnih infekcija gornjih dišnih putova. Međutim, akutni kašalj može biti i znak ozbiljne osnovne ili po život opasne bolesti, poput aspiracije stranog tijela, upale pluća, srčane dekompenzacije ili medijastinalne novotvorine. Najčešći uzrok subakutnog kašlja jest virusna infekcija (tzv. postinfektivni kašalj) i on obično prolazi spontano. Ako se kašalj javio u inače zdravog djeteta te ako je kašalj suh, tj. nespecifičan, obično u podlozi kašlja nije ozbiljna bolest. Ako u anamnestičkim podatcima ili u fizikalnom statusu postoje posebni pokazatelji sugestivni na aspiraciju stranog tijela, kroničnu bolest pluća (npr. cistična fibroza, astma) ili ako je kašalj progresivan, nužno je uputiti bolesnika na hitnu dijagnostičku obradu, da bi se otkrio uzrok te provelo odgovarajuće liječenje.[22]

Glede trajanja kašalj se može podijeli na:

- akutni kašalj (koji traje manje od tri tjedna),
- subakutni (traje tri do osam tjedana), i
- kronični (traje više od osam tjedana), a kod djece mlađe od 16 godina onaj koji traje dulje od četiri tjedna.

Akutni kašalj obično uzrokuju samoograničavajuće virusne respiratorne infekcije. Međutim, treba pokušati isključiti i ozbiljne uzroke, posebno ako je kašalj progresivan.

Subakutni kašalj uglavnom je povezan s akutnim virusnim infekcijama (postinfektivni kašalj) i jenjava bez specifičnog liječenja.

Kronični kašalj dijeli se na specifični i nespecifični. Specifični kašalj je karakteriziran simptomima i znakovima koji upućuju na određenu temeljnu dijagnozu.

Kronični kašalj u djece razlikuje se od kroničnog kašlja odraslih u pogledu uobičajene etiologije i pristupa dijagnostici.[23,24] Sve češće se kronični kašalj u djece definira kao kašalj koji traje dulje od četiri tjedna. Bez obzira na dob, djecu s kroničnim kašljem treba pažljivo pregledati i uputiti na dodatnu dijagnostičku obradu koristeći protokole primjerene dobi. Tijekom djetinjstva respiratorni trakt i živčani sustav prolaze kroz niz anatomskih i fizioloških procesa sazrijevanja koji utječu na refleks kašlja. Imunosni odgovor također se tijekom odrastanja djeteta mijenja u skladu s razvojnim i memorijskim procesima. Stoga su uzroci kroničnog kašlja u djece različiti ovisno o dobi djeteta te smo ih razvrstali na bolesti u sklopu kojih se najčešće javlja kašalj u dojenčeta, djece predškolske dobi i djece školske dobi (tablica 1).

Među najčešćim uzrocima kroničnog kašlja u djece predškolske dobi jest postinfekcijski kašalj sa spontanim prestankom (prirodna rezolucija), astma i protrahirani bakterijski bronhitis (PBB).[25,26] PBB nije novi entitet, a radna skupina Europskoga respiratornog društva (engl. *ERS – Europaen Respiratory Society*) de-

Tablica 1. Najčešći uzroci kroničnog kašlja ovisno o dobi djeteta
Table 1 Most common causes of chronic cough by age groups

< godinu dana / <1 year	1 – 6 godina / 1–6 years	> 6 godina / > 6 years
– gastroezofagealni refluks / Gatroesophageal reflux – anatomske anomalije (dvostruki aortni luk, bronhogene ciste, traheoezofagealna fistula) / Anatomical anomalies (double aortic arch, bronchogenous cysts, tracheoesophageal fistula) – kongenitalna srčana bolest / Congenital heart diseases – neonatalna infekcija / Neonatal infections – cistična fibroza / Cystic fibrosis – pasivno pušenje i izloženost onečišćenjima / Passive smoking and exposure to polutants – imunodeficijencije / Immunodeficiencies	– respiratorne infekcije –postinfekcijski kašalj / Respiratory infections –postinfective cough – protrahirani bakterijski bronhitis / Protracted bacterial bronchitis – astma / Asthma – aspiracija stranog tijela / Foreign body aspiration – anatomske anomalije (npr. traheobronhomalacija, bronhogena cista, sekvestracija pluća) / Anatomical anomalies (tracheobronchomalacia, bronchogenous cysts, sequestration of the lungs) – imunodeficijencije / Immunodeficiencies – bronhiektazije / Bronchiectases – pasivno pušenje / Passive smoking	– astma / Asthma – sindrom kašlja gornjih dišnih putova ili postnazalni „drip“ sindrom / Postnasal drip syndrome – psihogeni kašalj / Psychogenic cough – gastroezofagealni refluks / Gastroesophageal reflux – bronhiektazije / Bronchiectases – anatomske anomalije (bronhogena cista, sekvestracija pluća) / Anatomical anomalies (bronchogenous cysts, sequestration of the lungs) – tumori / Tumours

finirala je uvjete za postavljanje dijagnoze PBB – ako su ispunjena sva tri sljedeća kriterija: (1) prisutnost kontinuiranoga kroničnog kašlja (traje > 4 tjedna), koji je vlažan ili produktivan; (2) odsutnost simptoma ili znakova koji ukazuju na druge specifične uzroke kašlja (tj. specifičnih pokazivača kašlja); (3) kašalj je prestao nakon 2–4-tjednog liječenja odgovarajućim oralnim antibiotikom. PBB može prethoditi nastanku bronhiektazija.

Najčešće bolesti povezane s kroničnim produktivnim kašljem:

- cistična fibroza,
- imunodeficijencije,
- sindrom nepokretnih cilija,
- protrahirani bakterijski bronhitis,
- ponavljajuće aspiracije (rascjep larinksa, traheoezofagealna fistula, neuromišićne bolesti, razvojni neurološki poremećaji, gastroezofagealni refluks, hijatalna hernija),
- neprepoznato strano tijelo u dišnim putovima,
- tuberkuloza pluća,
- anatomske anomalije (npr. bronhomalacija, kongenitalne malformacije pluća),
- intersticijske bolesti pluća.

Predloženi postupnik pristupa kašlju u dječjoj dobi prikazan je na slici 1.

Komorbiditeti

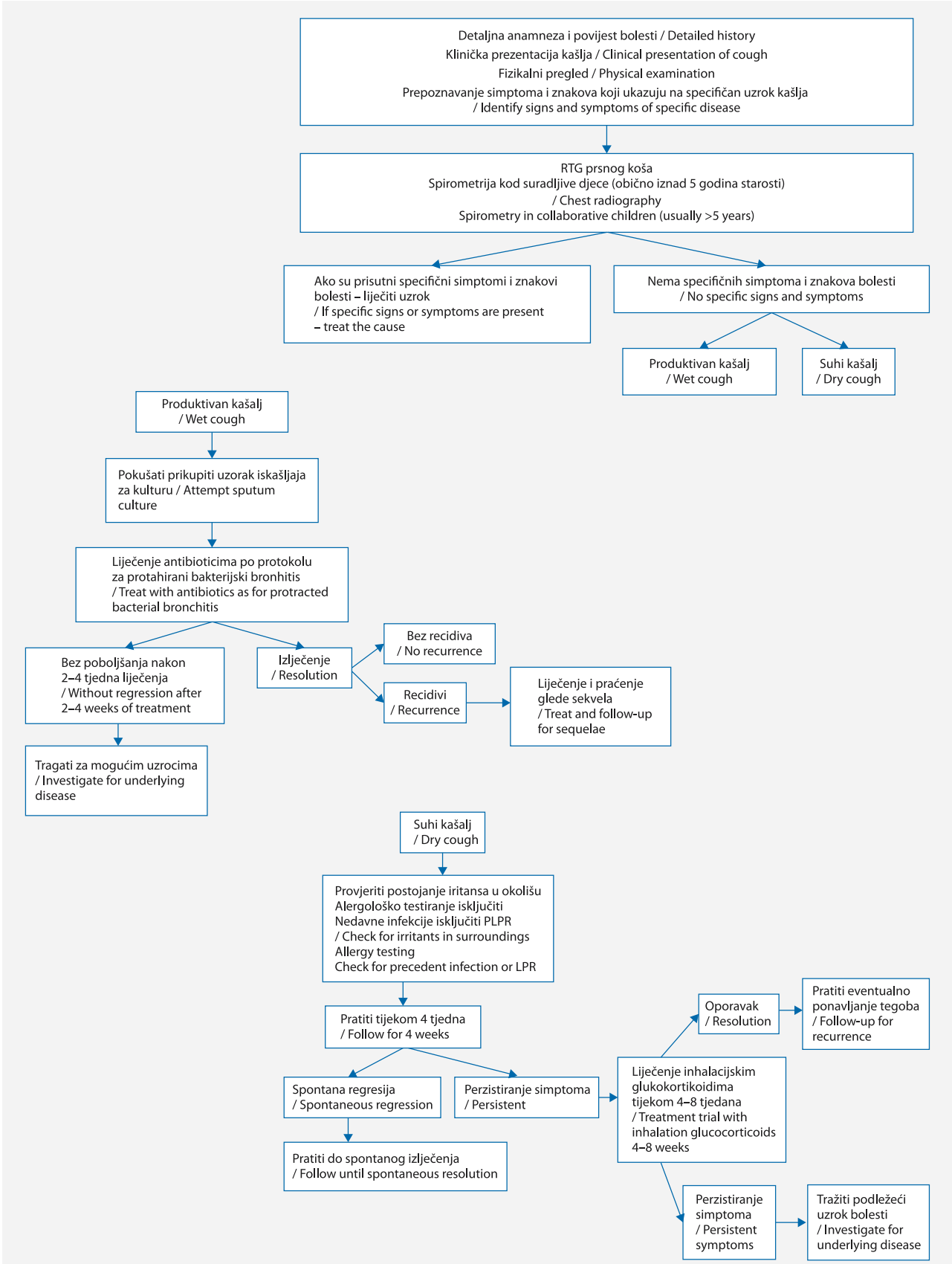
Komorbiditeti su jedno ili više dodatnih stanja koja se pojavljuju istovremeno uz primarnu bolest, a najčešće negativno utječu na simptome, liječenje te ishod primarne bolesti (u ovom slučaju kroničnog kašlja). Potrebno je napomenuti kako je sam kašalj simptom, a ne bolest, te se komorbiditetom smatraju bolesti koje nisu primarni uzrok kašlja već ga one potiču, održavaju ili nekim drugim mehanizmom utječu na njegovo pogoršanje. Kod kroničnog kašlja komorbitideti i osnovna bolest se isprepliću tako da je potrebna detaljna dijagnostička obrada kako bi se utvrdilo što je uzrokom samoga kašlja i razgraničilo primarni uzrok od komorbiditeta.[3,27] Zbog toga je izrazito važno liječiti istodobno i osnovnu bolest kao i pridružene bolesti.[28] Prema lokalitetu možemo ih podijeliti na one koji se nalaze u dišnom sustavu, mjestu koje se nalazi u neposrednoj blizini izvan dišnog sustava ili ima izravni učinak na dišni sustav.

Ekstrapulmonalni komorbiditeti mogu biti strana tijela u traheji ili u bronhima, VCL (engl. *vocal cord dysfunction*), vaskularni prsten, laringotraheomalacija, stenoza traheje ili bronha, povećani limfni čvorovi ili tumorska masa (timom, limfom).

Kada govorimo o opstrukcijama vezanim uz dišne putove pogoršanje kašlja može biti uzrokovano virusnim bronhiolitisom ili obliterativnim bronhiolitisom, bakterijskim bronhitisom, cističnom fibrozom, bronhopulmonalnom displazijom koju često nalazimo kod prijevremeno rođene novorođenčadi koja su bila na mehaničkoj ventilaciji. Bolesti srca koje su povezane s nepravilnim srčanim ritmom mogu pogoršavati kronični kašalj kao i edem pluća kao posljedicu povećane plućne hipertenzije.

Također, kada govorimo o izvanplućnim uzrocima, tada mogu pogoršanje kroničnog kašlja uzrokovati alergijski rinitis i sinusitis, hipertrofija adenoida te sindrom opstruktivne apneje u snu (engl. *obstructive sleep apnea syndrome* – OSAS). Važan entitet često je gastroezofagealni refluks koji može imati utjecaj i na gornje i na donje dišne putove.

Razni lijekovi, kao što su primjerice ACE inhibitori i beta-blokatori koji se često koriste za liječenje arterijske hipertenzije te inhibitori protonske pumpe koji se koriste za liječenje gastroezofagealnog refluksa, također mogu izazivati nadražaj kašlja zbog čega se pogoršavaju i produljuju tegobe, ali i nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID).



Slika 1. Postupnik pristupa kašlju u dječjoj dobi

Figure 1. Algorithm of management of chronic cough in children

Poznato je da bolesti uha mogu uzrokovati kašalj zbog stimulacije aurikularnog snopa vagalnog živca koji uzrokuje oto-respiratorni refleks (Arnoldov refleks).

Kronične upale pluća kao posljedicu mogu imati atelektaze, opstrukcije sluzi te plastični bronhitis. Česti uzroci su patogeni koji uključuju tuberkulozu, netuberkulozne mikobakterije, mikoplazme, gljivice te klamidija. Infekcije uzrokovane uzročnicima kao što su *pertussis*, *parapertussis* ili neki drugi virusni uzročnici mogu biti uzrok prolongiranog kašlja, što naposljetku može uvelike otežati liječenje osnovne bolesti kao što je astma.[29,30]

Materijal i metode

Stručnjak za metodologiju koordinirao je cijeli proces provođenja izrade smjernica u smislu sustavnog pretraživanja literature, generiranja preporuka uz pridržavanje pravila metodološke robusnosti, a u skladu s pristupom ocjenjivanju, razvoju i evaluaciji odgovarajućih preporuka (GRADE).[31] Svi članovi povjerenstva za izradu smjernica sudjelovali su u pretraživanju literature, identificiranju podataka, sintezi dokaza i formuliranju preporuka. Svi su članovi otkrili sve potencijalne sukobe interesa.

Formuliranje pitanja

Članove povjerenstva činili su kliničari različitih specijalnosti (alergologija, pulmologija, pedijatrija i otorinolaringologija) te razine specijalnosti (uži specijalisti, specijalisti i specijalizanti) koji su sudjelovali u raspravama i postigli konsenzus za formuliranje ključnih kliničkih pitanja koja su uključena u smjernice.

Pretraživanje literature

U bazama podataka MEDLINE, *Embase*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Scopus* te *Web of Science* traženi su relevantni članci od početka 2016. godine te su provedena ručna pretraživanja u skladu s popisom relevantnih referencija izlučenih članaka na engleskom jeziku. Relevantnost pronađenih publikacija potvrdila su najmanje dva neovisna recenzenta prema smjernicama *Preferred Reporting Items* za sustavne preglede i metaanalize (PRISMA). Nesuglasice su rješavane raspravom i konsenzusom unutar povjerenstva.

Sinteza, ocjenjivanje kvalitete dokaza i snage preporuka

Podatci o osnovnim karakteristikama i ključnim ishodima svakog pitanja PICO izdvojeni su za analizu. Kvaliteta dokaza ocjenjivana je prema ishodima (učinkovitost i sigurnost sredstava za liječenje, te dijagnostička točnost i sigurnost dijagnostičkih testova) za svako pitanje prema pristupu GRADE.[31] Dokazi potkrijepljeni randomiziranim kontroliranim studijama (RCT) smatrani su visokokvalitetnim, dok su dokazi iz opservacijskih studija imali status niske kvalitete. Pet je čimbenika razmatrano za smanjenje ocjene studije (rizik od pristranosti, nedosljednost, neizravnost, nepreciznost i pristranost objave), a tri čimbenika za povećanje ocjene (značajni veliki učinci, učinak doza – odgovor te uvjerljivi ostali zbunjujući čimbenici). Članovi povjerenstva su na temelju ravnoteže koristi i neželjenih posljedica intervencije (ili dijagnostičkog testa), kvalitete dokaza, vrijednosti i preferencija pacijenata te izvedivosti i dosadašnjega kliničkog iskustva odredili snagu preporuka.[32] Pojašnjenja oznaka preporuka prikazana su u tablici 2.

Lijekovi za liječenje kašlja

Liječenje kašlja ovisi o više različitih čimbenika. Primarno treba odrediti radi li se o akutnom ili kroničnom kašlju te odrediti uzrok kašlja kako bi se moglo uvesti ciljano liječenje. Osim navedenog, na liječenje utječe i dob djeteta, s jedne strane zbog različitih uzroka ovisnih o dobi, ali i zbog ograničenja od strane proizvođača lijekova (ovisno o tome za koju je populaciju lijek registriran). Stoga kliničar prije odluke o uvođenju terapije mora procijeniti sve navedene čimbenike.

Liječenje akutnog kašlja

Akutni kašalj (za definicije vidjeti poglavlja: „Uvod“ i „Najčešći uzroci“) u odnosu na kronični ograničenog je vremenskog trajanja i obično jasnog početka pa ga je lakše procijeniti, a obično i liječiti. Najčešće su kod djece u pitanju infekcije dišnih putova pa se shodno tomu liječenje svodi na kombinaciju simptomatskih mjera i po potrebi antimikrobne terapije. Uglavnom ne zahtijevaju kompleksnu dijagnostičku obradu (osim u slučaju specifičnih znakova ili znakova hitnosti – vidi „Znakovi upozorenja“). Liječenje obično traje kratko (od nekoliko dana do tri tjedna) te se po prestanku tegoba terapija prekida. Valja napomenuti da se kod predškolske djece koja pohađaju kolektiv preporučuje boravak izvan kolektiva još neko vrijeme nakon preboljele akutne infekcije. Djeca ove dobi osobito su sklona pobolijevanju od novih infekcija pa se zbog toga može steći dojam kroniciteta kašlja, dok se zapravo radi o ponavljanom akutnom kašlju. Preporuke za druge specifične uzroke akutnog kašlja mogu se pronaći u poglavljima: „Ključna pitanja i odgovori“ i „Znakovi upozorenja“.

Liječenje kroničnog kašlja

Liječenje kroničnog kašlja, za razliku od akutnog, prije uvođenja terapije zahtijeva određeni dijagnostički pristup kao osnovu otkrivanja primarnog uzroka kašlja. Ako se otkrije uzrok kašlja, odnosno ako se radi o specifičnom uzroku kašlja, liječenje se provodi ciljano. Potrebno je napomenuti da u nekim slučajevima nije dovoljno liječiti samo primarni uzrok kašlja, već i

Tablica 2. – Table 2. Ključna pitanja i razine preporuka / Key questions and levels of recommendation

RB	Ključna pitanja / Key questions	Razina preporuke / Level of recommendation
1.	Koliko često je potrebno kontrolirati bolesnika kod nerazjašnjenog uzroka kašlja? / How often should a patient with an undetected cause of cough be followed?	1B
2.	Koliko dugo se može tolerirati kašalj, ako nema promjene u intenzitetu, kod bolesnika koji je dobroga općeg stanja? / How long can cough be tolerated if there is no change in intensity and the patient is of a good general condition?	1B
3.	Kako pristupiti racionalnoj dijagnostici (što je dostupno i od čega početi)? / What is a rational diagnostic approach (what is available and what to start with)?	1B
4.	Je li potrebna dijagnostika ako je empirijska terapija učinkovita? / Is a diagnostic evaluation necessary if the empirical therapy is effective?	1B
5.	Je li potrebna obrada kod recidivirajućih epizoda kašlja, ako pacijenti dobro odgovaraju na simptomatsku terapiju? / Is an evaluation of recurrent episodes of cough necessary if a symptomatic therapy is effective?	1B
6.	Kada je uputno dati simptomatski lijek za kašalj? / When is a symptomatic therapy for cough recommended?	1B
7.	Treba li za akutni kašalj davati ikakvu terapiju i ako treba, koju? / Is there a need for treatment of acute cough? If yes, what kind of therapy should be given?	2B
8.	Kada preporučiti pregled liječnika specijalista ako nema poboljšanja na empirijsku terapiju? / When to recommend a visit to a specialist if there is no improvement with empirical therapy?	1B
9.	Kada ima smisla djeci davati antitusike? / When to give children antitussive medication?	2C
10.	Antitusici centralnog ili perifernog djelovanja kod djece? / Use of central or peripheral antitussives for children?	2A / 2B
11.	Antitusici ili protusici za liječenje kroničnog kašlja? / Antitussive or protussive medication for treatment od chronic cough?	2B
12.	Sintetski ili biljni lijekovi? / Synthetic or herbal medicines?	1A
13.	Med? / Honey?	1B
14.	Kakva je učinkovitost/neškodljivost biljnih lijekova u simptomatskoj terapiji kašlja? / What is the effectiveness of herbal medicines in cough therapy?	1A
15.	Ima li kod kroničnog kašlja u djece smisla dati empirijsku terapiju za alergije (antihistaminici, antagonisti leukotrienskih receptora)? / Is it possible to treat chronic cough with medications intended for the treatment of allergic diseases (antihistamines, leukotrien receptor antagonists)?	2B
16.	Kako započeti liječenje kroničnoga produktivnog kašlja (sumnja na protrahirani bakterijski bronhitis)? / How to treat chronic wet cough (suspicion of PBB)?	1A
17.	Je li potrebno liječenje postinfektivnog kašlja kod djece (kronični kašalj nakon preboljele virusne respiratorne infekcije)? / Is there a need for treatment of postinfective cough (chronic cough after the resolution of an acute viral infection)?	2B
18.	Ima li kod kroničnog kašlja u djece smisla empirijska terapija alergije (tj. alergijskog rinitisa)? Ima li smisla davanje nazalnih glukokortikoida i/ili antihistaminika? / Is there a use of empirical therapy of allergic diseases in chronic cough (allergic rhinitis)? Do nasal glucocorticoids and antihistamines have a use?	2B
19.	Ima li kod kroničnog kašlja u djece smisla empirijska terapija laringofaringealnog refluksa? / Is empirical therapy of laryngopharyngeal reflux in chronic cough useful?	2B
20.	Kada je kod kašlja u djece indicirana endoskopija nazofarinksa od strane ORL specijalista? Kada je indicirana adenoidektomija? / When is nasopharyngeal endoscopy indicated in children with cough? When is adenectomy an option?	1B / 1A
21.	Kada je kod kašlja u djece indicirana bronhoskopija? / When is bronchoscopy indicated?	1A
22.	Može li se liječenjem posljedica nekog stanja (koje dovodi do kašlja) izliječiti uzrok? / Is it possible to treat a disease (causing caugh) by treating the consequential symptoms?	2C
23.	Kako procijeniti parcijalno poboljšanje (npr. protuupalnim lijekovima) na simptomatologiju kašlja u odnosu na etiološko liječenje? / How to evaluate a partial improvement (e.g. with anti-inflammatory drugs) in symptomatology in contrast to the treatment of the cause (etiology)?	2C
24.	Mogu li se primjenjivati lijekovi za ublažavanje kašlja za djecu mlađu od dvije godine? / Can cough relieving medicines be given to children younger than 2 years?	2C

1 – preporuka visoke razine / strong recommendation; 2 – preporuka niske razine / weak recommendation
A – visoka razina dokaza (studije razine I) / high-quality evidence (level I studies); B – srednja razina dokaza (studije razine II i III) / moderate-quality evidence (level II and III studies); C – niska razina dokaza (studije razine IV i V) / low-quality evidence (level IV i V studies)

komorbiditete (vidjeti poglavlje „Komorbiditeti“). Ako se niti nakon anamneze, kliničkog pregleda te dijagnostičke obrade ne nađe konkretan uzrok, radi se o nespecifičnom kašlju.

Na razini primarne zdravstvene zaštite, ako nema specifičnih znakova kašlja ili jasnih anamnestičkih podataka koji bi ukazivali na etiologiju (primjerice sezonska pojavnost kašlja kod atopičara), terapija se primarno svodi na simptomatsku i empirijsku. To je posljedica uglavnom nedostatnih mogućnosti detaljnije dijagnostike, ali i činjenice da većina slučajeva kašlja koje roditelji smatraju dugotrajnim zapravo spadaju u skupinu subakutnih, obično postinfektivnih.

Simptomatski lijekovi

Kada govorimo o simptomatskim lijekovima, primarno mislimo na bezreceptne lijekove, kao što su antitusici, ekspektoransi i sekretolitici/mukolitici. Međutim, simptomatska terapija podrazumijeva i sve one lijekove i postupke koji ne liječe primarni uzrok kašlja već ublažavaju simptome, dok sam uzrok može ostati nepoznat, a tegobe spontano prestati. Centralne antitusike trebalo bi izbjegavati kod kroničnog kašlja, kako zbog njihove ograničene djelotvornosti, tako i zbog mogućih ozbiljnih štetnih učinaka.[33,34] Oni i dalje ostaju lijekovi koji se iznimno mogu primijeniti za ublažavanje akutnog i subakutnog kašlja u tijeku respiratornih infekcija kod kojih je intenzitet kašlja nesrazmjeran potrebama, odnosno kada kašalj narušava kvalitetu života, ometa san i uzimanje obroka (npr. sindrom *pertussisa*, pneumotoraks), uz napomenu da većina europskih i američkih društava preporučuje njihovu primjenu ograničiti na djecu stariju od 12 godina. Ekspektoransi, mukolitici i sekretolitici su lijekovi koji olakšavaju iskašljavanje sekreta uglavnom promjenom fizikalno-kemijskih svojstava sluzi, čime sekret postaje rjeđi i lakše se evakuira. Nisu kontraindicirani kod kroničnog kašlja, međutim kao i drugi simptomatski lijekovi ne rješavaju etiologiju kašlja, a uz to neki mogu izazvati i značajne nuspojave.[35]

Postoje i drugi simptomatski lijekovi, uglavnom na bazi biljnih ekstrakata kojima se postiže ublažavanje kašlja njihovim lokalnim učinkom na nadraženu sluznicu gornjih dišnih putova. Osim alergijske reakcije na njihove sastojke, za njihovu primjenu ne postoje druge kontraindikacije te su sigurni za primjenu već od rane dječje dobi (većinom od druge godine života).

Valja naglasiti da su regulatorne agencije zadnjih godina ograničile uporabu lijekova za kašalj ispod dvije godine primarno zbog nedostatka kvalitetnih kliničkih studija, usprkos tomu što za određene lijekove postoje historijski podatci opservacijskih studija o učinkovitosti i sigurnosti. Kako postoje stanja u kojima je propisivanje terapije nužno (kašalj koji utječe na obavljanje svakodnevnih aktivnosti, spavanje i uzimanje hrane te narušava kvalitetu života djeteta) i u toj dobnoj skupini (ispod dvije godine) uz odgovarajuće opće mjere za smanjenje kašlja (hidracija, mjere mehaničke evakuacije sekreta) pedijatar treba procijeniti propisivanje odgovarajuće terapije temeljem omjera štete i koristi za dijete.

Empirijska i ciljana terapija

U slučaju nedostupnih dijagnostičkih mogućnosti (primjerice u ambulantama primarne zdravstvene zaštite), ako anamnestički podatci i klinički pregled ukazuju na neki određeni specifični uzrok, terapija se može uvesti empirijski. To, međutim, zahtijeva iskustvo i dobru procjenu te poznavanje epidemiologije i učestalosti pojave određenih bolesti u dječjoj populaciji.

Često se u praksi susreće pretjerano propisivanje antibiotika kod protrahiranog ili kroničnog kašlja, što osim pogodovanja razvoju rezistencije raznih mikroorganizama može dovesti i do nuspojava (npr. klostridijskih gastroenteritisa).[36] Stoga u svim dvojbenim situacijama prije uvođenja antimikrobne terapije treba procijeniti radi li se zaista o bakterijskom infektivnom uzroku. Kronične infekcije češće su kod djece s kroničnim bolestima pluća, bilo da su stečene (bronhopulmonalna displazija) ili urođene (cistična fibroza). Prije uvođenja empirijske antibiotske terapije potrebno je poznavati i lokalnu rezistenciju najčešćih mikroorganizama kako bi se u slučaju potrebe propisala odgovarajuća antimikrobna terapija, kao primjerice kod sumnje na kronični bakterijski bronhitis.[28]

Empirijski se često uvode i inhalacijski kortikosteroidi. S obzirom na porast učestalosti astme i alergijskih bolesti u zadnjih nekoliko desetljeća[28], u porastu su i neki oblici astme koji se očituju isključivo kašljem (engl. *cough variant asthma*). U takvim situacijama primjena inhalacijskih glukokortikoida uz bronhodilatatore po potrebi bit će terapija izbora. Ipak, i kod uvođenja navedenih lijekova preporučuje se bolesnika uputiti specijalistu radi procjene i daljnjeg praćenja, jer se u praksi primjećuje učestalija primjena inhalacijskih kortikosteroida samoinicijativno od strane roditelja.

Antihistaminici mogu biti korisni u liječenju kašlja koji je posljedica alergijske upale nosne sluznice. Međutim, ponekad se djeci preporučuju antihistaminici, ali ne zbog sumnje na alergijsku etiologiju tegoba, već zbog blagoga sedirajućeg učinka nekih antihistaminika. U potonjem slučaju bolje je učiniti obradu prije propisivanja ovih lijekova, kako ne bi došlo do prikrivanja kašlja koji ukazuje na neku drugu, moguće i ozbiljniju bolest.

Nadalje, kod jasnih znakova refluksne bolesti (GERB /PLPR), ako postoje žgaravica ili drugi dispeptični simptomi, ponekad se empirijski uvode inhibitori protonske pumpe (IPP). Opet, u slučaju dvojbe ili nedovoljno dokaza da se zaista radi o refluksu kiselog sadržaja iz želuca, te potrebi za davanjem IPP-a dulje od četiri do osam tjedna, potrebna je evaluacija specijalista.[37]

Tablica 3. Indikacije i učinkovitost lijekova za kronični kašalj prema skupinama
Table 3 Indications and effectiveness of medication types for chronic cough in children

Tip lijeka / Type of medication	Indikacija / Indication	Učinkovitost / Effectiveness
biljni preparati / Herbal medicines	akutni kašalj / Acute cough	DA – umjerena učinkovitost / YES – moderate
med / Honey	akutni kašalj* / Acute cough*	DA – umjerena učinkovitost / YES – moderate
protusici / Protussives	produktivni kašalj / Productive cough	NE** / NO**
ekspektoransi / Expectorants	produktivni kašalj / Productive cough	NE / NO
dekongestivi / Decongestants	edem sluznice nosa / Nasal mucosa edema	NE / NO
centralni antitusici (npr. kodein) / Central antitussives (codein)	**KONTRAINDICIRANI / CONTRAINDICATED**	NE / NO
periferni antitusici / Peripheral antitussives	intenzivni suhi kašalj*** / Strong dry cough***	samo stariji od 12 godina / Only children >12 years
inhalacijski glukokortikoidi / Inhalational glucocorticoids	astma / Asthma	DA – prema indikaciji / YES – when indicated
intranazalni glukokortikoidi / Intranasal glucocorticoids	alergijski rinitis / Allergic rhinitis	DA – prema indikaciji / YES – when indicated
agonisti beta-2 receptora / Beta-2 receptor agonists	astma / Asthma	DA – prema indikaciji / YES – when indicated
leukotrienski antagonisti / Leukotrien antagonists	astma / Asthma	DA – prema indikaciji / YES – when indicated
antihistaminici / Antihistamines	alergijski rinokonjunktivitis / Allergic rhinoconjunctivitis	DA – umjerena, prema indikaciji / YES – moderate, when indicated
inhibitori protonske pumpe / Proton pump inhibitors	pretežno kiseli GER / Predominantly acid reflux	DA – prema indikaciji / YES – when indicated
alginati / Alginates	GER / Gastroesophageal reflux	DA – prema indikaciji / YES – when indicated
antibiotici / Antibiotics	pneumonija/PBB / Pneumonia/PBB	DA – prema indikaciji / YES – when indicated
lokalni anestetici / Local anesthetics	**KONTRAINDICIRANI / CONTRAINDICATED**	NE / NO

* OSIM kod alergije na pelud i PLPR te djece mlađe od 12 mjeseci / EXCEPT in children younger than 12 months, those with pollen allergies or laryngopharyngeal reflux
** OSIM u specifičnim stanjima (npr. cistična fibroza) / EXCEPT in specific conditions (cystic fibrosis)
*** SAMO u specifičnim stanjima (npr. pneumotoraks) / ONLY in specific conditions (pneumothorax)

KLJUČNA PITANJA I ODGOVORI

1. Koliko često je potrebno kontrolirati bolesnika kod nerazjašnjenog uzroka kašlja?

Prvu kontrolu i obradu kod nespecifičnog kašlja kod djece treba učiniti nakon četiri tjedna trajanja simptoma, potom pratiti uz empirijsku ili ciljanu terapiju svaka dva do četiri tjedna. **(Razina preporuke 1B)** [38,39,40]

Ako se radi o suhom kašlju koji traje dulje od četiri tjedna, a nakon što primarnom evaluacijom (detaljna anamneza, fizikalni pregled, spirometrija, SE, KKS, imunoglobulini, RTG pluća, alergološko testiranje, ORL pregled) nije pronađen specifični uzrok kašlja, može se reći da se radi o kroničnom nespecifičnom kašlju.[28] Takav kašalj obično postupno regredira, no djecu bi trebalo periodički kontrolirati kako bi se na vrijeme uočili znakovi koji bi eventualno upućivali na razvoj specifičnog kašlja. U tom slučaju dijete bi trebalo uputiti na daljnju obradu pulmologu.

Prva kontrola bi trebala biti nakon dva do četiri tjedna radi reevaluacije (anamneza, detaljan fizikalni pregled kojim se traži razvoj specifičnih simptoma te spirometrija).

Ako je došlo do promjene osobine kašlja u mokri/produktivan ili do razvoja nekih novih simptoma koji bi upućivali na razvoj specifičnog kašlja, potrebno je dijete uputiti pulmologu. Ako je kašalj i dalje suh i nepromijenjen s urednim nalazom spirometrije, provodi se opservacija tijekom dva do četiri tjedna (engl. *watch and wait*) jer kroz to vrijeme najčešće regredira virusni postinfektivni kašalj ili se uvodi terapija za astmu odnosno za GERB/PLPR, jer su to najčešći neprepoznati uzroci kroničnog kašlja.

Nakon dva do četiri tjedna opservacije, odnosno liječenja, provodi se ponovo reevaluacija te ukoliko nije došlo do poboljšanja potrebno je uputiti dijete pulmologu. Ako je došlo do poboljšanja liječenje se

prekida, a slijedeća kontrola planira za dva do četiri tjedna. Ako u tom razdoblju dođe do relapsa kašlja, liječenje se ponovno uvodi.

2. Koliko dugo se može tolerirati kašalj, ako nema promjene u intenzitetu, kod bolesnika koji je dobroga općeg stanja?

Ako je dijete dobroga općeg stanja, kašalj kojemu se intenzitet ne mijenja može se tolerirati do četiri tjedna, nakon čega je potrebno provesti evaluaciju i daljnju dijagnostiku kako je objašnjeno u pitanju broj 1. **(Razina preporuke 1B)**[28,40]

3. Kako pristupiti racionalnoj dijagnostici (što je dostupno i od čega početi)?

Racionalna dijagnostika podrazumijeva prethodnu detaljnu procjenu općeg stanja, znakova upozorenja i popratnih simptoma u bolesnika. Za detalje vidjeti postupnik (slika 1). **(Razina preporuke 1B)**

Osnovno je razlučiti je li dijete koje kašlje životno ugroženo te je li mu potreban intenzivan nadzor i liječenje u stacionarnoj ustanovi (npr. sumnja na aspiraciju stranog tijela, zbog čega je potrebno dijete hitno uputiti u odgovarajuću ustanovu gdje se može učiniti endoskopija i po potrebi ekstrakcija stranog tijela iz dišnog puta).

Zatim detaljnom anamnezom saznajemo postoje li čimbenici rizika iz perinatalnog razdoblja, obiteljsko opterećenje određenim bolestima, dob pojave kašlja, postojanje pridruženih simptoma, okolnosti pod kojima se kašalj javlja, lijekove koje dijete uzima te navike i socijalne prilike u kojima obitelj živi.[28,41]

Nakon anamneze slijedi fizikalni pregled s posebnim osvrtom na status pluća i srca. Izuzetno je važno obratiti pažnju na disanje (postoje li znakovi respiratornog distresa – korištenje pomoćnih mišića za disanje, stenjanje, klimanje glavicom u ritmu disanja kod dojenčeta, širenje nosnih krila, disanje trbuhom), diše li dijete na usta, ima li nazalni ili isprekidani govor, zauzima li određeni položaj tijela kako bi lakše disalo. Nakon inspekcije i perkusije prsnog koša slijedi auskultacija srca i pluća.

Slijedeći korak je laboratorijsko određivanje parametara upale te RTG prsnog koša. Ambulantno se opstrukcijski poremećaj ventilacije može utvrditi mjeračem vršnog protoka zraka (PEF – engl. *peak expiratory flow*) kod djece koja ga znaju i mogu koristiti. Djeca starija od pet godina mogu se uputiti na spirometriju. Za djecu mlađu od pet godina pogodna je metoda impulsne oscilometrije jer zahtijeva minimalnu suradnju.[42]

Ako nakon navedene dijagnostičke obrade nije otkriven uzrok kašlja, može se učiniti otorinolaringološki pregled (endoskopija nosa, nazofarinksa i/ili larinksa), alergološko testiranje, mjerenje koncentracije imunoglobulina u krvi, 24-satni pH-monitoring jednjaka s impedancijom, ultrazvuk ili RTG sinusa (kod školske djece i starije) i testiranje na tuberkulozu u područjima s visokom pojavnošću te bolesti.[43] Ponekad je, radi isključenja psihogenog kašlja, potrebno bolesnika uputiti na pregled i mišljenje psihologu.

4. Je li potrebna dijagnostika ako je empirijska terapija učinkovita?

Dijagnostika kod kašlja je potrebna ako se radi o kroničnom ili recidivirajućem kašlju koji ne reagira na empirijsku terapiju. **(Razina preporuke 1B)**

Ako se empirijska terapija pokaže učinkovitom, nije potrebna dodatna dijagnostika, osim u slučaju postojanja znakova i simptoma koji ukazuju na određenu, najčešće kroničnu bolest (npr. astma).[28] Tada je bolesnika potrebno uputiti specijalistu koji će procijeniti potrebu za dijagnostičkom obradom.

5. Je li potrebna obrada kod recidivirajućih epizoda kašlja, ako dobro odgovaraju na simptomatsku terapiju?

Obrada je preporučljiva kod svih recidivirajućih epizoda kašlja, osim ako se radi o nekompliciranim respiratornim infekcijama gornjih dišnih putova. **(Razina preporuke 1B)**

Kod recidivirajućeg kašlja potrebno je ponovo provesti evaluaciju te uputiti dijete na obradu kako bi se potvrdila dijagnoza i procijenila dosadašnja terapija.[28] U nekim slučajevima može istovremeno biti prisutno nekoliko uzroka i pokretača kašlja, kao npr. astma i kongenitalne anomalije dišnih putova ili astma i GERB/PLPR.[44]

6. Kada je uputno dati simptomatski lijek za kašalj?

Nema apsolutne indikacije za simptomatsko liječenje kašlja. Najčešće se radi o kombinaciji simptomatskih mjera, dok je farmakoterapija rezervirana za kašalj većeg intenziteta koji remeti svakodnevne aktivnosti. **(Razina preporuke 2A)**

Ako kašalj remeti san, uzimanje obroka i/ili svakodnevne aktivnosti po potrebi se mogu koristiti lijekovi i metode koji ublažavaju kašalj.[45,46] Za akutni kašalj (trajanja do tri tjedna) blažeg intenziteta ne bi trebalo primjenjivati nikakve simptomatske lijekove, osim ako postoje jasni znakovi podležećeg uzroka, a tada bi trebalo liječiti uzrok, a ne simptome.[47] Ako se radi o nespecifičnom kašlju, korisno može biti ovlaživanje dišnih putova inhalacijama fiziološke otopine, obilnija peroralna rehidracija, spavanje s povišenim uzglavljem i izbjegavanje čimbenika koji provociraju kašalj (npr. izloženost duhanskom dimu i onečišćenjima u zraku).[24] Ako je intenzitet kašlja takav da značajno remeti kvalitetu života mogu se preporučiti simptomatski lijekovi na biljnoj bazi ili antitusici/protusici perifernog djelovanja, prema preporukama stručnog društva.[48] Indikacije za primjenu antitusika raspravljene su u jednom od daljnjih pitanja.

7. Treba li za akutni kašalj davati ikakvu terapiju i ako treba, koju?

Akutni kašalj kod djece u pravilu se ne liječi. **(Razina preporuke 2B)**

Akutni kašalj u pravilu ne treba liječiti lijekovima, međutim to djelomično ovisi o uzroku i tipu kašlja. Ako nema jasnog uzroka bolje je pričekati i vidjeti hoće li se kašalj spontano smiriti, budući da je kod djece (a i odraslih), najčešći uzrok akutnog kašlja infekcija gornjih dišnih putova koja je većinom blaga i samoograničavajuća bolest.[49]

8. Kada preporučiti pregled liječnika specijalista ako nema poboljšanja na empirijsku terapiju?

Pregled specijalista preporučuje se okvirno nakon šest do osam tjedana trajanja simptoma, u slučaju neuspjeha ranije preporučenih mjera. **(Razina preporuke 1B)**

Ako se simptomatskom terapijom ili empirijskim liječenjem vjerojatnog uzroka kašlja ne postigne poboljšanje, ili ako postoji sumnja na neko stanje ili bolest koje zahtijeva dodatnu specijalističku obradu, uputno je bolesnika poslati na pregled i procjenu specijalistu pulmologu (odnosno alergologu ako postoje simptomi koji upućuju na alergijsku etiologiju), nakon šest do osam tjedana ukupnog trajanja simptoma.[28,50]

9. Kada ima smisla djeci davati antitusike?

Antitusici su u dječjoj dobi načelno kontraindicirani. Iznimku čini kašalj koji može pogoršati bolest (npr. pneumotoraks), ali tada se antitusici mogu isključivo propisati kod starije djece i adolescenata. **(Razina preporuke 2C)**

Antitusike ima smisla davati kod djece samo ako je intenzitet kašlja nerazmjeran potrebi za eliminacijom sekreta iz dišnih putova.[51] Međutim, postoje ograničenja za primjenu antitusika (pogotovo onih koji sadrže kodein i dekstrometorfan) kod djece mlađe od dvanaest godina.[52,53] Prema trenutno važećim smjernicama nema opravdanih indikacija za primjenu navedenih lijekova kod kašlja uzrokovanog virusnim infekcijama niti kod protrahiranog kašlja nakon infekcije *Bordetellom pertussis*.[51] U mlađe djece i one s komorbiditetima (OSAS, pretilost) rizici od primjene antitusika veći su od njihove koristi.[54] Međutim, biljni preparati s dokazanom učinkovitošću i prihvatljivim sigurnosnim profilom i dalje ostaju kao moguća terapija u ublažavanju kašlja.

Kod djece starije od dvanaest godina mogu se preporučiti antitusici perifernog djelovanja tijekom deset dana, ako je kašalj jako intenzivan, a obradom su isključeni uzroci kod kojih je kašalj svrhovit.[55]

10. Antitusici centralnog ili perifernog djelovanja kod djece?

Antitusici centralnog djelovanja su kontraindicirani u dječjoj dobi **(Razina preporuke 2A),** ***dok se antitusici perifernog djelovanja mogu primjenjivati relativno sigurno kod starije djece*** **(Razina preporuke 2B).**

Antitusike načelno primjenjujemo samo u iznimnim slučajevima. Dijele se na one centralnog djelovanja (opioidni i neopioidni) i antitusike perifernog djelovanja. Djeci nije preporučljivo davati antitusike centralnog djelovanja, budući da mogu pogoršati neke bolesti ili uzrokovati značajne pa i vrlo ozbiljne nuspojave.

Antitusici perifernog djelovanja (npr. levodropropizin) inhibicijom izlučivanja neuropeptida u području perifernih živčanih završetaka smanjuju nadražaj na kašalj.[56,57] Može ih se preporučiti kod djece starije od dvanaest godina (odnosno šesnaest godina – ovisno o preporukama pojedinih pedijatrijskih društava).[58]

Malo je istraživanja do sada provedeno u dječjoj populaciji, a dostupni rezultati pokazuju malu učinkovitost kod djece u odnosu na placebo.[59]

11. Antitusici ili protusici za liječenje kroničnog kašlja?

Protusici su indicirani u specifičnim stanjima. Antitusici su ograničene djelotvornosti i imaju brojne nuspojave. **(Razina preporuke 2B)**

Protusici načelno nisu indicirani kod kroničnog kašlja. Iznimno se mogu preporučiti kod produktivnog kašlja i u bolestima kod kojih je njihova učinkovitost dokazana u kliničkim studijama (npr. manitol kod cistične fibroze).[60,61,62]

Za antitusike vidjeti pitanje 10.

12. Sintetski ili biljni lijekovi?

Biljni lijekovi mogu biti korisni za ublažavanje simptoma kašlja. **(Razina preporuke 1A)**

Metaanalize pokazuju da neki biljni lijekovi u liječenju kašlja imaju povoljan učinak u odnosu na placebo, uz visoku razinu sigurnosti za primjenu kod djece.[63]

13. Med?

Med se pokazao kao učinkovit lijek za ublažavanje simptoma kašlja. **(Razina preporuke 1B)**[64,65,66]

U kliničkim studijama dokazano je da med u odnosu na placebo i dekstrometorfan (antitusik) ima statistički značajan utjecaj na ublažavanje simptoma kašlja kod djece starije od godinu dana. Utvrđena doza je prema jednoj studiji iznosila 2,5 ml meda navečer prije spavanja. Zbog toga se med može smatrati relativno sigurnim za primjenu u djece iznad dvanaest mjeseci. Kontraindikacije za primjenu meda su alergije na pelud i GERB/PLPR.

14. Kakva je učinkovitost/neškodljivost biljnih lijekova u simptomatskoj terapiji kašlja?

Biljni lijekovi su sigurni za primjenu u dječjoj dobi, ali su ograničene učinkovitosti kod kroničnog kašlja. **(Razina preporuke 1A)**[63]

Učinkovitost lijekova na bazi biljnih ekstrakata je ograničena. Njihovo djelovanje se prvenstveno svodi

na ublažavanje simptoma kašlja, a ne na liječenje uzroka, te je u slučaju kroničnog kašlja potrebno utvrditi podležeći uzrok. Za akutni kašalj biljni lijekovi i preparati pokazuju statistički značajno poboljšanje u odnosu na placebo, a u odnosu na sintetske antitusike imaju minimalne ili nikakve nuspojave (uz pridržavanje preporučenih doza). Stoga biljni lijekovi, unatoč ograničenoj djelotvornosti i nedostatku svih potrebnih kliničkih ispitivanja, imaju svoje mjesto u terapiji kroničnog kašlja.

15. Ima li kod kroničnog kašlja u djece smisla dati empirijsku terapiju za alergije (antihistaminici, antagonisti leukotrienskih receptora)?

Terapija za alergije je opravdana samo u slučaju jake sumnje ili potvrđene alergijske bolesti. **(Razina preporuke 2B)**

Liječenje kroničnog kašlja obično započinje empirijski, najčešće u akutnoj ili subakutnoj fazi.[28] Ako postoje jasni znakovi koji upućuju na alergijsku etiologiju, opravdano je koristiti antihistaminike.

Prije uvođenja antagonista leukotrijenskih receptora, bilo bi bolje učiniti pregled specijalista alergologa, budući da nisu uvijek prvi izbor u liječenju alergijskih bolesti i astme.

16. Kako započeti liječenje kroničnoga produktivnog kašlja (sumnja na protrahirani bakterijski bronhitis)?

Kod protrahiranoga bakterijskog bronhitisa potrebna je adekvatna antimikrobna terapija u trajanju od najmanje četrnaest dana. **(Razina preporuke 1A)**[67,68]

Ako se postavi sumnja na protrahirani bakterijski bronhitis, a nije moguće dobiti uzorak (iskašljaj) za mikrobiološku analizu, antibiotska terapija može se uvesti empirijski (prema regionalnim preporukama za antimikrobno liječenje) u trajanju najmanje četrnaest dana. Ako nema zadovoljavajućeg odgovora na empirijsku antimikrobnu terapiju potrebno je bolesnika uputiti specijalistu.

17. Je li potrebno liječenje postinfektivnog kašlja kod djece (subakutni kašalj nakon preboljele virusne respiratorne infekcije)?

Postinfektivni kašalj ne bi trebalo liječiti farmakološki. **(Razina preporuke 2B)**[28]

Postinfektivni kašalj se ne liječi farmakološki. Iznimku čine situacije u kojima kašalj značajno utječe na bolest, primjerice kod pneumotoraksa, kada kašalj može ne samo usporiti oporavak, već i pogoršati stanje. Većina simptomatskih lijekova ima vrlo slab ili nikakav učinak, a bolest je samoograničavajuća i najčešće prolazi unutar nekoliko tjedana spontano. Stoga bi na prvom mjestu trebalo roditelje i bolesnike upoznati s tijekom bolesti, a liječenje provoditi samo ako se jave komplikacije ili ako kašalj značajno utječe na svakodnevne aktivnosti i spavanje.

18. Ima li kod kroničnog kašlja u djece smisla empirijska terapija alergije (tj. alergijskog rinitisa)? Ima li smisla davanje nazalnih glukokortikoida i/ili antihistaminika?

Ako nema drugih simptoma alergijskog rinitisa, nije indicirano empirijsko liječenje nazalnim glukokortikoidima u djece s kroničnim kašljem. **(Razina preporuke 2B)**

Incidencija alergijskog rinitisa (AR) u pedijatrijskoj populaciji je visoka, i prema nekim autorima iznosi čak do 40%.[69,70] Prevalencija kroničnog rinosinusitisa (KRS) u pedijatrijskoj populaciji značajno je niža od alergijskog rinitisa, a vjerojatno se kreće oko 2%.[71] Zbog velike učestalosti AR-a, moguće je istovremeno postojanje i AR-a i KRS-a kod manjeg dijela djece. Dio simptoma AR-a i KRS-a je preklapajući: opstrukcija i rinoreja. Za AR su karakteristični kihanje i svrbež nosa, a za KRS kašalj, postnazalno slijevanje i pritisak.[72,73]

Kašalj također može biti simptom KRS-a. Za dijagnozu KRS-a u djece od strane pedijatra, liječnika obiteljske medicine (LOM) ili liječnika primarne zdravstvene zaštite potrebna su barem dva simptoma od kojih jedan mora biti nosna opstrukcija ili sekrecija (bilo prednja ili postnazalna), a drugi simptom može biti bol odnosno pritisak u području lica i čela ili kašalj.[73] Tek ORL specijalist pri postavljanju dijagnoze koristi i endoskopski pregled nosa i/ili CT nalaz (no CT se indicira samo kod teških slučajeva gdje se razmatra mogućnost kirurškog liječenja, a ne u rutinskoj dijagnostici KRS-a). Iz ovoga je vidljivo da kod manje djece kašalj može biti jedini simptom koji je uočljiv roditelju, tj. objektivno primjetljiv. Nazalni glukokortikoidi prihvaćeni su kao terapija KRS-a u djece prema važećim Europskim smjernicama,[73] no s nižom razinom dokaza (razina V), i to na temelju saznanja o dobrom učinku u liječenju KRS-a u odraslih te niskom riziku nuspojava pri liječenju pedijatrijskog AR-a.

19. Ima li kod kroničnog kašlja u djece smisla empirijska terapija laringofaringealnog refluksa?

Ako uz kašalj postoje i neki tipični znakovi PLPR-a u orofaringoskoskom nalazu, postoji umjerena vjerojatnost da je kašalj uzrokovan PLPR-om te se kod takvih slučajeva preporučuje empirijska terapija (dijetetske mjere, terapija alginatima, a u težim slučajevima i inhibitorima protonske pumpe) uz koje se preporučuje simptomatska terapija kašlja. **(Razina preporuke 2B)**

Laringofaringealni refluks u djece (PLPR) još uvijek je nedovoljno jasan klinički entitet koji ima rastuću incidenciju u pedijatrijskoj populaciji. Učestali komorbiditet s respiratornim bolestima poput astme i subglotičnog laringitisa te s nekim tipičnim gastroenterološkim bolestima poput gastritisa i pretilosti daje PLPR-u dodatnu važnost, ali i komplicira pravilno postavljanje dijagnoze.[74,75]

Jedan od vodećih simptoma je prolongirani kašalj. Kašalj je suh i nadražajan, nerijetko sličniji čišćenju grla te s obzirom na učestalost podsjeća na tik, ponekad s laringealnim prizvukom, uglavnom dnevni. Ako uz kašalj s navedenim značajkama postoje i neki tipični znakovi PLPR-a u orofaringoskopskom nalazu, poput injicirane i granulirane sluznice stražnjeg zida ždrijela i elongirane uvule, postoji umjerena vjerojatnost da je kašalj uzrokovan PLPR-om. Kod takvih slučajeva preporučuje se empirijska terapija koja se sastoji od dijetetskih mjera, terapije alginatima, a u težim slučajevima i inhibitorima protonske pumpe. Uz te lijekove svakako je dobrodošla simptomatska terapija kašlja. Empirijska terapija se provodi mjesec dana i ako nakon toga nema poboljšanja potrebno je započeti obradu PLPR-a.[76,77,78,79,80]

20. Kada je kod kašlja u djece indicirana endoskopija nazofarinksa od strane ORL specijalista? Kada je indicirana adenoidektomija?

Kada postoje kriteriji za postavljanje dg. KRS (opstrukcija i/ili sekrecija kao obavezni, uz barem jedan od slijedećih simptoma: bol/pritisak u području lica i čela ili kašalj). Ako nakon sveobuhvatne pedijatrijske dijagnostike nije otkriven uzrok kašlja, indiciran je pregled otorinolaringologa koji će indicirati endoskopiju nosa, nazofarinksa i/ili larinksa. **(Razina preporuke 1B)**

Adenoidektomija je indicirana ako povećani adenoidi rade opstrukciju nosnog disanja ili ako opstruiraju tubarna ušća s posljedičnim upalama srednjeg uha uz efuziju. **(Razina preporuke 1A)**[81,82]

U odgovoru na prvo pitanje navedeni su kriteriji za postavljanje dijagnoze KRS-a (opstrukcija i/ili sekrecija kao obvezni, uz barem jedan od sljedećih simptoma: bol/pritisak u području lica i čela ili kašalj). Specijalist ORL u dijagnostici KRS-a koristi endoskopiju radi potvrde dijagnoze, ali i isključivanja druge patologije koja može davati sličnu simptomatologiju (polip, strano tijelo, tumor, jača anatomska deformacija). Kod djece je incidencija KRS-a i druge ozbiljne patologije rijetka, a osobito je malo vjerojatno da bi kašalj bio jedini simptom druge spomenute patologije.

Adenoidi su za razliku od gore navedenih bolesti često povećani kod djece. Adenoidektomija je indicirana ako povećani adenoidi rade opstrukciju nosnog disanja ili ako opstruiraju tubarna ušća s posljedičnim upalama srednjeg uha uz efuziju. Kronični rinosinusitis u djece također može biti indikacija za adenoidektomiju. Kao simptom nosne opstrukcije adenoidima može se javiti i hrkanje, iako prema većini smjernica hrkanje kao jedini simptom nije indikacija za adenoidektomiju. Uz to, hrkanje je češće posljedica udružene hipertrofije i adenoidnih i palatinalnih tonzila.

Malo je vjerojatno da je kronični kašalj u djece jedini simptom povećanih adenoida – bez postojanja značajne nosne opstrukcije ili recidivirajućih upala uha. Moguće je ipak postojanje upale adenoida, tzv. adenoiditisa, koji može biti uzrokom kašlja, ali bi trebao biti praćen i drugim simptomima nazofaringitisa – halitozom, postnazalnim slijevanjem, tubarnim smetnjama, simptomima rinosinusitisa, nazalnim govorom itd.

Zaključno, u djece s kroničnim kašljem, ako nakon sveobuhvatne pedijatrijske dijagnostike nije otkriven uzrok kašlja, indiciran je pregled otorinolaringologa koji će indicirati endoskopiju nosa, nazofarinksa i/ili larinksa.

21. Kada je kod kašlja u djece indicirana bronhoskopija?

Svako dijete s prolongiranim kašljem kojem se nije otkrio uzrok prethodnom dijagnostičkom obradom te u slučaju sumnje na aspiraciju stranog tijela zahtijeva bronhoskopiju. **(Razina preporuke 1A)**[83,84,85]

Kašalj koji je možda uzrokovan aspiracijom stranog tijela bez obzira na anamnestičke podatke i lokalni nalaz zahtijeva bronhoskopiju. Brohoskopija je indicirana u slučaju pozitivnih (hetero)anamnestičkih podataka i unatoč negativnom kliničkom i radiološkom nalazu. Indikacija postoji također i kod negativne anamneze, ali postojeće sumnje postavljene na temelju kliničkog nalaza na plućima (auskultacijski) i/ili nerazjašnjenih patoloških promjena otkrivenih radiološkom obradom (RTG pluća ili CT ili MR), npr. atelektaza, pneumotoraks, pneumomedijastinum i slično. Bronhoskopija je indicirana i kod kašlja prisutnog u stanjima poput prolongirane ili recidivne pneumonije nepoznate etiologije koja se ne može objasniti drugim etiološkim uzrokom. Treba imati na umu da anamneza negativna za aspiraciju stranog tijela može biti posljedica neprepoznatog ili zatajenog događaja.

22. Može li se liječenjem posljedica nekog stanja (koje dovodi do kašlja) izliječiti uzrok?

Kod liječenja kroničnog kašlja treba liječiti i osnovni uzrok i posljedice. **(Razina preporuke 2C)**[86]

Načelno bi trebalo liječiti uzrok kašlja, a ne posljedice stanja koje dovodi do kašlja. Ako osnovni uzrok perzistira, sva stanja izazvana njime javljat će se u obliku recidiva ili se neće moći riješiti.

Međutim, u slučaju kada je primjerice zbog kroničnog kašlja nakon pneumonije došlo do razvoja GERB/LPLR-a, potrebno je liječiti i to stanje, zbog toga što i ono može biti novi uzrok kroničnog kašlja (krug kašalj – refluks – kašalj).

23. Kako procijeniti parcijalno poboljšanje (npr. protuupalnim lijekovima) na simptomatologiju kašlja u odnosu na etiološko liječenje?

Nema jasne definicije parcijalnog poboljšanja kašlja. O etiologiji ovisi hoće li se i do koje mjere kašalj moći liječiti. **(Razina preporuke 2C)**[87]

Načelno djelomičnim poboljšanjem možemo smatrati stanje kod kojeg je kašalj blaži, ali nije potpuno

prestao. Primjerice, nakon liječenja pneumonije često zaostaje kašalj iako je uzročnik već uklonjen. Budući da se radi više o kvalitativnoj nego kvantitativnoj kategoriji, nema jasne definicije u literaturi što se točno smatra parcijalnim poboljšanjem, a većina podataka ovisi o subjektivnom doživljavanju kašlja.

Etiološko liječenje po samoj definiciji podrazumijeva da je prepoznat uzrok kašlja. Stoga parcijalno poboljšanje nakon terapije određenim lijekom treba promatrati iz perspektive očekivanog ishoda ako je poznat osnovni uzrok (uz pretpostavku da je tada i terapija adekvatna). Ako uzrok nije poznat, tada je prije donošenja odluke o tome što parcijalno poboljšanje jest potrebno učiniti obradu i pokušati dokazati uzrok kašlja.

24. Mogu li se primjenjivati lijekovi za ublažavanje kašlja za djecu mlađu od dvije godine?

Ne preporučuje se primjena bezreceptnih lijekova kod djece mlađe od dvije (odnosno četiri) godine. **(Razina preporuke 2C)**

FDA i EMA ne preporučuju bezreceptne lijekove za djecu mlađu od dvije godine, budući da neke studije za navedene lijekove pokazuju ozbiljne nuspojave (izražita pospanost, konfuzija, poremećaj spavanja…).[88,89] To se prvenstveno odnosi na antitusike centralnog djelovanja koji su u toj dobnoj skupini kontraindicirani. Također nema dovoljno randomiziranih kliničkih studija koje bi utvrdile njihovu učinkovitost naspram mogućih nuspojava. Međutim, kašalj koji utječe na obavljanje svakodnevnih aktivnosti, spavanje i uzimanje hrane te narušava kvalitetu života djeteta treba liječiti u skladu s procjenom nadležnog pedijatra. Tada liječnicima na raspolaganju stoje antitusici perifernog djelovanja i lijekovi na biljnoj bazi, koji su prema dosadašnjim studijama neškodljivi ili imaju minimalne nuspojave.[28]

POMAGALA U KLINIČKOJ PRAKSI

Podražajni neproduktivni kašalj

Kod podražajnoga neproduktivnog kašlja nepoznatog uzroka prva fizioterapijska intervencija jest smanjiti intenzitet kašlja i pokušati prevenirati sljedeći napadaj.[90] Postupci su sljedeći:

1. Pozicioniramo dijete u povišeni supinirani položaj s potporom za leđa. Starija djeca se mogu pozicionirati u sjedećim položajima: kočijaški sjed, potpora za leđa s naslonom stolice ili stojeći položaj s lagano flektiranim trupom, raširenih nogu i osloncem za šake. Oksimetrom kontroliramo saturaciju i puls.

2. Sukladno dobi djeteta provodimo relaksaciju, kako bismo opustili glatke mišiće bronha i eliminirali strah od gušenja, što je često slučaj kod podražajnoga neproduktivnog kašlja.

S djecom dobi u prosjeku do pet godina provodimo pasivnu relaksaciju, roditelj drži dijete u krilu ili sjedi pored njega i ciljano vođenom adekvatnom pričom, čitanjem slikovnice ili uporabom edukativne igračke dijete smiruje i opušta.

Stariju djecu pozicioniramo u sjedeće, poluležeće ili ležeće položaje s lagano flektiranim koljenima, laktovima i potpornim jastucima ispod koljena i vrata. Educiramo ih da shvate razliku između ekstremiteta u ekstenziji ili u relaksiranom, opuštenom položaju. Tu uključujemo i pravilan obrazac disanja, udisaj na nos, izdisaj kroz poluzatvorene usne, uz postupno aktiviranje dijafragme.

3. Prostor gdje boravi dijete mora biti prozračen, s adekvatnom temperaturom i vlagom zraka.

Liječnici medikamentoznom terapijom eliminiraju uzrok i smanjuju intenzitet kašlja, a u daljnjim tretmanima fizioterapeuti postupno provode respiracijske treninge s pomagalima ili bez pomagala te educiraju roditelje i djecu u cilju prevencije i samopomoći kod kuće.

Kontraindikacija za gore navedene fizioterapijske intervencije nema, jedino je u slučajevima visokog febriliteta i općega lošeg stanja djeteta pojačan liječnički nadzor i praćenje vitalnih funkcija.

Toaleta dišnog sustava

Bronhitis, astmu, bronhiektazije, cističnu fibrozu i druge respiratorne bolesti u većini slučajeva prati stvaranje sekreta i otežano iskašljavanje. U respiratornoj fizioterapiji glavna je intervencija toaleta dišnog sustava, koja se može provoditi na klasičan način bez pomagala ili s adekvatnim uređajima.

Dijagnoza, opće stanje djeteta, količina sekreta i dob uvjetuje nam izbor metode i način toalete dišnog sustava.

Hidracija

Prvi korak u toaleti dišnog sustava jest hidracija, jer se vlaženjem mukocilijarnog aparata postiže razrjeđivanje sluzi i brža eliminacija sekreta. Provodi se putem inhalacija fiziološkom otopinom.

Inhalacijska terapija

Primjena inhalacijske terapije, odnosno uzimanje lijeka u obliku aerosola s fiziološkom otopinom po preporuci liječnika u većini slučajeva se provodi prije toalete dišnog sustava, kako bi fizioterapijski postupci bili učinkovitiji.

Posturalna drenaža

Drenaža je terapijski postupak pozicioniranja bolesnika u točno određeni položaj, u kojem se omogućuje brža mobilizacija sekreta djelovanjem gravitacije. Dio pluća koji dreniramo mora biti pozicioniran na najvišoj točki okomito u odnosu na glavni bronh. Vrijeme drenaže je u prosjeku 10 – 15 min, 3 – 4 x dnevno, prije obroka. U posebnim slučajevima, kao što je cistična

fibroza, drenaža se može provoditi i dulje, maksimalno 30 do 40 minuta, ovisno o općem psihofizičkom stanju pacijenta.

Kontraindikacije su: GERB/PLPR, kirurški ortopedski zahvati, povećanje intrakranijalnog tlaka, fraktura rebara, plućna embolija, visoka temperatura, spinalne ozljede kralježnice, vrata, prsnog koša, unutarnja krvarenja.

Manualne tehnike – kašalj

Perkusije

Perkusije se provode dlanom jedne ili dvije ruke s lagano savinutim prstima u obliku kupole, kako bismo imali zračni jastučić koji potiče pokretanje sekreta.[91] Manualne perkusije primjenjujemo kod male djece do pet mjeseci, za sve plućne segmente, po potrebi uz vibrirajući pritisak, preko tanke odjeće.[92,93,94] Dlan kod perkusija možemo zamijeniti silikonskim manualnim perkusorima koji su različite veličine.

Tipping (lupkanje s dva ili tri skupljena prsta) provodimo kod djece u dobi do tri mjeseca.

Vibrirajući pritisak u izdisaju

Dlanom lagano vibrirajući pritišćemo dio prsnog koša u izdisaju od distalnog prema proksimalnom (traheji) u fazi izdisaja.

Kontraindikacije su: visoka temperatura, ozljede kralježnice ili osteoporoza kralježaka, unutarnja krvarenja, povećanje intrakranijalnog tlaka, pleuritis.

FET – tehnika forsiranog ekspirija

Dijete koje može surađivati (starije od pet godina) izdiše otvorenim glotisom kroz poluotvorena usta uz vibrirajući pritisak, kao da izgovara slovo H, čime se potiče na kašalj. Kod opsežne opstrukcije to moramo pažljivo provoditi zbog mogućnosti kolapsa malih dišnih putova.

Autogena drenaža

Tehnika koju mogu provoditi djeca starija od deset godina koja su psihofizički sposobna surađivati.

Položaj može biti sjedeći ili ležeći, koji omogućuje prethodno obvezno opuštanje. Dijete polako duboko udiše na nos i pritom rukama kontrolira pokrete prsnog koša i trbuha. Zaustavi disanje 2 – 3 sekunde, nakon toga pasivno izdiše, ne aktivira dišno mišićje. Postupno uključuje dišno mišićje i izdiše istovremeno pasivno i aktivno. Tako potiče mobilizaciju sekreta do dušnika ili grkljana i iskašljavanje se odvija bez napora.

Tehnika asistiranoga forsiranog ekspirija (AFE)

Manualnim pritiscima u izdisaju na određene dijelove prsnog koša potičemo kašalj. Izdisaj bi po mogućnosti trebao biti produžen oko 1:3 u odnosu na udisaj.

Pritisak šakama na bazalne dijelove rebara u izdisaju posebno kod manje djece stimulira kašalj.

Pritisak ispod tireoidne žlijezde mora se vrlo oprezno provoditi, posebno kod male djece.

Sjedeći položaj, lagana fleksija trupa prema naprijed u izdisaju i pritisak ruku u predjelu dijafragme.

Heimlichov zahvat: obuhvati se trup djeteta rukama posteriorno i u izdisaju se anteriorno u epigastriju pritisne šakama i isprovocira kašalj.

Pronirani ležeći položaj, kod udisaja glava i ramena se podižu, kod izdisaja spuštaju.

Kontraindikacije su: krvarenja, GERB, opća fizička slabost djeteta, pleuritis, frakture rebara i ozljede kralježnice.

Huffing tehnika

Provodimo nakon maksimalnog udisaja na nos i ekstenzije ruku prema gore, dijete postupno izdiše kroz poluotvorena usta i iskašljava kratkim kašljevima (mini kašljevi) kao da želi izgovoriti slovo „H“. Vježbu može provoditi u sjedećem položaju ili u sjedećem položaju „turski sjed“.

Aktivni ciklus disanja

Tehnika koja obrascima disanja potiče kašalj. Tri metode koje obuhvaća ova tehnika jesu: kontrolirano disanje, zadržavanje daha dvije do tri sekunde, što uzrokuje postraničnu ekspanziju prsnog koša i na kraju tehnika forsiranog izdisaja (FET).

Kontraindikacije: dob djeteta, nesuradnja, visoka temperatura, psihofizička nesposobnost.

Pomagala – PEP

PEP pomagala se baziraju na pozitivnom tlaku pri izdisaju, uz otpor što uzrokuje povećanje intrabronhijalnog tlaka (10 – 20 cm H_2O) i tako dišne putove drži otvorenim tijekom trajanja izdisaja.

Pozitivni tlak kolateralnom ventilacijom ispunjava kolabirane alveole zrakom i periferni dišni sustav ponovno stavlja u funkciju, mobilizirajući sekret u veće bronhe.[95] Prije početka terapije dijete bi trebalo usvojiti tehniku dijafragmalnog disanja.

Thera-PEP

Primjena pomagala je jednostavna. U sjedećem položaju dijete starije od četiri godine udahne zrak preko usnog nastavka. Zadrži dah nekoliko sekundi, odnosno klipić na pomagalu između dvije linije, uz prethodno određen otpor. Pritom nastaje pozitivni tlak u izdisaju, koji mobilizira sekret i provocira kašalj. Može se primjenjivati kod djece s temperaturom, a kojima je otežana ekskrecija.

Acapella

Pomagalo kojim se mobilizira sekret pozitivnim tlakom i prevenira kolaps dišnih putova, a oscilacijama

smanjuje viskoznost i elastičnost. Okruglim dijelom kućišta reguliramo otpor i frekvenciju. Primjenjuje se uz pomoć maske ili usnog nastavka, a membrana u kućištu uređaja tijekom disanja uzrokuje vibracije u gornjim dišnim putovima i kašalj.

Zelena *Acapella* se koristi kada je za 3 – 4 sekunde protok zraka veći od 15 l/min, a plava kada je manji, odnosno za pacijente s lošijom plućnom funkcijom.

Threshold-PEP

Jednostavno pomagalo kod kojeg se regulira otpor u izdisaju i tako potičemo kašalj.

EzPAP

Primjenjuje se najčešće u bolničkim uvjetima. Povećava ekspanziju pluća i relaksira disanje kod predoperativnih i postoperativnih tretmana. Sistem EzPAP-a je priključen na izvor kisika koji s atmosferskim zrakom stvara varijabilni pozitivni tlak u udisaju i izdisaju. Kolateralnom ventilacijom otvara periferne dišne putove i ubrzava protok zraka oko četiri puta.

Free Aspire

Vakuumsko pomagalo koje ubrzava protok zraka u izdisaju Venturijevim efektom. Stvara samo pozitivni tlak i mobilizira sekret iz periferije u glavne bronhe, ali vrlo nježno. Softver u kućištu uređaja prilagođava se ritmu djetetovog disanja, kako ne bi došlo do osjećaja gušenja prilikom pokretanja sekreta. Može se primjenjivati kod djece s temperaturom.

Kontraindikacije gore navedenih pomagala jesu: pneumotoraks, akutna upala uha, povećanje intrakranijalnog tlaka, sinusitis, hemoptiza i hiperventilacija.

VEST – visokofrekvencijski oscilator prsnog zida

Uređaj kojim se postižu visokofrekventne oscilacije prsnog koša, koje se prenose na bronhe i uzrokuju „mini“ kašljeve, odnosno mobilizaciju sluzi i sekreta. Generator zračnih impulsa napuhne prsluk koji pritišće i opušta stijenku prsnog koša. Frekvencija i jačina pritiska određuje se individualno za svako dijete.

Kontraindikacije su: frakture rebara i kralježnice, unutarnja krvarenja, pleuritis, pneumotoraks, visoka temperatura.

Cough Assist

Uređaj koji brzom izmjenom tlakova (insuflacija, eksuflacija) stimulira kašalj i iz donjih dišnih putova izvlači sekret u gornje, što u konačnici dovodi do iskašljaja. Tlakove, amplitude udisaja, oscilacije i druge parametre u suradnji s liječnicima određuje se individualno za svako dijete.

Kontraindikacije su: emfizem, pneumotoraks, barotraume, pneumomediastinum, krvarenja, ozljede glave i vrata.

ZNAKOVI UPOZORENJA („*RED FLAGS*“)

- kašalj novorođenčeta
- kašalj tijekom hranjenja
- nagli nastup kašlja ili gušenje u anamnezi, što može ukazivati na udisanje stranog tijela
- kronični, vlažni kašalj sa stvaranjem iskašljaja
- kontinuirani, neprekidni ili pogoršavajući kašalj
- prisutnost povezanih značajki kao što su otežano disanje, hipoksija ili cijanoza, ubrzano disanje, stridor, noćno znojenje, gubitak težine ili hemoptiza
- znakovi kronične bolesti pluća, npr. deformacija zida prsnog koša, batićasti prsti, zaostajanje u rastu
- roditeljska zabrinutost koja traje i unatoč uvjeravanju
- instinkt kliničara

INFORMACIJA O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: TB, MB, DE, MVG,IIJ, TKP, TK, AM, NP, DP, DTD, MT, AŽ

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: TB, MB, DE, MVG,IIJ, TKP, TK, AM, NP, DP, DTD, MT, AŽ

Pisanje prve verzije rada: TB, MB, DE, MVG, IIJ, AM, DP, MT

Kritička revizija: TB, MB, DE, MVG,IIJ, TKP, TK, AM, NP, DP, DTD, MT, AŽ

LITERATURA

1. *Munyard P, Bush A.* How much coughing is normal? Arch Dis Child. 1996;74(6):531–4.
2. *Irwin RS.* Introduction to the diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006;129:25–7.
3. *Britt H, Miller GC, Henderson J, Bayram C, Harrison C, Valenti L i sur.* General pratice activity in Australia 1999-00 to 008-09. 10 year data tables. General practice series no 26. Cat. no. GEP 26. Canberra: Australian Institute of Health and Healthcare; 2009.
4. *Mc Garvey LP.* Idiopathic chronic cough: a real disease or a failure of diagnosis? Cough. 2005;1:9–13.
5. *Morice AH, Millquist E, Belvisi MG, Bieksiene K, Birring SS, Chung KF i sur.* Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. Eur Respir J. 2014;44: 1132–48.
6. *Chung KF, McGarvey L, Mazzone SB.* Chronic cough as a neuropathic disorder. Lancet Respir Med. 2013;1:414–22.
7. *Driessen AK, McGovern AE, Narula M, Yang SK, Keller JA, Farrell MJ i sur.* Central mechanisms of airway sensation and cough hypersensitivity. Pul Phrmacol Ther. 2017;47:9–15.

8. *Chang AB, Oppenheimer JJ, Weingerger M, Kelly W, Bruce KR, Irwin RS.* Use of Management Pathways or Algorithms in Children with Chronic Cough: Systematic Reviews. Chest. 2016;149:106–19.
9. *Chang AB, Glomb WB.* Guidelines for Evaluating Chronic Cough in Pediatrics. Chest. 2006;129:260–83.
10. *Newcombe PA, Sheffield JK, Petsky HL, Marchant JM, Willis C, Chang AB.* A child chronic cough-specific quality of life measure: development and validation. Thorax. 2016;71:695–700.
11. *Shields MD, Bush A, Everard Ml, McKenzie S, Primhak R; British Thoracic Society Cough Guideline Group.* BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. Thorax. 2008;63 Suppl 3:1–5.
12. *Fujimura M.* Frequency of persistent cough and trends in seeking medical care and treatment-results of an internet survey. Allergol Int. 2012;61:573–81.
13. *Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Morice AH.* Cough in the community: a cross sectional survey and the realtionship to gastrointestinal symptoms. Thorax. 2006;61:975–9.
14. *Song WJ, Chang YS, Faruqi S, Kim JY, Kang MG, Kim S i sur.* The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2015;45: 1479–81.
15. *Canning BJ, Chang AB, Bolser DC, Smith JA, Mazzone S, McGarvey L.* Anatomy and neurophysiology of cough: CHEST Guideline and Expert Panel report. Chest. 2014;146:1633–49.
16. *Mazzone SB, Undem BJ.* Vagal Afferent Innervation of the Airways in Health and Disease. Physiol Rev. 2016;96:975–1024.
17. *Canning BJ.* Functional implications of the multiple afferent pathways regulating cough. Pulm Pharmacol Ther. 2011;24: 295–9.
18. *Canning BJ.* Afferent nerves regulating the cough reflex: mechanisms and mediators of cough in disease. Otolaryngol Clin North Am. 2010;43:15–25.
19. *McCool FD.* Global physiology and pathophysiology of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006;129:48–53.
20. *Undem BJ, Zaccone E, McGarvey L, Mazzone SB.* Neural dysfunction following respirators viral infection as a cause of chronic cough hypersensitivity. Pulm Pharmacol Ther. 2015; 33:52–6.
21. *Weir KA, McMahon S, Taylor S, Chang AB.* Oropharyngeal aspiration and silent aspiration in children. Chest. 2011;140: 589–97.
22. *Irwin RS, French CT, Lewis SZ, Diekemper RL, Gold PM.* Overview of the Management of Cough. Chest. 2014;146(4): 885–9.
23. *Wald ER, Applegate KE, Bordley C, Darrow DH, Glode MP, Marcy SM i sur.* Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Acute Bacterial Sinusitis in Children Aged 1 to 18 Years. Pediatrics. 2013;132(1):e262–e80.
24. *Vertigan AE, Murad MH, Pringsheim T, Feinstein A, Chang AB, Newcombe PA i sur.* CHEST Expert Cough Panel. Somatic Cough Syndrome (Previously Referred to as Psychogenic Cough) and Tic Cough (Previously Referred to as Habit Cough) in Adults and Children: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2015;148(1):24–31.
25. *Verhagen LM, de Groot R.* Recurrent, protracted and persistent lower respiratory tract infection: A neglected clinical entity. J Infection. 2015;71:S106–S11.
26. *Paul SP, Sanapala S, Bhatt JM.* Recognition and management of children with protracted bacterial bronchitis. Brit J Hosp Med. 2015;76(7):398–404.
27. *Anderson-James S, Newcombe PA, Marchant JM, O'Grady KA, Acworth JP, Stone DG i sur.* An acute cough-specific quality-of-life questionnaire for children: Development and validation. J Allergy Clin Immunol. 2015;135:1179.
28. *Chang AB, Oppenheimer JJ, Irwin RS, CHEST Expert Cough Panel.* Managing Chronic Cough as a Symptom in Children and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2020;158:303.
29. *Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicpinigaitis P, Domingo Ribas C i sur.* ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. Eur Respir J. 2020;55(1):1901136.
30. *Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, Grant CC, Rubin BK, Irwin RS.* Etiologies of Chronic Cough in Pediatric Cohorts: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2017;152:607.
31. *Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J i sur.* GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011; 64:383–94.
32. *Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P i sur.* GRADE Guidelines: 4. Rating the quality of evidence-study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol. 2011;64(4):407–15.
33. *Paul IM, Yoder KE, Crowell KR, Shaffer ML, McMillan HS, Carlson LC i sur.* Effect of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. Pediatrics. 2004;114 (1):85.
34. *Paul IM, Reynolds KM, Green JL.* Adverse events associated with opioid-containing cough and cold medications in children. Clin Toxicol (Phila). 2018;56(11):1162.
35. *Kelly LF.* Pediatric cough and cold preparations. Pediatr Rev. 2004;25(4):115.
36. *Adams DJ, Eberly MD, Rajnik M, Nylund CM.* Risk Factors for Community-Associated Clostridium difficile Infection in Children. J Pediatr. 2017;186:105.
37. *Samuel HF, Lam JH, Avarello J, Heins A, Pauze D, Mace S i sur.* Use of antitussive medications in acute cough in young children. J Am Coll Emerg Physicians Open. 2021;2(3):12467.
38. *Kantar A, Chang AB, Shields MD, Marchant JM, Grimwood K, Grigg J i sur.* ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children. Eur Respir J. 2017;50:1602139.
39. *Weinberger M, Hoegger M.* The cough without a cause: Habit cough syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2016;137:930.
40. *Chang AB, Robertson CF, Van Asperen PP, Glasgow NJ, Mellis CM, Masters IB i sur.* A multicenter study on chronic cough in children: burden and etiologies based on a standardized management pathway. Chest. 2012;142(4):943.
41. *Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger MM, Rubin BK, Grant CC, Weir K i sur.* Management of Children With Chronic Wet Cough and Protracted Bacterial Bronchitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2017;151:884.
42. *Song TW, Kim KW, Kim ES, Park JW, Sohn MH, Kim KE.* Utility of impulse oscillometry in young children with asthma. Pediatr Allergy Immunol. 2008;19:763.
43. *Field SK, Escalante P, Fisher DA, Ireland B, Irwin RS; CHEST Expert Cough Panel.* Cough Due to TB and Other Chronic

Infections: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2018;153:467.

44. *Chang AB.* Therapy for cough: where does it fall short? Expert Rev Respir Med. 2011;5:503.
45. *De Blasio F, Virchow JC, Polverino M, Zanasi A, Behrakis PK, Kilinç G i sur.* Cough management: a practical approach. Cough. 2011 Oct 10;7(1):7. doi: 10.1186/1745-9974-7-7.
46. *Harnden A, Grant C, Harrison T, Perera R, Brueggemann AB, Mayon-White R i sur.* Whooping cough in school age children with persistent cough: prospective cohort study in primary care. Brit Med J. 2006;333:174–7. doi: 10.1136/bmj.38870.655405.AE.
47. *Smith SM, Schroeder K, and Fahey T.* Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. Cochrane Database Syst Rev. 2014;11.
48. *World Health Organization, Department of Child and Adolescent Health and Development.* Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children. World Health Organization, 2001. Dostupno na: https://apps.who.int/iris/handle/10665/66856. Pristupljeno: 22. 5. 2022.
49. *Chang AB, Landau LI, Van Asperen PP, Glasgow NJ, Robertson CF, Marchant JM i sur.* Cough in children: definitions and clinical evaluation. Thoracic Society of Australia and New Zealand. Med J Aust. 2006;184(8):398–403.
50. *Chang AB, Robertson CF, Van Asperen PP, Glasgow NJ, Mellis CM, Masters IB i sur.* A multicenter study on chronic cough in children : burden and etiologies based on a standardized management pathway. Chest. 2012;142(4):943.
51. *Wang K, Bettiol S, Thompson MJ, Roberts NW, Perera R, Heneghan CJ i sur.* Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014 (9):CD003257.
52. *American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs.* Use of codeine- and dextromethorphan-containing cough remedies in children. Pediatrics. 1997;99(6):918.
53. *Tobias JD, Green TP, Coté CJ.* Codeine: Time to Say "No". Pediatrics. 2016;138(4):e20162396.
54. *American College of Emergency Physicians.* Policy Statement on Use of Antitussive Medications in the Pediatric Population. New York: American College of Emergency Physicians; 2020.
55. *De Blasio F, Dicpinigaitis PV, De Danieli G, Lanata L, Zanasi A.* Efficacy of levodropropizine in pediatric cough. Pulm Pharmacol Ther. 2012;25(5):337-42.
56. *Dicpinigaitis PV.* Current and future peripherally-acting antitussives. Resp Physiol Neurobiol. 2006;152:356–62.
57. *Lavezzo A, Melillo G, Clavenna G, Omini C.* Peripheral site of action of levodropropizine in experimental-induced cough: role of sensory neuropeptides. Pulm Pharmacol. 1992;5:143–7.
58. *Banderali G, Riva E, Fiocchi A, Cordaro CI, Giovannini M.* Efficacy and tolerability of levodropropizine and dropropizine in children with non-productive cough. J Int Med Res. 1995; 23(3):175–83. doi: 10.1177/030006059502300304.
59. *Dicpinigaitis PV, Morice AH, Birring SS, McGarvey L, Smith JA, Canning BJ i sur.* Antitussive drugs-past, present, and future. Pharmacol Rev. 2014;66:468–512.
60. *Irwin RS, Curley FJ, Bennett FM.* Appropriate use of antitussives and protussives. A practical review. Drugs. 1993;46(1): 80–91.
61. *Daviskas E, Anderson SD, Jaques A, Charlton B.* Inhaled mannitol improves the hydration and surface properties of sputum in patients with cystic fibrosis. Chest. 2010;137(4):861–8.
62. *Bowler IM, Kelman B, Worthington D, Littlewood JM, Watson A, Conway SP i sur.* Nebulised amiloride in respiratory exacerbations of cystic fibrosis: a randomised controlled trial. Arch Dis Child. 1995;73(5):427–30.
63. *Wagner L, Cramer H, Klose P, Lauche R, Gass F, Dobos G i sur.* Herbal Medicine for Cough: A Systematic Review and Meta-Analysis. Forsch Komplementmed. 2015;22(6):359–68.
64. *Goldman RD.* Honey for treatment of cough in children. Can Fam Physician. 2014;60(12):1107–10.
65. *Oduwole O, Meremikwu MM, Oyo-Ita A, Udoh EE.* Honey for acute cough in children. Cochrane Database Syst Rev. 2012; (3):CD007094.
66. *Cohen HA, Rozen J, Kristal H, Laks Y, Berkovitch M, Uziel Y i sur.* Effect of honey on nocturnal cough and sleep quality: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Pediatrics. 2012;130(3):465–71.
67. *Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, Rubin BK, Irwin RS.* Children With Chronic Wet or Productive Cough – Treatment and Investigations: A Systematic Review. Chest. 2016;149(1):120.
68. *Marchant J, Masters IB, Champion A, Petsky H, Chang AB.* Randomised controlled trial of amoxycillin clavulanate in children with chronic wet cough. Thorax. 2012;67(8):689–93.
69. *Berger WE.* Allergic Rhinitis in Children: Diagnosis and Management Strategies. Pediatr Drugs. 2004;6:233–50.
70. *World Allergy Organization (WAO).* Pawanker R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF, Blaiss MS. White Book on Allergy: Update 2013. Milwaukee: World Allergy Organization; 2013.
71. *Gilani S, Shin JJ.* The Burden and Visit Prevalence of Pediatric Chronic Rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2017; 157(6):1048–52.
72. *Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S i sur.* Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(4):950-8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
73. *Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S i sur.* European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020;58(Suppl S29):1-464.
74. *Koufman JA.* Laryngopharyngeal reflux 2002: A new paradigm of airway disease. Ear Nose Throat J. 2004;(Suppl):article 10209.
75. *Baudoin T.* Laringofaringealni refluks (LPR) – nov pogled na bolesti dišnih putova. Medix. 2004;10(53).
76. *Baudoin T, Kosec A, Cor IS, Zaja O.* Clinical features and diagnostic reliability in paediatric laryngopharyngeal reflux. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2014;78(7):1101–6. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.04.024.
77. *Baudoin T, Košec A, Radetić M, Jelavić B, Žaja O.* Test vjerojatnosti dijagnoze laringofaringealnog refluksa u djece. Paediatr Croat. 2017;61(Suppl 1):170–3.
78. *Palmer R, Anon JP, Gallagher P.* Pediatric cough: what the otolaryngologists need to know. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;19:204–9.
79. De Blasio F, Virchow JC, Polverino M, Zanasi A, Behrakis PK, Kilinç G i sur. Cough management: a practical approach. Cough. 2011;7(1):7.
80. *Darrow DH, Siemens C.* Indications for tonsillectomy and adenoidectomy. Laryngoscope. 2002;112:6-10.
81. *Darrow DH, Siemens C.* Indications for tonsillectomy and adenoidectomy. Laryngoscope. 2002;112:6–10.

82. *Schupper AJ, Nation J, Pransky S.* Adenoidectomy in Children: What Is the Evidence and What Is Its Role? Curr Otorhinolaryngol Rep. 2018;6(1):64–73.
83. *DeBoer EM, Prager JD, Kerby GS, Stillwell PC.* Measuring Pediatric Bronchoscopy Outcomes Using an Electronic Medical Record. Ann Am Thorac Soc. 2016;13(5):678–83.
84. *Tan GX, Boss EF, Rhee DS.* Bronchoscopy for Pediatric Airway Foreign Body: Thirty-Day Adverse Outcomes in the ACS NSQIP-P. Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;160(2):326–31.
85. *Adali F, Uysal A, Bayramoglu S, Guner NT, Yilmaz G.* Virtual and fiber-optic bronchoscopy in patients with indication for tracheobronchial evaluation. Ann Thorac Med. 2010;5:104–9.
86. *Madanick RD.* Management of GERD-Related Chronic Cough. Gastroenterol Hepatol (NY). 2013;9(5):311–3.
87. *El Moussaoui R, Opmeer BC, de Borgie CA, Nieuwkerk P, Bossuyt PMM, Speelman P i sur.* Long-term symptom recovery and health-related quality of life in patients with mild-to-moderate-severe community-acquired pneumonia. Chest. 2006;130:1165–72.
88. FDA Restricts Use of Prescription Codeine Pain and Cough Medicines and Tramadol Pain Medicines in Children; Recommends Against Use in Breastfeeding Women. Silver Spring Food and Drug Administration; 2017.
89. Food and Drug Administration. http://www.fda.gov.
90. *Annoni S, Bellofiore A, Repossini E, Lazzeri M, Nicolini A, Tarsia P i sur.* Effectiveness of chest physiotherapy and pulmonary rehabilitation in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a narrative review. Monaldi Arch Chest Dis. 2020; 90(1).
91. *Rodrigues A, Muñoz Castro G, Jácome C, Langer D, Parry SM, Burtin C.* Current developments and future directions in respiratory physiotherapy. Eur Respir Rev. 2020;29(158):200264.
92. *Gomes GR, Donadio MVF.* Effects of the use of respiratory physiotherapy in children admitted with acute viral bronchiolitis. Arch Pediatr. 2018;25(6):394–8.
93. *Roqué i Figuls M, Giné-Garriga M, Granados Rugeles C, Perrotta C, Vilaró J.* Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2(2):CD004873.
94. *Pinto FR, Alexandrino AS, Correia-Costa L, Azevedo I.* Ambulatory chest physiotherapy in mild-to-moderate acute bronchiolitis in children under two years of age – A randomized control trial. Hong Kong Physiother J. 2021;41(2):99–108.
95. *McIlwaine M, Button B, Nevitt SJ.* Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2019(11):CD003147.

Liječ Vjesn 2023;145:117–124
https://doi.org/10.26800/LV-145-3-4-3

Izvorni rad | Original article

Samoprocijenjena spremnost za racionalno propisivanje antimikrobnih lijekova među diplomantima četiriju hrvatskih medicinskih fakulteta

Self-reported preparedness for prudent antimicrobial use in final-year students of four Croatian medical schools

Andrej Belančić[1,2]✉, Dora Palčevski[2,3], Robert Likić[4,5], Vera Vlahović-Palčevski[1,2,6]

[1] Odjel za kliničku farmakologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka
[2] Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka
[3] Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka
[4] Zavod za kliničku farmakologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb
[5] Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb
[6] Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija, Rijeka

Deskriptori
STUDENTI MEDICINE – psihologija, statistički podatci;
ANTIMIKROBNI LIJEKOVI – terapijska uporaba;
PROPISIVANJE LIJEKOVA – statistički podatci;
ZDRAVSTVENO ZNANJE, STAVOVI, PRAKSA;
DODIPLOMSKA MEDICINSKA EDUKACIJA;
MEDICINSKI FAKULTETI; ANKETE I UPITNICI;
HRVATSKA

SAŽETAK. *Cilj:* Procijeniti spremnost za racionalno propisivanje antimikrobnih lijekova među diplomantima četiriju hrvatskih medicinskih fakulteta temeljem samoprocjene. Nadalje, ustvrditi i raspraviti eventualno prisutne nejednakosti među edukacijskim kurikulumima medicinskih fakulteta. *Ispitanici i metode:* Svi studenti završne godine studija na svim četirima hrvatskim medicinskim fakultetima (Osijek, Rijeka, Split i Zagreb) mogli su sudjelovati u ovom presječnom istraživanju. Korišten je validirani upitnik radne skupine *ESGAP Student-PREPARE*. Riječ je o upitniku od 47 čestica, a uključuje pitanja o demografskim odrednicama, samoprocijenjenoj spremnosti za racionalno propisivanje antimikrobnih lijekova, percepciji o korisnosti različitih metoda poučavanja te percipiranoj potrebi za daljnjom edukacijom iz ove tematike. *Rezultati:* Stopa odaziva po pojedinim fakultetima bila je u rasponu od 15,71% do 31,33%. Razina samoprocijenjene „sveukupne spremnosti" (engl. *global preparedness score*, GPS) za racionalno propisivanje antimikrobnih lijekova po fakultetima iznosila je redom: Osijek 48,82; Zagreb 53,56; Rijeka 57,14 te Split 66,28. Prosječni GPS (56,45) u 2019. u Hrvatskoj nije bio statistički značajno različit od vrijednosti u 2015. godini (62,66). Splitski su studenti imali statistički značajno bolje rezultate u 3/27 kurikularnih područja, dok za preostala područja statistički značajna razlika nije pronađena. Većina je diplomanata (73,68% – 100%) izrazila potrebu za dodatnom edukacijom iz ove tematike. Samoprocijenjena dostupnost/korisnost interaktivnijih metoda poučavanja bila je veća na splitskom fakultetu. *Zaključak:* Hrvatski diplomanti medicine po završetku studija generalno se ne osjećaju dovoljno spremnima za samostalno propisivanje antimikrobnih lijekova koje im predstoji u skorašnjoj kliničkoj praksi. Osjetne interregionalne diskrepancije u spremnosti studenata za racionalno propisivanje antimikrobnih lijekova nisu pronađene, međutim uočene su značajnije razlike po pitanju samoprocijenjene dostupnosti/korisnosti pojedinih metoda poučavanja među fakultetima.

Descriptors
STUDENTS, MEDICAL – psychology, statistics and numerical data;
ANTI-BACTERIAL AGENTS – therapeutic use;
DRUG PRESCRIPTIONS – statistics and numerical data;
HEALTH KNOWLEDGE, ATTITUDES, PRACTICE;
EDUCATION, MEDICAL, UNDERGRADUATE;
SCHOOLS, MEDICAL; SURVEYS AND QUESTIONNAIRES;
CROATIA

SUMMARY. *Aim:* To assess self-reported preparedness for prudent antimicrobial use in final-year medical students in Croatia, and to determine possible inconsistencies in educational curricula in four Croatian medical schools. *Participants and methods:* All 2019 graduates were eligible to participate in this cross-sectional study at four Croatian medical schools (Osijek, Rijeka, Split, and Zagreb). The utilized questionnaire was developed by ESGAP Student-PREPARE Working Group. The 47-item questionnaire included questions on demographics, self-reported preparedness regarding prudent antimicrobial use, perceptions of the usefulness of teaching methods and perceived need for further education. *Results:* Response rates varied by medical school from 15.71% to 31.33%. Global preparedness scores (GPS; self-reported preparedness regarding prudent antimicrobial use) for Osijek, Zagreb, Rijeka and Split medical schools were: 48.82, 53.56, 57.14 and 66.28, respectively. Average GPS for Croatia in 2019 was 56.45, with no statistically significant difference from 2015 (62.66). A statistically significant difference was observed for 3/27 curriculum topics on prudent antimicrobial use, all in favour of Split medical students. Most students (73.68%–100%) reported requiring more/further education on antimicrobial use. A higher self-reported availability/usefulness of the more interactive teaching methods was reported for Split

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Andrej Belančić, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-7848-6600, Odjel za kliničku farmakologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka, e-pošta: a.belancic93@gmail.com

Primljeno 10. svibnja 2022., prihvaćeno 13. siječnja 2023.

Medical School. *Conclusion:* Croatian medical students who are about to start prescribing antimicrobials on their own, generally still do not feel sufficiently prepared to do so adequately. In 2019 no noticeable interregional discrepancies were found in self-reported preparedness for prudent antimicrobial use. Greater differences were observed in perceived usefulness of teaching methods between medical schools.

Tijekom studija medicine student treba naučiti osnovne principe dijagnosticiranja i liječenja infektivnih bolesti te razumjeti poveznicu između korištenja antibiotika i razvoja antimikrobne rezistencije.[1] Međutim, po završetku studija mladi liječnici i dalje se nerijetko osjećaju nedovoljno spremnima za propisivanje lijekova općenito, dok su u isto vrijeme odgovorni za osjetan postotak propisanih recepata.[2–4] Adekvatno propisivanje antimikrobnih lijekova, ponajviše zbog manjka kliničkog iskustva te znanja o racionalnoj farmakoterapiji, za njih predstavlja zahtjevan zadatak, a to u konačnici ima utjecaja na dodatan porast antimikrobne rezistencije.[5,6] Stoga je Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) u svom posljednjem globalnom akcijskom planu djelovanja protiv antimikrobne rezistencije naglasila važnost usmjeravanja intervencija na promicanje razboritog/racionalnog propisivanja antimikrobnih lijekova među studentima, a ne isključivo ili predominantno na poslijediplomsku razinu kao što je to bio slučaj ranije.[7]

U 2018. godini objavljeni su rezultati velikoga presječnog istraživanja koje je pružilo uvid u samoprocijenjenu spremnost studenata medicine za racionalno propisivanje antimikrobnih lijekova u 29 europskih zemalja.[5] Dyar i suradnici u nastavku su objavili i komparaciju između francuskih i švedskih diplomanata studija medicine po pitanju spremnosti za racionalno propisivanje antimikrobnih lijekova.[8] Međutim, prema našemu najboljem trenutnom saznanju, studije koje bi procjenjivale nacionalnu interregionalnu diskrepanciju u spremnosti studenata medicine za racionalno propisivanje antimikrobnih lijekova još uvijek nisu objavljene.

Cilj je naše studije stoga bio procijeniti spremnost za racionalno propisivanje antimikrobnih lijekova među diplomantima četiriju hrvatskih medicinskih fakulteta temeljem samoprocjene. Nadalje, ustvrditi i raspraviti eventualno prisutne nejednakosti među edukacijskim kurikulumima medicinskih fakulteta, i time postaviti temelje za unaprjeđenje nacionalnoga medicinskog kurikuluma, kao i aktivnosti te kampanju antimikrobnog upravljanja (engl. *antimicrobial stewardship*, AMS).

Materijali i metode

Presječno istraživanje, temeljeno na *web* upitniku, provedeno je na uzorku diplomanata četiriju hrvatskih medicinskih fakulteta (Osijek, Rijeka, Split i Zagreb) s ciljem utvrđivanja samoprocijenjene spremnosti studenata medicine za racionalno propisivanje antimikrobnih lijekova, komparacije različitih fakulteta i utvrđivanja eventualnih interkurikularnih diskrepancija. Svi su studenti završne godine studija (diplomanti medicine 2019. godine) imali priliku sudjelovati u istraživanju.

U provedbi ovog istraživanja korišten je anketni upitnik prethodno osmišljen i validiran od strane radne skupine *ESGAP Student-PREPARE*. Cjelokupni dizajn i razvoj ovog upitnika detaljno je prikazan drugdje.[5] Ukratko, riječ je o upitniku koji se sastoji od 47 čestica, a uključuje pitanja o demografskim odrednicama, samoprocijenjenoj spremnosti iz 27 različitih kurikularnih područja vezanih uz racionalno propisivanje antimikrobnih lijekova (po principu 7-stupanjske Likertove ljestvice), percepciji o korisnosti različitih metoda poučavanja te percipiranoj potrebi za daljnjom edukacijom iz ove tematike (dostupno na: https://doi.org/10.1093/jac/dky150). Korištena je izvorna verzija upitnika (s ciljem metodološke kongruentnosti) te su ga studenti stoga mogli ispunjavati isključivo na engleskom jeziku.

Upitnik je bio slobodno dostupan na platformi *SurveyMonkey*® od 11. svibnja do kraja lipnja 2019. godine. Diplomanti medicine dobili su poziv za sudjelovanje u istraživanju putem studentske *Facebook* grupe od njihovoga lokalnog studentskog predstavnika. Po isteku nekoliko tjedana slani su i podsjetnici, a posebice onim fakultetima na kojima je bila niska stopa odaziva. Naposljetku smo prikupili ukupno 159 ispitanika (N_{Osijek}=11, N_{Rijeka}=35, N_{Split}=19, N_{Zagreb}=94).

Odgovori na pitanja o spremnosti za propisivanje antimikrobnih lijekova iz 27 kurikularnih područja bili su podijeljeni u dvije kategorije (1–3: nedovoljno spreman; 4–7: dovoljno spreman). Kao što je to prethodno sugerirano i detaljno opisano u članku Dyara i suradnika, razina „tematske spremnosti" na razini medicinskog fakulteta određena je za svako od 27 kurikularnih područja pojedinačno, a putem izračuna postotka studenata na tom medicinskom fakultetu koji su se izrazili kao dovoljno spremni (≥4) iz tog područja.[5] Razina „sveukupne spremnosti" na nivou medicinskog fakulteta izračunata je kao aritmetička sredina razina individualne sveukupne spremnosti studenata (udio područja za koja se student izrazio kao dovoljno spreman gledavši od ukupnih 27 područja) na pojedinom medicinskom fakultetu.[5] Podatci su ekstrahirani iz platforme *SurveyMonkey*® te je potom provedena statistička analiza u programu *Microsoft Excel* (*Microsoft Office*) i programskom jeziku R v.4.1.1. Za procjenu normalnosti distribucije korišten je Kolmogorov-Smirnovljev test. Vrijednosti varijabli prikazane su apsolutnim i relativnim frekvencijama te mjerama središnjice i raspršenja. Za procjenu statistički značajne razlike između skupina

korišteni su neparametrijski testovi – Kruskal-Wallis test (usporedba s obzirom na pripadnost pojedinom medicinskom fakultetu). Za usporedbu frekvencija između skupina korišten je $\chi 2$ test. Razina statističke značajnosti procijenjena je na P <0,05.

Ovo je istraživanje u cijelosti provedeno u skladu s revidiranom Helsinškom deklaracijom, a odobreno je i od strane etičkih povjerenstava studijom uključenih sveučilišta.

Rezultati

Istraživanje je obuhvatilo ukupno 159 diplomanata, od kojih je 68,55% bilo ženskog spola (N=109). Prosječna dob ispitanika bila je 24,8 godina. Stopa odaziva po pojedinim fakultetima bila je redom: Osijek 15,71% (11/70), Split 21,11% (19/90), Rijeka 28,0% (35/125), Zagreb 31,33% (94/300). Generalna razina „sveukupne" spremnosti (engl. *global preparedness score*, GPS) za racionalno propisivanje antimikrobnih lijekova (objedinjeno za sve hrvatske diplomante 2019. godine) iznosila je 56,45. Razina „sveukupne spremnosti" za racionalno propisivanje antimikrobnih lijekova po fakultetima iznosila je redom: Osijek 48,82, Zagreb 53,56, Rijeka 57,14, Split 66,28. Splitski su diplomanti imali statistički značajno bolje rezultate u 3/27 (iako su bolje rezultate imali u njih ukupno 22/27) pojedinih kurikularnih područja korištenih za samoprocjenu spremnosti za racionalno propisivanje antimikrobnih lijekova: procjena praćenja potrošnje antimikrobnih lijekova po odjelima i interpretacija tih rezultata, rad u multidisciplinarnom timu vezano uz racionalno propisivanje antimikrobnih lijekova, korištenje znanja o najčešćim mehanizmima nastanka antimikrobne rezistencije (tablica 1). Većina diplomanata (ukupno 82,39%) izrazila je potrebu za dodatnom edukacijom po pitanju racionalnog propisivanja antimikrobnih lijekova, no statistički značajna razlika između četiriju fakulteta (73,68 – 100%) nije pronađena za ovu odrednicu (slika 1). Samoprocijenjena dostupnost/korisnost interaktivnijih i praktičnijih metoda poučavanja/oblika nastave (npr. nastava u manjim grupama, aktivno učenje, *„role-playing"* učenje, praktična nastava vezana uz infektološku i mikrobiološku tematiku) bila je veća na splitskom fakultetu (slika 2).

Rasprava

Prethodno provedne međunarodne studije generalno su pokazale nisku razinu spremnosti diplomanata medicine za racionalno propisivanje antimikrobnih lijekova te potrebu za daljnjim dodatnim oblicima edukacije iz ove tematike.[5,8] Svjetska je zdravstvena organizacija u recentnom globalnom akcijskom planu djelovanja protiv antimikrobne rezistencije naglasila važnost usmjeravanja intervencija za promicanje razboritog/racionalnog propisivanja antimikrobnih lijekova prema studentima, a ne isključivo ili predominantno na poslijediplomsku razinu kao što je to bio slučaj ranije.[7] Smatra se kako je AMS edukacija/intervencija učinkovitija kada se provodi na preddiplomskoj razini jer studenti medicine na studiju tek formiraju svoja uvjerenja, znanja, stavove i navike o antimikrobnom propisivanju, dok su kod primjerice specijalista potonji već formirani i pretežno uvriježeni (postupanje prema ranije naučenim obrascima) te ih je time teže modificirati.[1] Iz tih razloga proizlazi i važnost ove naše studije koja je za cilj imala ispitati i usporediti samoprocijenjenu spremnost za racionalno propisivanje antimikrobnih lijekova među diplomantima četiriju hrvatskih medicinskih fakulteta, dostupnost i korisnost metoda poučavanja te želju/potrebu diplomanata za dodatnim oblicima edukacije na temu racionalne antimikrobne terapije, a sve s ciljem utvrđivanja eventualnih nedostataka u znanju i inkonzistencija u dostupnoj edukaciji te postavljanja temelja za unaprjeđenje kvalitete edukacije studenata medicine o propisivanju antimikrobnih lijekova. Važnost promptnog djelovanja tim je veća što studije provedene na nacionalnoj razini pokazuju nešto nižu stopu adherencije antimikrobnim smjernicama (u usporedbi s europskim prosjekom) te generalnu sklonost/lakoću propisivanja antimikrobnih lijekova bez jasne indikacije.[9–11]

Razina „sveukupne spremnosti" (engl. *global preparedness score*, GPS) za racionalno propisivanje antimikrobnih lijekova bila je najviša na splitskom fakultetu (66,28), a najniža na osječkom (48,82). Za usporedbu, u studiji Dyara i suradnika prosječni GPS za švedske medicinske fakultete bio je 83,4, dok je za francuske fakultete iznosio 74,7.[8] Najniži prosječni GPS na razini Europe (međunarodna studija provedena 2015. godine u 29 europskih zemalja) verificiran je za portugalske studente medicine, a iznosio je 54,8.[5] U toj je studiji GPS za Hrvatsku iznosio 62,66, što nije statistički značajno različito u odnosu na ukupni prosječni hrvatski GPS u ovoj ovdje studiji koji iznosi 56,45.[5]

Gledajući pojedine segmente, statistički značajno bolje rezultate splitski su studenti imali u svega 3 od ukupno 27 (iako su imali bolje rezultate u njih ukupno 22 od 27) različitih kurikularnih područja korištenih za samoprocjenu spremnosti za racionalno propisivanje antimikrobnih lijekova: procjena praćenja potrošnje antimikrobnih lijekova po odjelima i interpretacija tih rezultata, rad u multidisciplinarnom timu vezano uz racionalno propisivanje antimikrobnih lijekova, korištenje znanja o najčešćim mehanizmima nastanka antimikrobne rezistencije. Za preostala kurikularna područja nije pronađena statistički značajna razlika u percepciji spremnosti diplomanata među fakultetima, te se čini da razina interregionalne inkonzistencije u znanju nije osjetno izražena u Hrvatskoj, iako rezultate treba interpretirati s oprezom, a ponajviše s obzirom na odsutnost objektivnih pokazatelja znanja.

Tablica 1. Samoprocijenjena spremnost u pojedinim kurikularnim područjima vezanim uz racionalno propisivanje antimikrobnih lijekova po hrvatskim medicinskim fakultetima

Table 1. Self-reported preparedness in curriculum topics related to prudent antimicrobial use in Croatian medical schools

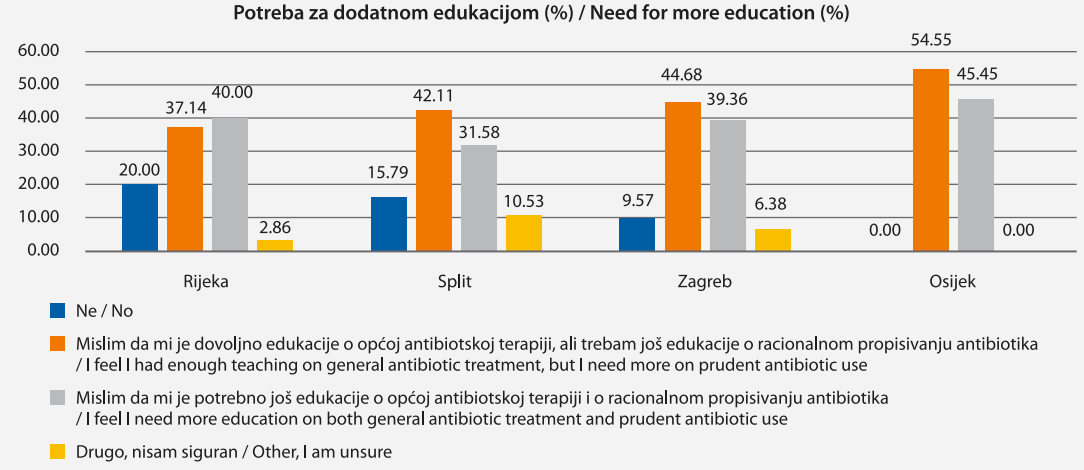
Tema / Topic	Osijek (X±SD)	Rijeka (X±SD)	Split (X±SD)	Zagreb (X±SD)	p vrijednost / p value
Prepoznati kliničke znakove infekcije / To recognise clinical signs of infection	5,18 ± 1,40	4,97 ± 1,82	6,0 ± 1,05	5,10 ± 1,83	0,167
Procijeniti kliničku ozbiljnost infekcije (npr. koristeći se kriterijima, poput kriterija za septički šok) / To assess the clinical severity of infection (e.g. using criteria such as septic shock criteria)	3,73 ± 1,35	4,49 ± 1,69	4,74 ± 1,15	4,23 ± 1,69	0,451
Koristiti POC testove (npr. test trake za analizu urina, brzi test za streptokokni faringitis) / To use point-of-care tests (e.g. urine dipstick, rapid diagnostic tests for streptococcal pharyngitis)	2,36 ± 1,57	3,11 ± 1,75	3,68 ± 1,63	3,32 ± 1,94	0,239
Interpretirati biokemijske markere upale (npr. CRP) / To interpret biochemical markers of inflammation (e.g. CRP)	4,55 ± 1,29	5,41 ± 1,35	5,79 ± 0,98	5,02 ± 1,60	0,065
Odlučiti kada je važno uzeti mikrobiološke uzorke prije započinjanja antibiotske terapije / To decide when it is important to take microbiological samples before starting antibiotic therapy	3,55 ± 1,81	4,29 ± 1,58	4,74 ± 1,52	4,18 ± 1,65	0,376
Interpretirati osnovne mikrobiološke pretrage (npr. hemokulture, antibiogram) / To interpret basic microbiological investigations (e.g. blood cultures, antibiotic susceptibility reporting)	4,91 ± 1,64	4,77 ± 1,46	5,16 ± 1,21	4,64 ± 1,63	0,623
Prepoznati kliničke situacije u kojima nije potrebno propisati antibiotik / To identify clinical situations when not to prescribe antibiotic	4,27 ± 1,49	4,80 ± 1,45	4,79 ± 1,36	4,18 ± 1,72	0,147
Razlikovati bakterijsku kolonizaciju od infekcije (npr. asimptomatska bakteriurija) / To differentiate between bacterial colonisation and infection (e.g. asymptomatic bacteriuria)	4,82 ± 1,83	4,29 ± 1,72	4,74 ± 1,59	4,08 ± 1,77	0,405
Razlikovati bakterijske od virusnih infekcija gornjega respiratornog trakta / To differentiate between bacterial and viral upper respiratory tract infections	5,0 ± 1,48	5,20 ± 1,66	5,16 ± 1,50	5,01 ± 1,72	0,946
Odabrati inicijalnu empirijsku terapiju na temelju najvjerojatnijih patogena i obrazaca antimikrobne rezistencije, bez korištenja smjernica / To select initial empirical therapy based on the most likely pathogen(s) and antibiotic resistance patterns, without using guidelines	4,09 ± 1,51	3,49 ± 1,63	3,68 ± 1,70	3,22 ± 1,50	0,248
Odlučiti o hitnosti uvođenja antibiotika u različitim situacijama (npr. <1 h za sepsu, ne-hitno za kroničnu infekciju kostiju) / To decide the urgency of antibiotic administration in different situations (e.g. <1 h for severe sepsis, non-urgent for chronic bone infections)	3,45 ± 2,07	3,40 ± 1,85	3,63 ± 1,42	3,32 ± 1,68	0,915
Propisati antibiotik vodeći se nacionalnim/lokalnim smjernicama / To prescribe antibiotic therapy according to national/local guidelines	3,82 ± 1,89	3,29 ± 1,78	3,89 ± 1,70	3,52 ± 1,62	0,470
Procijeniti alergiju na antibiotik (npr. razlikovati anafilaksu od ostalih oblika preosjetljivosti) / To assess antibiotic allergies (e.g. differentiating between anaphylaxis and hypersensitivity)	3,73 ± 1,74	3,26 ± 1,54	3,74 ± 1,76	3,60 ± 1,83	0,762
Prepoznati indikacije za kombiniranu antibiotsku terapiju / To identify indications for combination antibiotic therapy	2,73 ± 1,01	2,66 ± 1,59	3,26 ± 1,79	2,77 ± 1,57	0,695
Odrediti najkraće moguće, a pritom adekvatno, trajanje antibiotske terapije za specifične infekcije / To decide the shortest possible adequate duration of antibiotic therapy for a specific infection	2,82 ± 1,47	3,09 ± 1,50	3,37 ± 1,42	2,86 ± 1,66	0,740
Propisati antibiotik vodeći se principima kirurške antibiotske profilakse / To prescribe using principles of surgical antibiotic prophylaxis	2,27 ± 0,90	2,89 ± 1,78	3,58 ± 1,30	2,72 ± 1,61	0,086
Procijeniti potrebu za nastavkom ili promjenom antibiotske terapije nakon 48–72 h, vodeći se kliničkim tijekom i laboratorijskim nalazima / To review the need to continue or change antibiotic therapy after 48–72 h, based on clinical evolution and laboratory results	3,09 ± 1,76	3,60 ± 1,79	3,89 ± 1,24	3,34 ± 1,62	0,397
Procijeniti kliničke ishode i potencijalne razloge za neuspjeh antibiotske terapije / To assess clinical outcomes and possible reasons for failure of antibiotic treatment	2,91 ± 1,51	3,60 ± 1,44	3,32 ± 1,25	3,18 ± 1,71	0,522

Tablica 1. Nastavak
Table 1. Continued

Tema / Topic	Osijek (X±SD)	Rijeka (X±SD)	Split (X±SD)	Zagreb (X±SD)	p vrijednost / p value
Odlučiti kada intravensku antibiotsku terapiju promijeniti u peroralnu / To decide when to switch from intravenous (IV) to oral antibiotic therapy	1,91 ± 1,14	2,94 ± 1,71	3,21 ± 1,23	2,48 ± 1,64	0,088
Procjena praćenja potrošnje antibiotika po odjelima i interpretacija tih rezultata / To measure/audit antibiotic use in a clinical setting, and to interpret the results of such studies	1,55 ± 1,44	2,20 ± 1,71	3,63 ± 1,38	2,16 ± 1,68	**0,003**
Raditi u multidisciplinarnom timu vezano uz racionalno/odgovorno propisivanje antibiotika u bolnicama / To work within the multi-disciplinary team in managing antibiotic use in hospitals	1,55 ± 1,51	2,37 ± 1,91	3,68 ± 1,0	2,11 ± 1,69	**0,001**
Raspraviti korištenje antibiotika s pacijentom koji traži antibiotik, a kada potonji nije potreban / To discuss antibiotic use with patients who are asking for antibiotics, when I feel they are not necessary	3,45 ± 2,30	4,51 ± 1,85	5,32 ± 1,34	4,32 ± 2,15	0,146
Komunicirati s nadležnim liječnikom u situacijama kada smatram da antibiotik nije nužan, a nadležni liječnik je drugačijeg mišljenja / To communicate with senior doctors in situations where I feel antibiotics are not necessary, but I feel I am being inappropriately pressured into prescribing by senior doctors	1,82 ± 1,66	3,0 ± 1,88	3,37 ± 1,57	2,54 ± 1,87	0,073
Koristiti znanja o najčešćim mehanizmima nastanka antimikrobne rezistencije u patogena / To use knowledge of the common mechanisms of antibiotic resistance in pathogens	3,82 ± 1,94	4,26 ± 1,62	4,74 ± 1,24	3,61 ± 1,67	**0,031**
Koristiti znanja iz epidemiologije bakterijske rezistencije, uključujući i lokalne/regionalne varijacije / To use knowledge of the epidemiology of bacterial resistance, including local/regional variations	3,09 ± 1,58	3,43 ± 1,85	3,68 ± 1,45	3,05 ± 1,60	0,381
Prakticirati učinkovitu kontrolu infekcije i higijene (s ciljem prevencije širenja bakterija) / To practise effective infection control and hygiene (to prevent spread of bacteria)	4,55 ± 1,69	5,17 ± 1,60	5,37 ± 1,42	5,04 ± 1,80	0,595
Koristiti znanja o negativnim posljedicama korištenja antibiotika (bakterijska rezistencija, toksični/neželjeni učinci, cijena, infekcije *Clostridium difficile*) / To use knowledge of the negative consequences of antibiotic use (bacterial resistance, toxic/adverse effects, cost, Clostridium difficile infections)	4,73 ± 1,95	5,14 ± 1,40	5,53 ± 1,17	4,85 ± 1,76	0,472

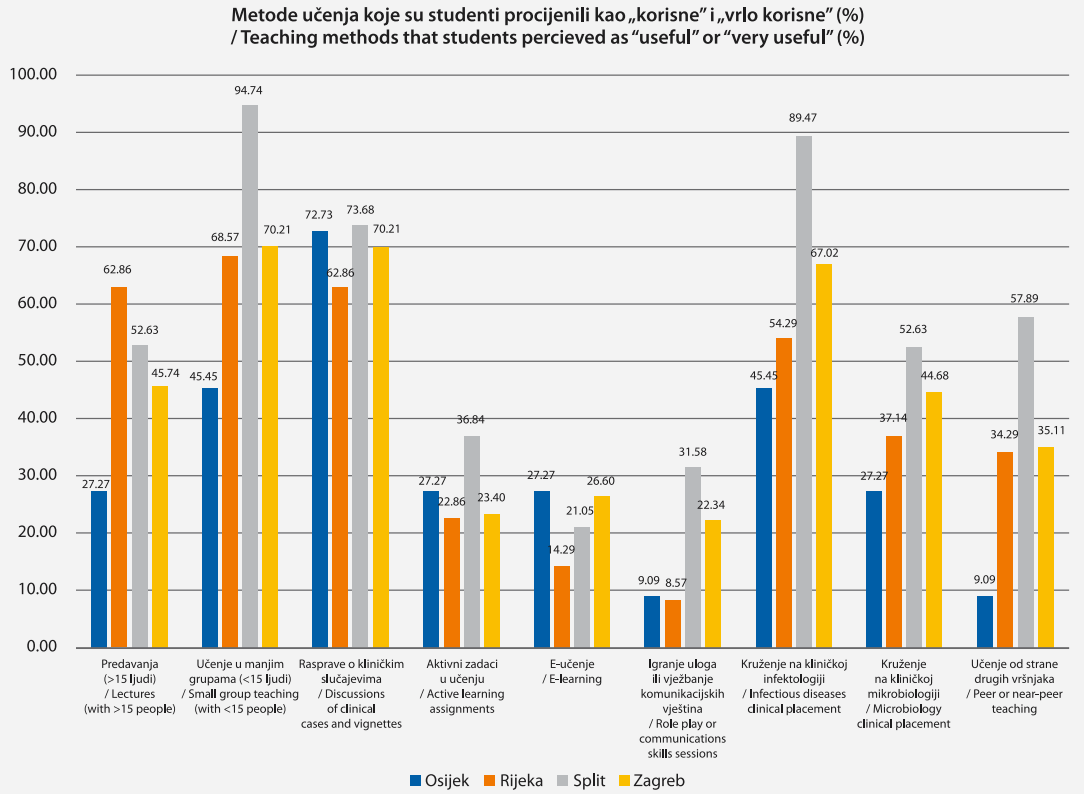
Analizom tadašnjih kurikuluma kolegija relevantnih za ovu tematiku (mikrobiologija, farmakologija, infektologija, klinička farmakologija/racionalna farmakoterapija), po pitanju broja ECTS-a i razdoblju održavanja (godina studija), nisu pronađene značajne razlike među medicinskim fakultetima u Hrvatskoj. Medicinska mikrobiologija i farmakologija održavaju se na svim četirima fakultetima na trećoj godini studija, a nose ukupno 7 (Split) – 8, odnosno 10 (Rijeka, Split) – 11 ECTS-bodova, redoslijedom navođenja. Nadalje, na Medicinskom fakultetu u Rijeci infektologija i klinička mikrobiologija povezane su u jedinstven predmet od ukupno 8 ECTS-bodova, a koji se održava na četvrtoj godini, dok su na preostalim fakultetima te dvije odrednice odvojene i nose 5 (Split) – 6 ECTS-a (kolegij infektologija) + 2 ECTS-a (kolegij klinička mikrobiologija). Klinička farmakologija/Racionalna farmakoterapija jest kolegij na šestoj godini protuvrijednosti ukupno 3 (Rijeka) – 4 (Zagreb, Osijek) ECTS-a. Tu je Medicinski fakultet u Splitu izuzetak, gdje klinička farmakologija zasad postoji isključivo kao fakultativni/izborni kolegij. Pregledom kurikuluma nisu pronađena dostatna objašnjenja za interpretaciju dijela rezultata za koje je uočena statistička značajnost/superiornost po pitanju pojedinih odrednica samoprocijenjene spremnosti studenata za racionalno propisivanje antimikrobnih lijekova prema pripadnosti fakultetima.

Rezultati samoprocijenjene dostupnosti i korisnosti pojedinih metoda poučavanja ukazali su na veću samoprocijenjenu korisnost/dostupnost interaktivnih metoda poučavanja (npr. aktivno učenje, nastava u manjim grupama, prikazi slučajeva, praktična nastava vezana uz infektološku i mikrobiološku tematiku i slično) na splitskom fakultetu, što može biti eventualno moguće objašnjenje za nešto bolje rezultate splitskih studenata po pitanju samoprocijenjene spremnosti za racionalno propisivanje antimikrobne terapije. Slične su rezultate dobili Dyar i suradnici pri usporedbi šved-



Slika 1. Potreba za dodatnom edukacijom po pitanju racionalnog propisivanja antimikrobnih lijekova prema hrvatskim medicinskim fakultetima

Figure 1. Need for more education on prudent antimicrobial use by Croatian medical schools



Slika 2. Samoprocijenjena korisnost/dostupnost pojedinih metoda poučavanja/oblika nastave prema hrvatskim medicinskim fakultetima

Figure 2. Self-reported usefulness/availability of different teaching methods by Croatian medical schools

skih i francuskih diplomanata – švedski su diplomanti bili superiorniji po pitanju razine samoprocijenjene spremnosti za racionalno propisivanje antimikrobne terapije (u 21/27 kurikularnih područja), a istovremeno su prijavili i statistički značajno veću dostupnost/korisnost interaktivnih oblika nastave/metoda poučavanja.[8] Kroz interaktivne i praktične oblike nastave (engl. *case/problem-based*) student većinom stekne više samopouzdanja te vještina potrebnih za buduću kliničku praksu, nego li je to slučaj kod „klasičnih" predavanja. Međutim, valja napomenuti kako se naši rezultati temelje na samoprocjeni diplomanata (su-

bjektivni parametar), a ne o objektivnoj evaluaciji svih komponenti kurikuluma i pojedinih komponenata nastave. Stoga ovo ne mora ni biti jedino objašnjenje za rezultate samoprocijenjene spremnosti za racionalno propisivanje antimikrobnih lijekova. Primjerice, nekritičan student može se smatrati spremnim za racionalno propisivanje antimikrobnih lijekova, a pritom imati nisku razinu znanja i stečenih vještina, dok naprotiv, uplašeni student i/ili onaj tko je izrazito samokritičan bit će sam prema sebi stroži iako je možda usvojio znatno više znanja i kompetencija. Na taj način subjektivna spremnost i ona objektivna (znanje i vještine dokazane/evaluirane testom) ne moraju nužno korelirati. Ipak, uvjerenost i osjećaj spremnosti vrlo su važni u kliničkoj medicinskoj praksi i potrebni u svakodnevnom radu te ih stoga ne treba zanemariti. U ovom je kontekstu važno istaknuti kako su upravo diplomanti 2019. godine bili prva generacija studenata koji po završetku studija nisu imali medicinski polugodišnji stručni staž, a tek su po završetku studija dobili informaciju o mogućnosti odlaska na sekundarijat (princip samoizbora). Ovo je u nekih moglo rezultirati dodatnim strahom i osjećajem nesigurnosti, što je također moglo utjecati na rezultate o spremnosti i korisnosti dostupnih metoda poučavanja na fakultetima. To potvrđuju i podatci kako je 73,68 – 100% diplomanata svih četiriju fakulteta iskazalo potrebu za dodatnim oblicima edukacije vezano uz racionalno propisivanje antimikrobne terapije u kliničkoj praksi. Najviše je diplomanata (na svim fakultetima) izrazilo potrebu za interaktivnim i praktično-orijentiranim metodama poučavanja kao što su prikazi slučajeva te praktična nastava/učenje na stvarnom pacijentu/slučaju iz kliničke prakse. Nekolicina je diplomanata istaknula kako bi bilo korisno da se kolegiji relevantni za antimikrobnu terapiju održavaju i na kasnijim godinama studija, a ne pretežno do četvrte godine, jer u tom slučaju razina znanja i vještina osjetno deteriorira do trenutka kada studenti krenu raditi. Ovdje se svakako nameće važnost kolegija Klinička farmakologija/Racionalna farmakoterapija koji studenti imaju na posljednjoj/šestoj godini njihova studija. Smatramo da bi bilo korisno ovom kolegiju dodati sate nastave (ECTS-bodove) posvećene racionalnoj primjeni antimikrobnih lijekova, razmjerno značaju globalnoga javnozdravstvenog problema antimikrobne rezistencije.

Posebnost je ovog istraživanja u činjenici da je to prva usporedba samoprocijenjene spremnosti za racionalno propisivanje antimikrobne terapije i dostupnosti/korisnosti pojedinih metoda poučavanja među diplomantima svih medicinskih fakulteta u Hrvatskoj, a s ciljem procjene potencijalne interregionalne diskrepancije. Saznanja dobivena ovakvim istraživanjem mogu poslužiti identificiranju nedostataka u znanju studenata iz pojedinih područja vezanih za racionalno propisivanje lijekova. Nadalje, rezultati ukazuju na nekonzistentnost kurikuluma/izvedbenih nastavnih programa hrvatskih medicinskih fakulteta (s obzirom na odsutnost jednoznačnoga nacionalnog kurikuluma), što može postaviti temelje za unaprjeđenje edukacije o racionalnom propisivanju antimikrobnih lijekova općenito (npr. postavljanje novih ciljeva učenja prema Bloomovoj taksonomiji, implementacija učinkovitijih i manje zastupljenih metoda poučavanja i slično). Prednost je ovog istraživanja što je za samoprocjenu spremnosti za propisivanje te utvrđivanje dostupnosti/korisnosti metoda poučavanja korišten anketni upitnik radne skupine *ESGAP Student-PREPARE* koji je visoke razine pouzdanosti, a prethodno je validiran na uzorku studenata medicine 29 različitih europskih zemalja (između ostalog i hrvatskih diplomanata 2015. godine). Ovime je osigurana komparativnost ovim istraživanjem ishodovanih rezultata s prethodno provedenim studijama ovakve tematike.[5,8]

S obzirom na to da je čak 82,39% diplomanata izrazilo potrebu za dodatnom edukacijom iz racionalnog propisivanja antibiotika, razvidno je da se nastava iz ove tematike zasigurno treba intenzivirati, a osobito kroz interaktivne i praktične (engl. *case/problem-based*) nastavne sadržaje. Nadalje, znanje iz racionalnog propisivanja antimikrobnih lijekova svakako se dalje stječe i unaprjeđuje i po završetku studija kroz rad u praksi; iz tog razloga bio bi vrlo koristan i adekvatan programski definiran rad s mentorom vezan uz racionalnu farmakoterapiju i propisivanje u toj ranoj poslijediplomskoj fazi.

Nedostatak ovog istraživanja jest relativno mali uzorak ispitanika. Međutim, uzorak čini gotovo 30% svih diplomanata medicine u Hrvatskoj 2019. godine, čime se može smatrati reprezentativnim. Slična je bila i veličina uzorka u studiji koja je uspoređivala razlike u samoprocijenjenoj spremnosti za racionalno propisivanje antimikrobne terapije između francuskih i švedskih studenata medicine (27,2% i 26,9% od ukupnog broja diplomanata medicine tih država).[8] Udio odaziva u našem istraživanju bio je donekle jednak među fakultetima i iznosio je između 15,71% i 31,33%, a u statističkoj obradi korišteni su neparametrijski testovi koji su stroži u procjeni statističke značajnosti (što je važno s obzirom na relativnu neujednačenost frekvencija među grupama) te su dobiveni rezultati u ovom slučaju time pouzdaniji/interpretabilniji. Slijedeći mogući nedostatak ovog istraživanja jest korištenje anketnog upitnika na engleskom jeziku, što je moglo imati odraza na rezultate studenata koji se lošije služe engleskim jezikom. Međutim, prevođenjem izvornoga anketnog upitnika na hrvatski jezik potencijalno bi se izgubila visoka razina pouzdanosti (dokazano visoki Cronbachov α-koeficijent), a time i usporedivost s prethodnim istraživanjima provedenim od strane radne skupine *ESGAP Student-PREPARE*. Ipak, studenti su se izjasnili (98,74%, 157/159) da im korištenje engleskog jezika nije predstavljalo nikakav problem pri popunjavanju upitnika.

Ovim je istraživanjem ispitivana samoprocijenjena spremnost studenata za racionalno propisivanje antimikrobne terapije, što je subjektivan parametar, a ne objektivno znanje procijenjeno putem svojevrsnog testa znanja. Uspoređivani su isključivo kurikulumi na razini trajanja/broja sati (ekvivalent ECTS-bodova) te po vremenu uvrštenosti (godina studija) za ovu tematiku relevantnih kolegija u kurikulum. Cilj ovog istraživanja nije bio usporediti ciljeve učenja navedene u pojedinim izvedbenim nastavnim programima pojednih kolegija među različitim fakultetima, kao niti objektivizirati njihovu stvarnu usvojenost po položenom kolegiju, odnosno kvalitetu pojedinih nastavnih materijala/cjelina, niti je to bilo moguće učiniti istraživanjem ovakvog dizajna.

Naposljetku, bilo bi izuzetno zanimljivo istražiti hoće li i kakve će posljedice imati pandemija COVID-19 na spremnost studenata za racionalno propisivanje antimikrobne terapije te na dostupnost/zastupljenost i korisnost pojedinih vrsta metoda poučavanja (npr. više e-učenja i *online* predavanja, a manje *face-to-face* interakcije i praktične nastave/učenja na stvarnom pacijentu). Stoga bi bilo korisno i ponoviti istraživanje ovakvoga dizajna i metodologije u tijeku i po završetku trenutne pandemije, tim više što je ovo istraživanje postavilo dobre temelje i osiguralo usporedivost rezultata budućeg istraživanja. Budućim bi istraživanjem bilo korisno prikupiti i objektivne pokazatelje znanja (test znanja o propisivanju lijekova) te odrediti korelacije sa subjektivnim parametrima percepcije vlastitog znanja. Ovo bi sveukupno u konačnici moglo utjecati na unaprjeđenje razine educiranosti budućih liječnika o racionalnom propisivanju antimikrobnih lijekova, čime bi se pridonijelo usporavanju stopa antimikrobne rezistencije, kako na regionalnoj tako i na globalnoj razini.

Zaključak

S obzirom na rastuću stopu antimikrobne rezistencije iznimno je važno provoditi kvalitetnu edukaciju o racionalnom propisivanju antimikrobne terapije već od samih početaka medicinske edukacije. Diplomanti medicine generalno se ne osjećaju dovoljno spremnima za racionalno propisivanje lijekova koji se najčešće propisuju, a koje im predstoji u skorašnjoj kliničkoj praksi, te imaju potrebu za daljnjim i dodatnim oblicima edukacije. Razina samoprocijenjene „sveukupne spremnosti" za racionalno propisivanje antimikrobnih lijekova za hrvatske je diplomante bila niža u 2019. godini nego što je to bilo 2015. godine. Splitski su diplomanti prijavili nešto bolju razinu samoprocijenjene (subjektivne) spremnosti za racionalno propisivanje antimikrobne terapije i veću samoprocijenjenu korisnost/dostupnost interaktivnijih metoda učenja u nastavi. Bilo bi izuzetno zanimljivo istražiti kakve će posljedice pandemija COVID-19 imati na razinu spremnosti diplomanata za racionalno propisivanje antimikrobne terapije (subjektivnu, ali i objektivnu) zbog promjene oblika i metoda nastave tijekom pandemije (nastava *online*, uz manjak praktičnih oblika nastave).

INFORMACIJA O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: DP, VVP

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: AB, DP, RL, VVP

Pisanje prve verzije rada: AB

Kritička revizija: AB, DP, RL, VVP

LITERATURA

1. *Pulcini C, Gyssens IC.* How to educate prescribers in antimicrobial stewardship practices. Virulence. 2013;4:192–202.
2. *Alexander C, Millar J, Szhmidt N, Hanlon K, Cleland J.* Can new doctors be prepared for practice? A review. Clin Teach. 2014;11:188–92.
3. *Brinkman DJ, Tichelaar J, Schutte T, Benemei S, Böttiger Y, Chamontin B i sur; Working Group Research on CPT Education of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT).* Essential competencies in prescribing: A first european cross-sectional study among 895 final-year medical students. Clin Pharmacol Ther. 2017;101:281–9.
4. *Brinkman DJ, Tichelaar J, Graaf S, Otten RHJ, Richir MC, van Agtmael MA.* Do final-year medical students have sufficient prescribing competencies? A systematic literature review. Br J Clin Pharmacol. 2018;84:615–35.
5. *Dyar OJ, Nathwani D, Monnet DL, Gyssens IC, Stålsby Lundborg C, Pulcini C; ESGAP Student-PREPARE Working Group.* Do medical students feel prepared to prescribe antibiotics responsibly? Results from a cross-sectional survey in 29 European countries. J Antimicrob Chemother. 2018;73:2236–42.
6. *Pulcini C, Wencker F, Frimodt-Møller N, Kern WV, Nathwani D, Rodríguez-Baño J i sur.; ESGAP Curriculum Working Group.* European survey on principles of prudent antibiotic prescribing teaching in undergraduate students. Clin Microbiol Infect. 2015;21:354–61.
7. *World Health Organization.* Global Action Plan on Antimicrobial Resistance [Internet]. 2015 May. Dostupno na: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_R7-en.pdf?ua=1. Pristupljeno: 2. 11. 2021.
8. *Dyar OJ, Lund M, Lindsjö C, Stålsby Lundborg C, Pulcini C; French-Swedish Student-PREPARE ESGAP working group.* Preparedness to prescribe antibiotics responsibly: a comparison between final year medical students in France and Sweeden. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38:711–7.
9. *Belančić A, Stanić Benić M, Skočibušić N, Palčevski D, Vlahović-Palčevski V.* Repeated point prevalence survey on antimicrobial use in a university hospital: what have we learned? Int J Pharm Pract. 2021;29:362–8.
10. *Radošević Quadranti N, Vlahović-Palčevski V, Popović B, Diminić-Lisica I.* Impact of guidelines on antibiotic prescribing approach in primary care-a 10-year study. Fam Pract. 2021;38:259–64.
11. *Rusic D, Bozic J, Bukic J, Vilovic M, Tomicic M, Seselja Perisin A i sur.* Antimicrobial Resistance: Physicians' and Pharmacists' Perspective. Microb Drug Resist. 2021;27:670–7.

Liječ Vjesn 2023;145:125–129
https://doi.org/10.26800/LV-145-3-4-4

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Sertoliformni cistadenom rete testisa – prikaz bolesnika i pregled literature

Sertoliform cystadenoma of the rete testis – case report and literature review

Maša Pošpaić[1]✉, Božo Krušlin[2,3], Monika Ulamec[2,3]

[1] Odjel patologije i citologije, Županijska bolnica Čakovec, Čakovec
[2] Klinički zavod za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak", KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[3] Zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori
TUMORI TESTISA – kirurgija, patologija;
CISTADENOM – kirurgija, patologija;
RETE TESTISA – kirurgija, patologija;
TUMOR SERTOLIJEVIH STANICA – kirurgija, patologija;
ORHIDEKTOMIJA

SAŽETAK. Tumori testisa čine 1% neoplazmi u odraslih muškaraca i 5% svih uroloških tumora u svijetu. Čak 95% svih tumora testisa čine tumori zametnih stanica, dok se manji dio tumora razvija iz paratestikularnih struktura uključujući rete testisa, epididimis i funikulus spermatikus. Tumori rete testisa dijele se u cistične promjene, neneoplastične proliferacije, benigne i maligne tumore. Sertoliformni cistadenom rete testisa rijedak je benigni tumor. Pojavljuje se u svim dobnim skupinama, a klinički se očituje u obliku bezbolne palpabilne mase u skrotumu. Histološki je najčešće solidne arhitekture, građen od gusto zbijenih tubula obloženih kubičnim do cilindričnim epitelnim stanicama obilnih svijetlih citoplazmi i bazalno smještenih jezgara te mjestimično naglašenih nukleola, nalik Sertolijevim stanicama. Imunohistokemijski tumorske stanice pokazuju pozitivnu reakciju na PAX8, a mogu biti pozitivne i na markere strome te spolnog tračka testisa kao što su inhibin, kalretinin i SOX9. Radikalna ili parcijalna ingvinalna orhidektomija dovode do potpunog izlječenja pa dodatno onkološko liječenje nije potrebno, a recidivi nisu zabilježeni. Ovdje donosimo prikaz bolesnika sa sertoliformnim cistadenomom rete testisa koji je liječen radikalnom ingvinalnom orhidektomijom.

Descriptors
TESTICULAR NEOPLASMS – pathology, surgery;
CYSTADENOMA – pathology, surgery;
RETE TESTIS – pathology, surgery;
SERTOLI CELL TUMOR – pathology, surgery;
ORCHIECTOMY

SUMMARY. Testicular tumours represents 1% of neoplasms in adult men and 5% of all urological tumours in the world. Approximately 95% of all testicular tumours are germ cell tumours, while a smaller proportion of tumours develop from paratesticular structures including rete testis, epididymis and spermatic cord. Tumours of the rete testis are divided into cystic changes, non-neoplastic proliferations, benign and malignant tumours. Sertoliform cystadenoma of the rete testis is a rare benign tumour which occurs in all age groups and is clinically presented with painless palpable mass in the scrotum. Histologically, it mostly has a solid architecture and is composed of densely packed tubules lined with cubic to cylindrical epithelial cells of abundant pale cytoplasms, basally located nuclei and variably prominent nucleoli, similar to Sertoli cells. Immunohistochemically, tumour cells show a positive reaction to PAX8 and may be positive for sex cord-stromal markers such as inhibin, calretinin and SOX9. Radical or partial inguinal orchidectomy leads to complete cure, and no recurrences have been reported so no further oncological treatment is necessary. Here we present a case report of a patient with sertoliform cystadenoma of the rete testis who was treated with radical inguinal orchidectomy.

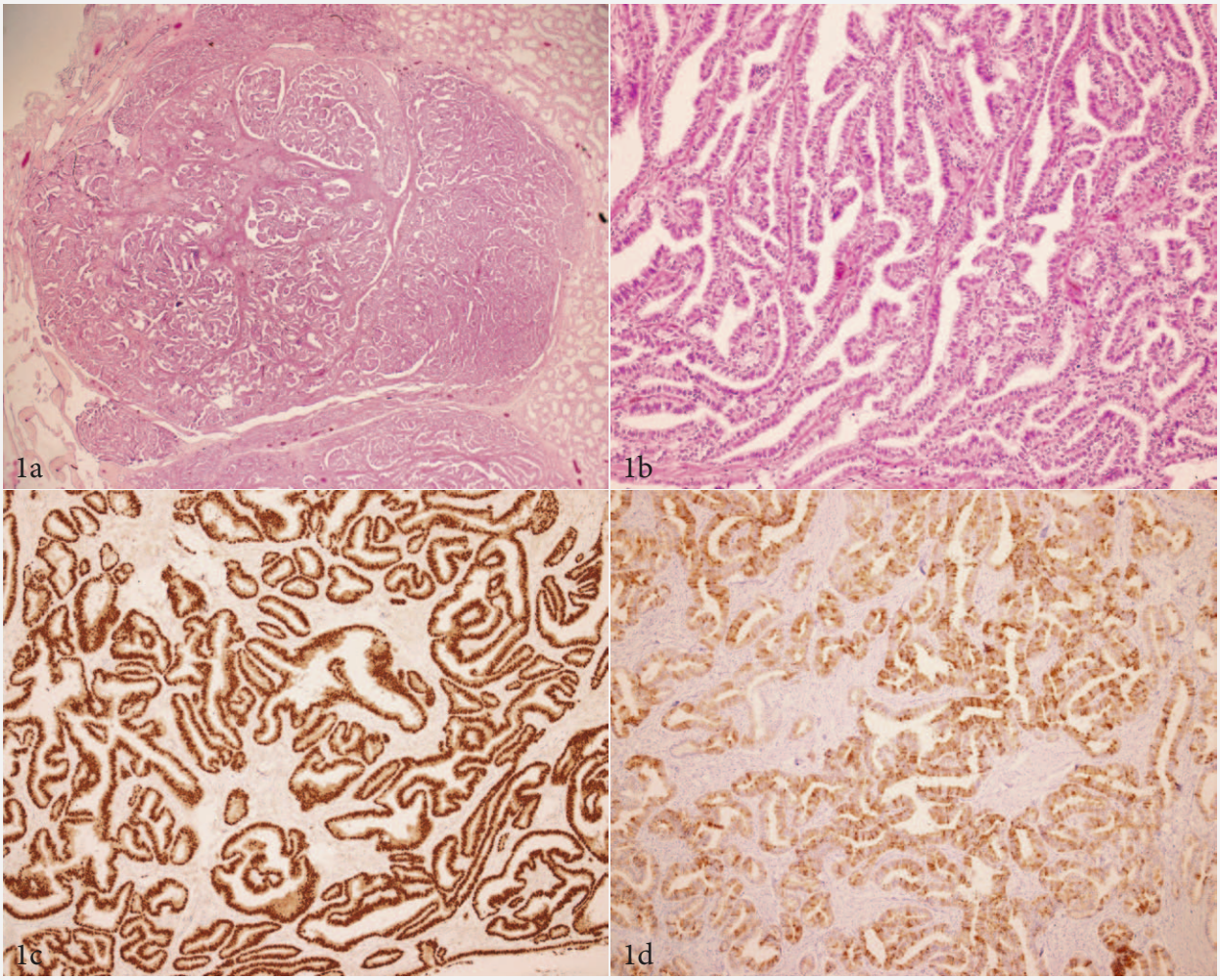
Većinu tumora unutar skrotuma čine tumori testisa.[1] Njihova je incidencija u porastu uslijed ranog otkrivanja ultrazvučnom metodom. Tumori testisa čine 1% neoplazmi u odraslih muškaraca i 5% svih uroloških tumora u svijetu.[2] Prema podatcima iz baze podataka GLOBOCAN u 2020. godini u svijetu je bilo 74.000, a u Hrvatskoj 192 nova slučaja tumora testisa.[3] Incidencija tumora testisa u Hrvatskoj pokazuje jedan od najviših trendova porasta u Europi. Budući da se češće javljaju u mlađih muškaraca koji su radno aktivni i u fertilnoj dobi, tumori testisa predstavljaju velik javnozdravstveni problem.

Čak 95% svih tumora testisa jesu tumori zametnih stanica.[4] Za neseminomske i miješane tumore zametnih stanica testisa incidencija je najviša u trećem desetljeću, a za čiste seminome u četvrtom desetljeću života.[2]

Manji dio tumora razvija se iz paratestikularnih struktura, uključujući rete testisa, epididimis i funikulus spermatikus. Tumori rete testisa dijele se u cistične promjene, neneoplastične proliferacije, benigne i maligne tumore.[1] Benigni su tumori epitela rete testisa rijetki, a javljaju se u muškaraca između drugog i osmog desetljeća života. Prezentiraju se palpabilnom masom unutar skrotuma i klinički se najčešće ne razlikuju od ostalih tumora testisa pa uglavnom rezultiraju radikalnom orhidektomijom. Histološki su građeni od

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Maša Pošpaić, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-6942-5160,
Odjel patologije i citologije, Županijska bolnica Čakovec,
I. G. Kovačića 1e, 40000 Čakovec, e-pošta: masapospaic@gmail.com

Primljeno 21. rujna 2022., prihvaćeno 11. siječnja 2023.



Slika 1. Mikroskopski izgled tumora; A. 20x HE, mikroskopski izgled relativno oštro ograničenog sertoliformnog cistadenoma s vidljivim prijelazom prema dilatiranim kanalićima rete testisa; B. 200x HE, tumor je građen od tubula i papilarnih formacija obloženih cilindričnim stanicama svijetlih citoplazmi i relativno monomorfnih, bazalno smještenih jezgara, nalik Sertolijevim stanicama; C. 100x PAX8, imunohistokemijski tumorske stanice pokazuju pozitivnu reakciju na PAX8; D. 100x inhibin, imunohistokemijski tumorske stanice su dijelom pozitivne na inhibin.

Figure 1. Microscopic tumour features; A. 20x HE, microscopic features of relatively sharply demarcated sertoliform cystadenoma involving cystically dilated rete testis; B. 200x HE, tumour is composed of tubules and papillary formations lined with cylindrical cells of pale cytoplasms and relatively monomorphic basally located nuclei, similar to Sertoli cells; C. 100x PAX8, tumour cells are immunohistochemically positive for PAX8; D. 100x inhibin; tumour cells are immunohistochemically focaly positive for inhibin.

gusto zbijenih tubula (adenom), mogu imati naglašenu cističnu komponentu (cistadenom), papilarnu arhitekturu (papilarni cistadenom), fibromatoznu stromalnu komponentu (adenofibrom) ili su građeni od solidnih tubula nalik na tumor Sertolijevih stanica (sertoliformni cistadenom).[5]

Sertoliformni cistadenom rete testisa vrlo je rijedak benigni tumor rete testisa. Očituje se u obliku bezbolne palpabilne mase u skrotumu. Pojavljuje se u svim dobnim skupinama. Klinički pregled, vrijednosti serumskih tumorskih markera i ultrazvučna dijagnostika rijetko su korisni u postavljanju dijagnoze. Lokaliziran je u hilusu testisa, veličinom može varirati od mikroskopskog do 4 cm, oštro je ograničen, sivkasto-bjelkaste boje, a može biti solidne ili cistične konzistencije.[1] Histološki je tumor najčešće solidne arhitekture, građen od gusto zbijenih tubula obloženih kubičnim do cilindričnim epitelnim stanicama obilnih svijetlih citoplazmi i bazalno smještenih jezgara te mjestimično naglašenih nukleola, nalik Sertolijevim stanicama.[5] Rjeđe tumor može biti građen od pojedinačnih stanica, razgranatih tubula ili papilarnih struktura. Tumor se nalazi intraluminalno, a često je vidljiv prijelaz prema urednom epitelu kanalića rete testisa

koji su dilatirani.[6] Imunohistokemijski stanice pokazuju pozitivnu reakciju na PAX8, a mogu biti pozitivne i na markere strome te spolnog tračka testisa (inhibin, kalretinin i SOX9).[5] Istodobna ekspresija inhibina i PAX8 u skladu je s pretpostavljenim embrionalnim razvojem rete testisa iz mezonefričkih kanala i spolnih tračaka. Markeri spolnih stanica testisa (PLAP, AFP, HCG, CD30) i neuroendokrini markeri (sinaptofizin, kromogranin A, CD56) negativni su. Budući da ga je teško klinički razlikovati od drugih tumora testisa, liječi se najčešće radikalnom ingvinalnom orhidektomijom koja rezultira potpunim izlječenjem. Tumor je benigne prirode pa je prognoza dobra, a recidivi nisu zabilježeni.[1]

Prikaz bolesnika

Četrdesetosmogodišnji muškarac u rujnu 2021. godine dolazi na pregled zbog tvorbe na desnom testisu koju palpira unazad mjesec dana. Navodi da unazad godinu dana osjeća tupu bol u tom području. Iz osobne anamneze doznaje se da je prije nekoliko godina učinjena desnostrana ingvinalna hernioplastika. Klinički se u desnom testisu palpira manji tvrđi areal vanjske plohe. Ultrazvučno se prikaže desni testis s manjom hipoehogenom zonom veličine 1,7 x 0,9 cm. Protokolarnim MSCT-om toraksa, abdomena i male zdjelice nije nađeno znakova proširene bolesti. Vrijednosti laktat-dehidrogenaze, alfa-fetoproteina i humanoga korionskog gonadotropina nisu povišene. Bolesnik se hospitalizira u Općoj bolnici Varaždin gdje se učini desnostrana ingvinalna radikalna orhidektomija. Na patohistološku analizu primljen je testis s epididimisom veličine 5,5 x 5 cm i funikulusom spermatikusom duljine 4,5 cm. Na prerezu se u hilusu testisa nalazi žuta oštro ograničena tumorska tvorba većeg promjera 2 cm. Parafinski blokovi s pripadajućim stakalcima obojenim hemalaun-eozinom pošalju se na konzultaciju u Klinički zavod za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak“ u KBC Sestre milosrdnice. Histološki se u području rete testisa prema tkivu testisa nalazi relativno oštro ograničen tumor bez kapsule, građen od tubula i papilarnih formacija obloženih cilindričnim stanicama svijetlih citoplazmi i relativno monomorfnih jezgara, nalik Sertolijevim stanicama. Žarišno je prisutna pseudostratifikacija jezgara. Mjestimično je vidljiv prijelaz prema urednom epitelu kanalića rete testisa koji su dilatirani. Nema atipije stanica, mitoza niti nekroze. Imunohistokemijski tumorske stanice pokazuju pozitivnu reakciju na PAX8 te žarišno pozitivnu reakciju na CK7, CA-IX i inhibin, dok su CK20 i estrogen negativni (slika 1). U ostatnom parenhimu testisa vidljivi su kanalići s održanom spermatogenezom. Na temelju dostupnih kliničkih podataka, histološke slike i imunohistokemijske analize zaključeno je da se radi o sertoliformnom cistadenomu rete testisa.

Rasprava

Sertoliformni cistadenom je rijetki benigni tumor rete testisa koji se prvi put spominje u literaturi 1997. godine. Patohistološka diferencijalna dijagnoza sertoliformnog cistadenoma uključuje druge benigne tumore rete testisa, tumor Sertolijevih stanica i adenokarcinom rete testisa.[1]

Od ostalih benignih tumora rete testisa na temelju same morfologije može se razlikovati adenom građen od gusto zbijenih tubula, cistadenom s naglašenom cističnom komponentom, papilarni cistadenom s brojnim papilarnim formacijama te adenofibrom s naglašenom fibromatoznom stromalnom komponentom.[5]

Tumori Sertolijevih stanica ubrajaju se u tumore specijaliziranih stromalnih stanica testisa, a morfološki i imunohistokemijski mogu nalikovati sertoliformnom cistadenomu. Čine manje od 1% tumora testisa i drugi su po zastupljenosti tumora specijaliziranih stromalnih stanica, poslije tumora Leydigovih stanica. Javljaju se u svim dobnim skupinama, a klinički se najčešće manifestiraju kao sporo rastuća asimptomatska masa unutar testisa. Metastaze su vrlo rijetke, najčešće u retroperitonealne limfne čvorove. Za razliku od sertoliformnog cistadenoma koji je lokaliziran u hilusu, tumori Sertolijevih stanica nalaze se unutar testisa. Mogu biti veličine od 2 do 5 cm, obično su dobro ograničeni, bjelkaste do žućkaste boje, najčešće solidne, a rjeđe cistične konzistencije. Nekroza i hemoragija su vrlo rijetke.[5] Histološki su nodularni, građeni od tubula između kojih se nalazi kolagena vezivna stroma koja može biti vrlo obilna. Tubuli su obloženi stanicama srednje obilnih do obilnih svijetlih do eozinofilnih citoplazmi koje mogu sadržavati masne vakuole.[6] Stanična atipija i mitoze obično su odsutne i nalaze se u oko 5% tumora. Imunohistokemijski inhibin je pozitivan u oko 50% tumora, a beta-katenin je nuklearno pozitivan u 60 – 70% tumora. Stanice su tipično pozitivne i na kalretinin, SF1, CD99, melan A i WT1, najčešće su pozitivne na vimentin, S-100 i SOX9, a često mogu biti pozitivne i na sinaptofizin, kromogranin A, CK AE1/AE3 i EMA. Skelozirajuća varijanta tumora Sertolijevih stanica pokazuje pozitivnu reakciju na PAX8, stoga se on ne može koristiti u razlikovanju od sertoliformnog cistadenoma.[1] Većina tumora Sertolijevih stanica benigne je prirode, no oko 5% tumora pokazuje agresivno ponašanje, maligni potencijal i mogućnost metastaziranja.[5]

Adenokarcinom rete testisa rijedak je maligni tumor koji, za razliku od sertoliformnog cistadenoma, ima lošu prognozu. Može se javiti od prvog do devetog desetljeća života, s vrškom incidencije oko sedamdesete godine. Klinički se obično nalazi palpabilna masa u skrotumu koja može biti bolna, a ponekad je prisutna i hidrokela. Tipično je lokalno širenje tumora i metastaziranje u paraaortalne i ilijačne limfne čvorove. Rjeđe

Tablica 1. Prikaz dosad poznatih slučajeva iz literature
Table 1. Review of previously known cases from the literature

Autori / Authors	Godina / Year	Broj slučajeva / Number of cases	Prosječna dob bolesnika / Patient average age	Klinička slika / Clinical presentation	Prosječna veličina tumora (cm) / Average tumour size	Način liječenja / Method of treatment	Recidiv bolesti / Disease recurrence
Jones i suradnici[7] / Jones et al.[7]	1997.	2	59	palpabilna masa u skrotumu / palpable scrotal mass	3	radikalna ingvinalna orhidektomija / radical inguinal orchidectomy	nije poznato / unknown
Sinclair i suradnici[8] / Sinclair et al.[8]	2006.	1	26	papabilna masa desnog testisa / palpable right testicular mass	1,2	radikalna ingvinalna orhidektomija / radical inguinal orchidectomy	ne / no
Kacar i suradnici[9] / Kacar et al.[9]	2011.	1	6	obostrana ginekomastija, palpabilna masa u lijevom skrotumu, povišena vrijednost estradiola i testosterona / bilateral gynecomastia, palpable left scrotal mass, increased estradiol and testosteron levels	2	radikalna ingvinalna orhidektomija / radical inguinal orchidectomy	nije poznato / unknown
Sahnan i suradnici[10] / Sahnan et al.[10]	2012.	1	19	palpabilna masa desnog testisa / palpable right testicular mass	2,2	radikalna ingvinalna orhidektomija / radical inguinal orchidectomy	ne / no
Bremmer i suradnici[11] / Bremmer et al.[11]	2013.	1	66	palpabilna bezbolna masa u području glave desnog epididimisa / palpable painless mass of the epididymis head	2,1	radikalna ingvinalna orhidektomija / radical inguinal orchidectomy	ne / no
Lahouti i suradnici[1] / Lahouti et al.[1]	2017.	1	39	palpabilna bezbolna masa desnog testisa / palpable painless right testicular mass	0,6	radikalna ingvinalna orhidektomija / radical inguinal orchidectomy	ne / no
Paluru i suradnici[12] / Paluru et al.[12]	2017.	15	46	nelagoda ili palpabilna masa u području testisa / discomfort or palpable testicular mass	1,5	radikalna ingvinalna orhidektomija / radical inguinal orchidectomy	ne ili nije poznato / no or unknown
Özman i suradnici[13] / Özman et al.[13]	2020.	1	12	bezbolna palpabilna masa desnog skrotuma / painless palpable right scrotal mass	5	parcijalna ingvinalna orhidektomija / partial inguinal orchidectomy	ne / no
Rahota i suradnici[14] / Rahota et al.[14]	2021.	1	42	palpabilna bezbolna masa desnog testisa / palpable painless right testicular mass	1,7	parcijalna ingvinalna orhidektomija / partial inguinal orchidectomy	ne / no

se nalaze udaljene metastaze u pluća, jetru i kosti. Tumor je poput sertoliformnog cistadenoma također lokaliziran u hilusu testisa, no obično je većeg promjera uz često prisutne satelitske noduse u funikulusu spermatikusu. Prema histološkoj građi razlikujemo tipični, retiformni, sertoliformni, papilarni, kapošiformni i sarkomatoidni tip adenokarcinoma rete testisa. Tipični je adenokarcinom građen od tubuloglandularnih struktura, retiformni od izduljenih i komprimiranih razgranatih tubula, sertoliformni je solidno-tubu-

larne građe, u papilarnom dominiraju papilarne strukture, kapošiformni je solidne građe s brojnim pukotinastim prostorima, a sarkomatoidni je bifazične građe s izraženom malignom komponentom građenom od vretenastih stanica. Tumorske stanice su kubične do cilindrične, uz izraženu atipiju i mitotsku aktivnost. Često je prisutna nekroza, infiltrativni rast i dezmoplazija. Imunohistokemijski, za razliku od sertoliformnog cistadenoma, tumorske stanice ne pokazuju pozitivnu reakciju na inhibin. Prognoza ovog tumora je loša, s prosječnim petogodišnjim preživljenjem oko 15%.[5]

U tablici 1 prikazani su slučajevi sertoliformnog citadenoma rete testisa iz dosadašnje literature. Bolesnik iz našeg slučaja u vrijeme postavljanja dijagnoze imao je 48 godina, prezentirao se tupom boli i palpabilnom masom u području desnog testisa. Liječen je radikalnom ingvinalnom orhidektomijom. Veličina tumora bila je 2 cm. U kratkom postoperativnom praćenju nije bilo recidiva niti komplikacija, nakon prvoga postoperativnog kontrolnog pregleda (dva mjeseca nakon operacije) pacijent je dobio upute te se više nije javljao na kontrole, a od postavljanja dijagnoze proteklo je godinu dana.

Ingvinalna eksploracija s radikalnom orhidektomijom zlatni je standard u liječenju malignih tumora testisa. Prema smjernicama Američke urološke zajednice, u bolesnika sa suspektnim malignim tumorom testisa i normalnim kontralateralnim testisom, potrebna je radikalna ingvinalna orhidektomija. Poštedna operacija, tj. parcijalna ingvinalna orhidektomija preporučuje se u bolesnika s negativnim serumskim tumorskim markerima u kojih je potrebno očuvati testikularnu funkciju, a imaju tumor manji od 2 cm, bez promjene u veličini tijekom vremena, koji na intraoperativnoj biopsiji ne pokazuje znakove malignosti. Ako postoji sumnja na malignost, ipak se preporučuje radikalna orhidektomija.[15] Tek nakon postavljanja definitivne patohistološke dijagnoze tumora testisa odlučuje se je li u daljnjem liječenju potrebna kemoterapija ili radioterapija. Zbog toga se bolesnicima prije operativnog zahvata savjetuje da pohrane uzorak sperme u banku sperme, da bi ga u slučaju potrebe mogli iskoristiti u reproduktivne svrhe.

Zaključak

Sertoliformni cistadenom je izrazito rijedak benigni tumor, no ovakvi izvještaji su potrebni radi podizanja svijesti o postojanju benignih tumora testisa i paratestikularnih struktura kako bi se bolesnicima omogućilo adekvatno liječenje te da bi se izbjegli nepotrebni radikalni i preopsežni medicinski postupci.

INFORMACIJA O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: MP, MU

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: MP, MU

Pisanje prve verzije rada: MP

Kritička revizija: BK, MU

LITERATURA

1. *Lahouti AH, Brodherson M, Larish Y, Unger PD.* Sertoliform Cystadenoma of the Rete Testis: Report of a Case and Review of the Literature. Int J Surg Pathol. 2017;25(6):555–8.
2. *Laguna MP, Albers P, Algaba F, Bokemeyer C, Boormans JL, Fischer S i sur.* EAU Guidelines on testicular cancer [serial on the Internet], 2021. Dostupno na: https://uroweb.org/guideline/testicular-cancer. Pristupljeno: 20. 12. 2021.
3. Cancer today, International agency for research on cancer, WHO [baza podataka]. Dostupno na: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table. Pristupljeno: 20. 12. 2021.
4. *Michaelson MD, Oh WK.* Epidemiology of and risk factors for testicular germ cell tumors. UpToDate. 2014. Pristupljeno: 16. 12. 2021.
5. *Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE.* Tumors of the testis and paratesticular tissue. U: WHO Classification of tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Paris: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2016, str. 185–257.
6. *Ali TZ, Parwani AV.* Benign and malignant neoplasms of the testis and paratesticular tissue. Surg Pathol Clin. 2009;2: 61–159.
7. *Jones MA, Young RH.* Sertoliform rete cystadenoma: A report of two cases. J Urol Pathol. 1997;7:47–53.
8. *Sinclair AM, Gunendran T, Napier-Hemy RD, Lee S, Denley H.* Sertoliform cystadenoma of the rete testis. Pathol Int. 2006; 56(9):568–9.
9. *Kacar A, Senel E, Caliskan D, Demirel F, Tiryaki T.* Sertoliform cystadenoma: a case with overlapping features. Pediatr Dev Pathol. 2011;14(2):138–43.
10. *Sahnan K, Manjunath A, Vaughan-Shaw PG, Mitsopoulos G.* An unexpected finding of a rare intrascrotal lesion: the sertoliform cystadenoma of the rete testis. BMJ Case Rep. 2013; 2013:bcr2012008439.
11. *Bremmer F, Schweyer S, Behnes CL, Blech M, Radzun HJ.* Sertoliform cystadenoma: a rare benign tumour of the rete testis. Diagn Pathol. 2013;8:23.
12. *Paluru S, Ulbright TM, Amin M, Montironi R, Epstein JI.* The Morphologic Spectrum of Sertoliform Cystadenoma of the Rete Testis: A Series of 15 Cases. Am J Surg Pathol. 2018; 42(2):141–9.
13. *Özman O, Yazici G, Özalevli M, Gökmen E, Gönültaş S, Çengel F i sur.* Unique Approach to Paediatric Sertoliform Cystadenoma of the Rete Testis: A Case of Testis-Sparing Surgery. Bull Urooncol. 2021;20(3):189–91.
14. *Rahota RG, Ploussard G, Gautier JR, Almeras C, Ducoin H, Tollon C i sur.* First report of testis-sparing surgery for sertoliform cystadenoma: case presentation and review of literature. Int J Urol. Case Rep. 2021;4(6):425–8.
15. *Koschel SG, Wong LM.* Radical inguinal orchidectomy: the gold standard for initial management of testicular cancer. Transl Androl Urol. 2020;9(6):3094–102.

Liječ Vjesn 2023;145:130–138
https://doi.org/10.26800/LV-145-3-4-5

Lijekovi i metode | Drugs and procedures

Početna iskustva s HeRO-graftom za hemodijalizu u Kliničkoj bolnici Dubrava – prikaz dvaju slučajeva i pregled literature

Initial experiences of hemodialysis HeRO graft in University Hospital Dubrava – A report of two cases and review of literature

Branko Fila[1], Klara Jurić[2], Josip Ćurić[3], Danijel Cvetko[3], Stipe Radoš[3], Nino Tičinović[3], Ivan Durlen[2]✉, Ana Šavuk[2]

[1] Odjel vaskularne kirugije, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb
[2] Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb
[3] Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

Deskriptori
KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST – liječenje; HEMODIJALIZA – instrumentacija; IMPLANTACIJA VASKULARNE PROTEZE – instrumentacija, komplikacije; CENTRALNA VENSKA KATETERIZACIJA – instrumentacija; ARTERIOVENSKI GRAFT – instrumentacija; VASKULARNA PROHODNOST; BRAHIJALNA ARTERIJA; TROMBOZA – prevencija; ISHOD LIJEČENJA

SAŽETAK. U Kliničkoj bolnici Dubrava u Zagrebu prvi je put u Hrvatskoj ugrađen novi sustav za krvožilni pristup kod bolesnika koji se liječi kroničnom hemodijalizom. Radi se o kombinaciji centralnoga venskog katetera i grafta engleskog naziva *Hemodialysis Reliable Outflow* (HeRO) *device*, skraćenog naziva *HeRO-graft*. Glavna je indikacija za primjenu ovoga krvožilnog pristupa okluzija ili značajna stenoza centralnih vena. Iz literature se doznaje da ovaj krvožilni pristup ima značajne prednosti u odnosu na tunelirani centralni venski kateter koji bi trebao biti zadnja opcija kod bolesnika koji zahtijevaju trajno nadomještanje izgubljene bubrežne funkcije. Za razliku od tuneliranih katetera ovaj je sustav u potpunosti smješten potkožno, što ga čini otpornijim na infekcije. Do sada su u Kliničkoj bolnici Dubrava ugrađena dva HeRO-grafta za hemodijalizu i prema prvim iskustvima potrebna je detaljna obrada kandidata za ovu proceduru. Potrebno je dobro poznavati indikacije i kontraindikacije te je nužna suradnja više timova: nefrološkog, anesteziološkog, radiološkog i kirurškog. Osobito je potrebno obratiti pažnju na stanje arterijske cirkulacije okrajine koja se koristi za ovaj krvožilni pristup kako bi se izbjegle moguće ishemijske komplikacije. Kod obaju naših bolesnika postupak ugradnje protekao je uredno te smo započeli s korištenjem *HeRO-grafta* za potrebe hemodijalize.

Descriptors
KIDNEY FAILURE, CHRONIC – therapy; RENAL DIALYSIS – instrumentation; BLOOD VESSEL PROSTHESIS IMPLANTATION – adverse effects, instrumentation; CATHETERIZATION, CENTRAL VENOUS – instrumentation; ARTERIOVENOUS SHUNT, SURGICAL- instrumentation; VASCULAR PATENCY; BRACHIAL ARTERY; THROMBOSIS – prevention and control; TREATMENT OUTCOME

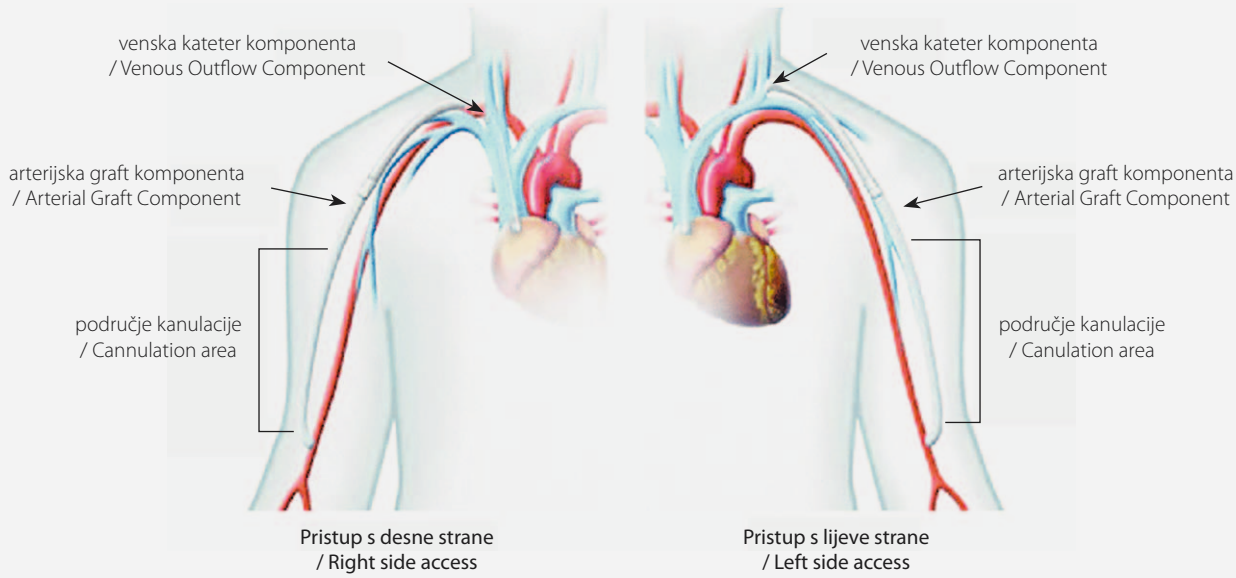
SUMMARY. A new vascular access system in patients undergoing chronic hemodialysis was implanted for the first time in Dubrava University Hospital in Zagreb. It is a combination of a central venous catheter and a graft known as Hemodialysis Reliable Outflow device (HeRO graft). The main indication for this vascular access is the occlusion or a significant stenosis of the central veins. Literature supports the significance of this type of vascular access over tunneled central venous catheters which should be the last option for patients requiring permanent renal replacement therapy. Unlike tunneled catheters, this system is completely located subcutaneously which makes it more resistant to infections. So far, two HeRO grafts for hemodialysis have been implanted in Dubrava University Hospital, and according to the first experiences, detailed workup on candidates is required before this procedure. It is necessary to be well aware of the indications and contraindications, and the cooperation of several specialties is required: nephrology, anesthesiology, radiology and surgery. It is especially important to pay attention to the condition of the arterial circulation of the arm used for this vascular access in order to avoid possible ischemic complications. In both of our patients, the implantation procedure had no immediate complications and we started using the HeRO graft.

Kronična bubrežna bolest (KBB) ozbiljan je javnozdravstveni problem u cijelom svijetu. Završni stadij ove bolesti zahtijeva nadomještanje bubrežne funkcije (NBF), što uzrokuje velike troškove u zdravstvenom sustavu. Visokorazvijene zemlje godišnje potroše oko 2 do 3% sredstava zdravstvenog fonda na liječenje bolesnika u završnom stadiju KBB-a iako je njihov udio samo 0,03% u ukupnoj populaciji.[1] Broj bolesnika koji zahtijevaju dijalizu u stalnom je porastu diljem svijeta. U 2010. godini 2.620.000 ljudi u svijetu liječeno je dijalizom, a pretpostavlja se da će se taj broj do 2030. udvostručiti.[2]

Transplantacija bubrega najbolje je rješenje kod bolesnika u završnom stadiju KBB-a, no nažalost nije moguća u većine kandidata.[3] Najveći broj bolesnika i dalje je liječen hemodijalizom (HD), a jedan manji dio peritonejskom dijalizom. U Europi je 592.779 bolesnika na dan 31. prosinca 2017. zahtijevalo NBF. Od toga je 57% liječeno HD-om, 5% peritonejskom dijalizom, a 37% živjelo je s funkcionalnim presađenim bubregom.[4] Globalno, oko 70 – 80% bolesnika koji zahtijevaju NBF liječi se u centrima za HD.[5] Prema Hrvat-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Ivan Durlen, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-3488-6490,
Klinička bolnica Dubrava, Zavod za nefrologiju i dijalizu, Av. G. Šuška 6, 10000 Zagreb,
e-pošta: durlenivan@gmail.com

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



Slika 1. Shematski prikaz HeRO grafta za hemodijalizu. Objavljeno uz dopuštenje *Merit Medicala*.
Figure 1. Schematic representation of HeRO graft. *Merit Medical*, reprinted by permission.

skom registru nadomještanja bubrežne funkcije u Hrvatskoj su na dan 31. prosinca 2014. registrirane 4.102 osobe koje su živjele uz pomoć NBF-a. Kroničnim HD-om liječeno je 50% bolesnika, 2,8% peritonejskom dijalizom, a 48,2% živjelo je s funkcionirajućim bubrežnim presatkom.[6]

Za provođenje kroničnog HD-a vrlo je važan krvožilni pristup (KŽP). Postoji više vrsta: nativna arteriovenska fistula (AVF), arteriovenski graft (AVG), centralni venski kateter (CVK) te kombinacija grafta i katetera engleskog naziva *Hemodialysis Reliable Outflow* (HeRO) *device* ili skraćenog naziva *HeRO-graft*. Posljednji je indiciran kod bolesnika s okluzijom ili stenozom centralnih vena kod kojih nije moguće učiniti AVF ili AVG na gornjim ekstremitetima.

Dana 3. srpnja 2019. u Kliničkoj bolnici (KB) Dubrava implantiran je prvi HeRO-graft za HD u Hrvatskoj, a zatim, 6. veljače 2020. i drugi. U ovom članku iznosimo naša početna iskustva.

Vrste krvožilnog pristupa za hemodijalizu

Arteriovenska fistula

AVF se kreira spajanjem jedne arterije s jednom od površnih vena, najčešće na gornjim okrajinama, što tijekom nekoliko tjedana sazrijevanja dovodi do proširenja promjera anastomozirane vene, njenog zadebljanja te povećanog protoka. AVF je najbolji izbor za krvožilni pristup kod HD-a zbog svoje dugotrajnosti, najmanjeg postotka komplikacija i najmanje cijene,[7,8] a bolesnici s AVF-om imaju najniži mortalitet i neželjene kardiovaskularne događaje u odnosu na one s AVG-om ili CVK-om,[9] no postoje i neki nedostatci: relativno visok postotak neuspjelih pokušaja kreiranja funkcionalnih AVF-a, dugo sazrijevanje, mogućnost srčanog preopterećenja i sindroma krađe krvi.

Arteriovenski graft

AVG označava potkožno postavljenu cjevčicu najčešće od ekspandiranog politetrafluoroetilena (ePTFE) gdje se jedan kraj spaja s arterijom, a drugi s venom te se krv potom preusmjerava iz arterijskog u venski sustav. Za inkorporiranje grafta u okolno tkivo i kanulaciju potrebno je oko dva do tri tjedna, no postoje i novi tipovi graftova koji se mogu kanulirati 24 sata nakon operacije.[10] AVG je drugi izbor KŽP-a jer ima značajno više komplikacija, kraće trajanje, višu cijenu i veći mortalitet u komparaciji s bolesnicima koji imaju AVF,[9] no u bolesnika s očekivanim kraćim životnim vijekom te onih koji imaju krvne žile loše kvalitete može biti i prvi izbor.[11,12]

Centralni venski kateter

CVK za potrebe HD-a može biti netuneliran („privremen“) i tuneliran („trajan“). Dok je netunelirani CVK (ntCVK) jedini izbor za bolesnike koji zahtijevaju hitni HD, tunelirani CVK (tCVK) najlošiji je izbor trajnog KŽP-a za bolesnike na kroničnom HD-u jer ima najveći broj komplikacija, osobito infektivnih, dva do tri puta veći mortalitet u odnosu na bolesnike s AVF-om te često nedostatan protok za kvalitetan HD uslijed stvaranja fibrinskog sloja ili stenoze i opstrukcije centralnih vena čija učestalost, ovisno o lokalizaciji CVK-a te duljini kateterizacije, varira u rasponu od 10 – 53%.[13–18] tCVK mora biti zadnji izbor trajnog KŽP-a, no nažalost često je to i jedini izbor, kao u bolesnika sa

Tablica 1. Indikacije i kontraindikacije za primjenu HeRO sustava za hemodijalizu
Table 1. Indications and contraindications for HeRO graft usage in dialysis

Iscrpljene sve mogućnosti kreiranja [1]AVF-a i mogućnosti postavljanja [2]AVG-a / For patients on hemodialysis who have exhausted all other access options (such as [1]AVF and [2]AVG)
Loša kvaliteta HD-a putem postojećeg [1]AVF-a ili [2]AVG-a (bez mogućnosti korekcije) / Inadequate dialysis clearance via [1]AVF or [2]AVG (without possibility of correction)
Venografijom dokazana okluzija ili stenoza centralnih vena visokog stupnja / Central venous occlusion or stenosis confirmed on bilateral central venography
Najmanji promjer brahijalne arterije od 3 mm te odsutnost značajnijih stenoza na arterijama korištene ruke / Brachial artery diameter ≥3 mm without signs of significant stenosis
Ejekcijska frakcija [3]LV >20% / [3]LV ejection fraction >20%
Sistolički tlak ≥100 mmHg / Systolic blood pressure ≥100 mmHg
Sterilne hemokulture kako bi se isključila sistemska infekcija. U slučaju pozitivnog nalaza potrebna je antibiotska terapija i odgoda operacije do saniranja infekcije. / Sterile blood culture – postponing procedure and adequate therapy are required in case of positive blood cultures
Bris nosa radi utvrđivanja eventualnog kliconoštva meticilin rezistentnog zlatnog stafilokoka. U slučaju pozitivnog nalaza potrebna je adekvatna terapija. / Nasal swab – adequate therapy is required if there is presence of methicillin-resistant staphylococcus aureus
Ako postoji hiperkoagulabilno stanje, potrebno je ordinirati odgovarajuću terapiju. / If there is hypercoagulability, adequate therapy is required

[1]AVF – arteriovenska fistula / arteriovenous fistula, [2]AVG – arteriovenski graft / arteriovenous graft, [3]LV – lijevi ventrikul / left ventricle

značajnije oštećenom srčanom funkcijom ili arterijskom insuficijencijom.

HeRO-graft za hemodijalizu

HeRO-graft (*Merit Medical Systems, Inc.*) za HD predstavlja kombinaciju CVK-a i grafta. Arterijsku komponentu čini graft unutrašnjeg promjera 6 mm od materijala ePTFE, a vensku komponentu čini silikonski kateter unutrašnjeg promjera 5 mm ojačan nitinolskim nitima. Venska se komponenta kroz unutarnju jugularnu venu postavlja vrhom u desni atrij, dok se arterijski dio anastomozira s brahijalnom arterijom iznad lakta. Ostali pristupi za vensku komponentu za sada nisu u rutinskoj upotrebi. Oba se kraka zatim potkožno provuku do deltoidopektoralne udubine gdje se međusobno spajaju posebnim konektorom.[20] Krv se iz brahijalne arterije preusmjerava u graft koji se kanulira jednako kao AVG za potrebe HD-a. Cijeli je sustav smješten potkožno. Nema ulaznog mjesta na koži koje je često uzrok infekcija CVK-a (slika 1). Također, nema venske anastomoze na kojoj se često razvija stenoza s posljedičnim slabim protokom i na kraju trombozom AVG-a.[21,22,23] Upravo to su glavne prednosti ovog sustava u usporedbi s CVK-om i AVG-om. Kod HeRO-grafta opasnost od infekcije je za 69% manja u odnosu na tCVK.[24] Zbog kontinuiranog protoka oblaganje katetera fibrinskim slojem zanemarivo je, za razliku od CVK-a gdje taj sloj može značajno smanjiti unutrašnji promjer katetera te tako onemogućiti adekvatan protok i smanjiti kvalitetu HD-a.[18,25] Potrebno je naglasiti da indikacija za HeRO-sustav postoji kada su iscrpljene sve druge mogućnosti kreiranja AVF-a ili AVG-a. Najčešće se radi o bolesnicima koji imaju obostrano okludirane ili značajnije stenozirane potključne vene jer ovaj sustav omogućuje zaobilaženje tog segmenta centralnih vena. Također, indikacija postoji kod bolesnika s lošom kvalitetom HD-a zbog slabog protoka kroz AVF ili AVG koji nije moguće poboljšati. Potrebno se strogo držati indikacija te poznavati i kontraindikacije ovog zahvata. Kandidati za ovaj tip krvožilnog pristupa moraju zadovoljiti kriterije prikazane u tablici 1.

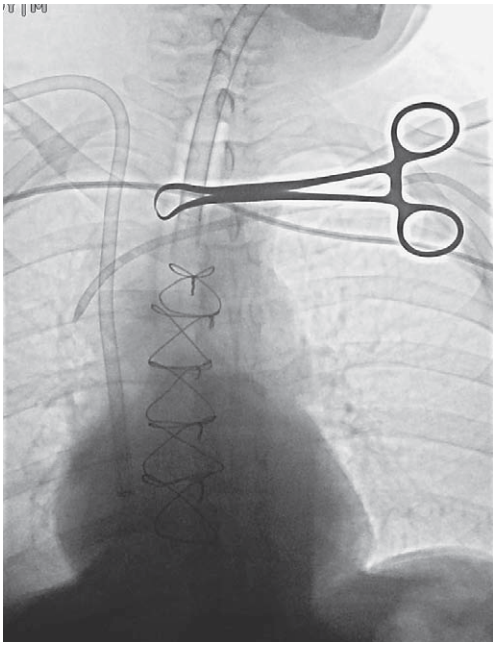
Nakon implantacije ovog sustava preporučuje se dva do četri tjedna odgoditi kanulaciju kako bi se graft inkorporirao u okolno tkivo i resorbirali poslijeoperacijski hematomi i oteklina.[19] Postoji i modificirani HeRO-sustav kod kojega se standardni graft ePTFE zamijeni posebnim graftom koji omogućuje ranu kanulaciju (24 – 72 sata nakon operacije). To omogućuje rano napuštanje ntCVK-a i tako smanjuje rizik od bakterijemije.[25,26]

Postupak implantacije HeRO-grafta za hemodijalizu

Za ovaj je postupak potrebna tzv. hibridna sala u kojoj se nalazi rentgenološki (RTG) uređaj s mogućnošću dijaskopije i koja zadovoljava uvjete sterilnog rada. Dan prije operacije bolesnik mora biti dijaliziran. Zahvat se obavlja u općoj anesteziji. Bolesnik leži na leđima s glavom okrenutom na suprotnu stranu od predviđene kanulacije unutarnje jugularne vene. Sterilno se priprema šire operacijsko polje koje obuhvaća dio vrata, prednje stijenke grudnog koša i ruku bolesnika (slika 2). Postupak započinje tim intervencijskih radiologa koji pod kontrolom ultrazvuka (UZV) uvode žicu vodilju u unutarnju jugularnu venu. Slijede dilatatori te zatim venska komponenta, tj. silikonski kateter koji se pod kontrolom dijaskopije prati i smješta vrhom u desni atrij (slika 3). Nakon RTG provjere položaja postavlja se klema odmah iznad kože radi sprječavanja pomicanja venskog dijela. Dalje slijedi kirurški dio. Učini se rez u deltoidopektoralnoj udubi-



Slika 2. Prikaz operacijskog polja
Figure 2. Operational field

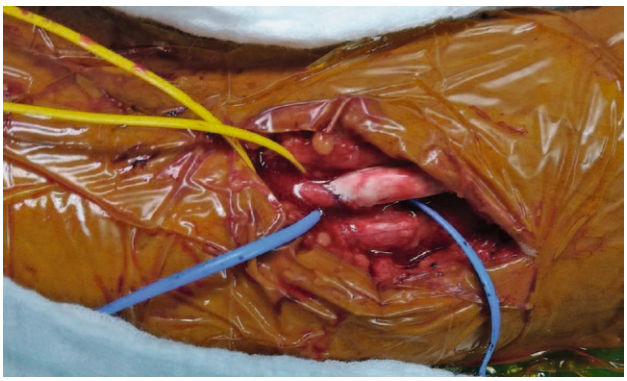


Slika 3. RTG kontrola položaja venske komponente
Figure 3. Radiographic control of venous outflow component position

ni te se završni dio venske komponente potkožno dovede do deltoidopektoralne udubine. Slijedi rez iznad kubitalne jame te se ispreparira distalni dio arterije brahijalis i zaomči. Učini se potkožni tunel između dviju učinjenih incizija kroz koji se provuče arterijski dio sistema, tj. graft ePTFE. Oba se kraja spajaju posebnim konektorom u deltoidopektoralnoj udubini (slika 4). Na kraju slijedi laterotерminalna anastomoza



Slika 4. Spoj između arterijske i venske komponente
Figure 4. Connection between arterial graft component and venous outflow component



Slika 5. Anastomoza brahijalne arterije i grafta
Figure 5. Anastomosis between brachial artery and graft

arterije brahijalis i grafta (slika 5). Nakon puštanja protoka osjeti se strujanje krvi kroz graft. Slijedi hemostaza i šivanje incizijskih rana. Za vrijeme klemanja arterije uobičajena je antikoagulantna terapija nefrakcioniranim heparinom u dozi prema tjelesnoj težini pacijenta. Na kraju se preporučuje doplerska provjera distalne perfuzije (na razini ručnog zgloba) radi ranog otkrivanja mogućeg sindroma krađe krvi.

Moguće komplikacije nakon ugradnje HeRO-grafta

Ugradnja sustava HeRO za HD zahtjevan je postupak s potencijalnim ozbiljnim komplikacijama. Kako bi se broj i ozbiljnost komplikacija sveli na najmanju moguću mjeru, potrebna je detaljna prijeoperativna obrada u suradnji više timova: nefrološkog, anesteziološkog, radiološkog i kirurškog. Bolesnik mora zadovoljiti uvjete iz tablice 1. Nefrološki je tim zadužen za detaljnu pripremu bolesnika. Anesteziolog procjenjuje sposobnost bolesnika za opću anesteziju. Tim interventnih radiologa procjenjuje mogućnost postavljanja venske komponente uvidom u učinjene slikovne pretrage. Kirurški tim u suradnji s radiolozima mora

procijeniti stanje arterijske cirkulacije. Uglavnom je dostatan UZV prikaz krvnih žila, no u graničnim stanjima potrebna je i dodatna angiografska obrada.

Poslijeoperativni krvni podljevi i oteklina. Manji krvni podljevi i oteklina uobičajeni su nakon otvorenih kirurških postupaka. Bolesnici sa završnim stadijem KBB-a imaju oštećen mehanizam zgrušavanja krvi te su skloniji krvarenju, ali i pojačanom zgrušavanju.[27] Ne preporučuje se dreniranje incizijskih rana zbog mogućeg ulaska bakterija. U slučaju većih hematoma ili pseudoaneurizmi u području anastomoze moguća je tromboza grafta zbog kompresije.[28] U tom je slučaju potrebna hitna revizija i trombektomija grafta uz rješavanje uzroka krvarenja.

Sindrom krađe krvi. Nakon spajanja arterijske komponente grafta na donorsku arteriju dolazi do skretanja toka krvi u graft te smanjenog dotoka krvi u opskrbno područje donorske arterije. U slučajevima kada donorska arterija nema dovoljan protok ili su periferne krvne žile stenozirane ili okludirane, može se razviti sindrom krađe krvi. On se može manifestirati blažim simptomima, ali i akutnom ishemijom ekstremiteta s prijetećim gubitkom tkiva.[29] U početnim stadijima nije potrebna revizija. U slučaju jačih bolova i prijetnje gubitka tkiva potrebna je intervencija jednom od endovaskularnih ili kirurških metoda, a ako to nije dovoljno, graft se mora zatvoriti.[28,30]

Hiperdinamska cirkulacija nastaje zbog namjerno učinjene arteriovenske (AV) komunikacije. Veća količina krvi dolazi u srce, povećava se minutni volumen, što zahtijeva jači napor srčanog mišića. Ako srčana funkcija nije dostatna za povećani napor, dolazi do srčanog popuštanja. Postoje kirurške metode ograničavanja protoka kroz AVF ili AVG kako bi se smanjilo opterećenje srca.[29,31] AV komunikacija mora se trajno zatvoriti ako ograničavanje protoka nije dostatno.

Tromboza grafta može biti rana – do 30 dana nakon operacije i kasna – nakon 30 dana od operacije.[32] Rana tromboza može nastati zbog pogreške tijekom operacije (presavinuće grafta, nedovoljna širina anastomoze, slab protok), ali i u slučajevima hiperkoagulabilnog stanja i nesuradnje bolesnika. Kasna je tromboza obično povezana s korištenjem grafta za kanulaciju tijekom HD-a i nesuradljivošću bolesnika (moguća vanjska kompresija na graft te zatvaranje protoka). Hipotenzija je značajan uzročnik tromboza KŽP-a, osobito u kombinaciji s hiperkoagulabilnim stanjima.[33] U slučaju tromboze u prvih nekoliko dana nakon operacije indicirana je trombektomija grafta. Tromboliza se može učiniti tjedan dana nakon operacije ako nema kontraindikacija.[36]

Infekcija grafta također može biti rana i kasna.[32] Pogreške u sterilnosti tijekom operacijskog zahvata mogu uzrokovati ranu infekciju grafta. Isto je tako prisutnost ntCVK-a nepovoljan čimbenik radi mogućeg razvoja bakterijemije. Kasne infekcije grafta nastaju uglavnom zbog nepridržavanja pravila asepse pri kanulaciji grafta za potrebe HD-a. Blaža se upalna stanja mogu inicijalno liječiti ciljanom antibiotskom terapijom. Ako ona ne poluči uspjeh, potrebno je kompletno odstraniti strani materijal.[35]

Prikaz bolesnika

Dana 3. srpnja 2019. u KB Dubrava ugrađen je prvi graft HeRO za HD u Hrvatskoj. Dan nakon toga u Općoj bolnici Varaždin uspješno je implantiran i drugi, a 6. veljače 2020. ugrađen je još jedan graft HeRO u KB Dubrava. Iznosimo prikaz dvaju bolesnika operiranih u KB Dubrava.

Prvu ugradnju grafta HeRO učinili smo kod 78-godišnjeg bolesnika koji je u programu kroničnog HD-a od 2017. godine. KBB je bila uzrokovana hipertenzivnom nefropatijom koja se pogoršala nakon kolecistektomije kompliciranе krvarenjem i infekcijom. Od ranije je bila poznata ishemijska bolest srca uz permanentnu fibrilaciju atrija. Prije samog započinjanja HD-a kreirana je AVF na distalnom dijelu lijeve podlaktice koja nije postala funkcionalna. Nova je AVF kreirana u području proksimalnog dijela lijeve podlaktice. Nakon nekoliko mjeseci došlo je do tromboze te je postavljen ntCVK u lijevu potključnu venu. Inicijalno se pokušalo bezuspješno postaviti kateter u desnu unutarnju jugularnu te potključnu venu, što je upućivalo na stenozu ili okluziju tih vena te je planirana dodatna dijagnostička obrada. U međuvremenu je kateter u lijevoj potključnoj veni postao afunkcionalan te je postavljen novi u desnu femoralnu venu koji također ubrzo postaje afunkcionalan. Potom se postavi novi privremeni dijalizni kateter u lijevu femoralnu venu. Nakon postavljanja ovog katetera u tri su navrata zabilježene infekcije kože oko katetera, a u jednom je navratu bila pozitivna i hemokultura. Slijedila je hospitalizacija i dijagnostička obrada.

Učinjenom MSCT venografijom utvrđena je okluzija lijeve unutarnje jugularne vene te brahiocefalične vene. Desna potključna i brahiocefalična vena bile su prohodne uz značajnu stenozu na spoju unutarnje jugularne i potključne vene koja se dijelom nastavljala u početni dio brahiocefalične vene. Učinjen je UZV obje ruke te je pokušano kreiranje AVF-a u proksimalnoj trećini desne podlaktice koja je ubrzo trombozirala. Dva mjeseca nakon što je postavljen ntCVK lijevo femoralno, postavljen je tCVK na istom mjestu.

Kako su bili iscrpljeni svi vaskularni pristupi, u dogovoru s vaskularnim kirurzima, interventnim radiolozima, ali i samim pacijentom, odlučili smo se za postavljanje grafta HeRO u općoj anesteziji. Prije samog postupka pacijent je jasno informiran o samom postupku i poslijeoperacijskom tijeku. Učinjena je sva

potrebna dijagnostička priprema uključujući laboratorijsku obradu, bris nosa, rendgenogram srca i pluća te ehokardiografski pregled srca uz pregled anesteziologa i kardiologa. Kako nije bilo kontraindikacija, a pacijent je zadovoljavao kriterije za ugradnju, učinjena je implantacija grafta HeRO. Nakon toga primijenjena je antiagregacijska terapija klopidogrelom tijekom tri mjeseca uz profilaktičku primjenu koamoksiklava tijekom tjedan dana. Po završetku terapije klopidogrelom nastavljena je terapija acetilsalicilnom kiselinom. Nakon tri tjedna započeli smo s uporabom grafta uz protok krvi od oko 250 ml/min.

Drugi je naš bolesnik bio u dobi od 40 godina. Od 2007. godine u programu je kroničnog HD-a. U dobi od 2,5 godine liječen je zbog nefrotskog sindroma. Tada učinjena biopsija bubrega dokazala je glomerulosklerozu s mezangijskom proliferacijom. Kronični perzistentni hepatitis B utvrđen je 1986. godine. Do 2007. godine došlo je do postupnog pogoršanja njegove bubrežne bolesti te je kreirana AVF na desnoj podlaktici, no ista je od početka bila afunkcionalna. Potom su tijekom godina tri puta kreirane AVF na obje ruke te je dva puta postavljan ntCVK u desnu potključnu venu, što je bilo praćeno infekcijama oko ulaznog mjesta katetera. U travnju 2017. na isto je mjesto postavljen tCVK (Hickmann). Tijekom iduće dvije godine u trima je navratima liječena infekcija kože oko tunela te je potom u studenom 2019. učinjena rekonstrukcija potkožnog tunela. U prosincu 2019. hospitaliziran je zbog hipotenzije i inicijalne sumnje na sepsu, no obradom je utvrđen opsežan perikardijalni izljev. Učinjena je perikardiocenteza kojom je evakuirano oko 900 ml sukrvavog izljeva. Tijek bolesti ponovno se komplicirao hipotenzijom te je hitnom CT-angiografijom nađen hematom perikarda uz kliničku sliku tamponade. Indiciran je hitni kardiokiruški zahvat uz evakuaciju hematoma.

Bolesniku je uklonjen tCVK i postavljen ntCVK u lijevu potključnu venu. Hemokultura i kultura vrha prethodno izvađenoga trajnog dijaliznog katetera bili su sterilni.

Kontrolna je MSCT venografija pokazala okluziju donjeg dijela desne unutarnje jugularne vene, desne brahiocefalične te medijalnog dijela desne potključne vene u duljini od 5 cm, kroničnog izgleda, uz razvijene venske kolaterale. Neposredno ispred desnog atrija gornja šuplja vena bila je sužena na 1 cm, uz rubne trombotske mase, dok su lijeva potključna, unutarnja jugularna te brahiocefalična vena bile uredno prohodne. Učinjen je i UZV dopler desne ruke uz uredno prohodne arterije te nešto užu radijalnu arteriju.

Kako je riječ o mlađem bolesniku, koji zbog problema s infekcijom izlazišta katetera još uvijek nije bio na listi za transplantaciju bubrega te zbog opasnosti od potencijalnih novih infekcija u slučaju ugradnje femoralnog katetera, postavljena je indikacija za ugradnju grafta HeRO. Učinjen je kontrolni ehokardiogram koji je bio uredan, kao i ostala laboratorijska obrada, bris nosa te rendgenogram srca i pluća. Bolesnik se nakon informiranja odlučio za zahvat za koji nisu nađene kontraindikacije.

Tijekom postupka učinjena je i rekanalizacija desne potključne, brahiocefalične i jugularne vene balonskom dilatacijom te je potom uspješno postavljen sustav HeRO. Nakon zahvata uvedena je antiagregacijska terapija acetilsalicilnom kiselinom, a tijekom jednog tjedna provedena je i profilaktička terapija klindamicinom. Mjesec dana nakon operacije ponovljen je UZV srca koji je bio uredan, uz uredan lokalni nalaz na mjestu implantacije grafta, te smo započeli s provođenjem dijalize putem sustava HeRO uz protoke oko 250 ml/min.

Rasprava

Prvi sustav HeRo za HD ugrađen je u svibnju 2008. godine u Sjedinjenim Američkim Državama.[24] Za sada se u smjernicama ne mogu naći preporuke o indikaciji za ovaj KŽP. Neupitno je da je AVF najbolji izbor KŽP-a, dok je tCVK zadnji izbor.[7,8] Dvojbe nastaju u slučaju izbora između sustava AVG-a i HeRO. U istraživanju Nassara i suradnika HeRO sustav pokazao je jednaku stopu prohodnosti, adekvatnost dijalize i opasnost od bakterijemije kao i konvencionalni AVG.[36] Gage i suradnici proveli su multicentričnu studiju koja je obuhvatila 164 bolesnika s implantiranim HeRO graftom. Rezultate su usporedili s literaturom te zaključili da sustav HeRO ima usporedive rezultate sa standardnim AVG-om, a značajno je superioran u odnosu na tCVK u pogledu prohodnosti, potrebe za intervencijama i učestalosti infekcija.[19] I drugi autori navode značajno manji broj infekcija, bolju kvalitetu HD-a i bolju prohodnost grafta HeRO u usporedbi s tCVK-om.[23,37,38] Steerman i suradnici uspoređivali su bolesnike s graftom HeRO i AVG-om za potrebe HD-a na donjim ekstremitetima. Prema njihovim rezultatima jednaka je prohodnost, postotak infekcija i mortalitet bolesnika u ovim dvjema grupama. Autori navode da preferiraju graft HeRO kod pretilih bolesnika i kod periferne arterijske bolesti.[28] Neki autori smatraju da zbog mogućih komplikacija graft HeRO treba biti zadnji izbor prije tCVK-a, kada su iscrpljene sve mogućnosti za AVF i AVG.[35,39] Prema našim prvim iskustvima potrebna je uska suradnja radiologa i kirurga radi procjene arterijske cirkulacije te mogućeg razvoja sindroma krađe krvi. Za sada se u uputama spominje samo promjer arterije brahijalis od 3 mm kao preduvjet za korištenje ovog sustava. Oba naša bolesnika imala su promjer korištene arterije veći od 4 mm, a kod prvog bolesnika ipak su se javili simptomi krađe krvi. Tijekom HD-a bila je vidljiva cijanoza prstiju desne šake. Bolesnik se nije žalio na bolove te nije bila

potrebna intervencija. Istraživači navode različite postotke pojavnosti ove komplikacije. Glickman u studiji koja je uključivala 42 ispitanika izvještava o jednom slučaju koji je zahtijevao odstranjenje sustava HeRO šest sati nakon implantacije zbog razvoja akutne ishemije ekstremiteta.[42] U drugoj studiji od 19 bolesnika četiri su žene razvile teži oblik sindroma krađe krvi neposredno nakon operacije te je sustav HeRO morao biti odstranjen. Autori su zaključili da je potreban vrlo veliki oprez zbog mogućih komplikacija, osobito kod žena zbog manjeg promjera krvnih žila.[37] Treća je studija imala samo 11 ispitanika, a čak kod troje bolesnika moralo se zatvoriti graft zbog izraženog sindroma krađe krvi.[43] Pojavnost ove komplikacije ipak je znatno manja kada se usporede studije s većim brojem ispitanika. Al Shakarchi u preglednom članku skupio je rezultate osam studija s ukupno 409 ispitanika. Pojavnost sindroma krađe krvi kretala se od 1% do 14,7% uz prosjek od 6,3%.[39] Ove spoznaje upućuju na potrebu detaljne procjene arterijske cirkulacije i moguće ishemije nakon operacije. Možda bi bilo uputno u kriterije uvrstiti i promjere podlaktičnih arterija na razini ručnog zgloba, brzine protoka krvi i prohodnost palmarnog luka.

Naš je drugi bolesnik imao izraženije krvne podljeve na nadlaktici uz crvenilo i napetost kože. Uz profilaktičku antibiotsku terapiju ordinirana je elevacija ruke, hladni oblozi te u kasnijoj fazi i heparinski gel. Tijekom desetak dana oteklina se postupno smanjivala uz resorpciju krvnih podljeva. Veći hematomi u predjelu anastomoze i grafta mogu uzrokovati trombozu te je u tom slučaju potrebna intervencija.[29]

Naša dva ispitanika nisu imala znakove preopterećenja srca. Hiperdinamska se cirkulacija znatno češće susreće kod AVF-a zbog mogućnosti konstantnog širenja i donorske arterije i priključene vene uz posljedično sve veći protok koji hemodinamski opterećuje srce.[44] Kod grafta AVG-a i HeRO promjer je limitiran te se protok uglavnom ne povećava znatnije tijekom vremena.[39]

U kontrolnom su vremenskom intervalu naši HeRO sustavi prohodni. Tromboza grafta AVG-a i HeRO nije rijetka. Prema rezultatima istraživanja Steermana i sur. u ispitivanoj skupini od 60 sustava HeRO samo je 15% bilo prohodno bez intervencije – primarna prohodnost nakon godinu dana i 57% uz intervenciju – sekundarna prohodnost.[29] Multicentrična studija koju su proveli Gage i suradnici na uzorku od 164 slučaja pokazala je značajno bolju primarnu prohodnost nakon godinu dana od 49% i sekundarnu prohodnost od 91%.[20] Za usporedbu, u istraživanju Rooijensa i suradnika primarna je prohodnost klasičnog AVG-a nakon godinu dana bila 44%, a sekundarna 79%.[11]

Kako bi se spriječila opasnost od tromboze, postavlja se pitanje prijeoperativne i poslijeoperativne antikoagulantne i/ili antiagregacijske terapije. Prema smjernicama iz 2018. godine uputno bi bilo svim bolesnicima kod kojih se planira uspostavljanje KŽP-a uključiti antiagregacijsku terapiju i prije operacije te nastaviti nakon operacije radi smanjenja rizika od tromboze.[7] Za vrijeme operacije uobičajena je tromboprofilaksa nefrakcioniranim heparinom u dozi ovisnoj o tjelesnoj težini bolesnika. Za sada nema jasnih preporuka koju antiagregacijsku terapiju upotrijebiti prije i nakon operacije. Naš je prvi bolesnik dnevno primao 75 mg klopidogrela, a drugi 100 mg acetilsalicilne kiseline nakon operacije. Wallace i suradnici izvještavaju da je 33% njihovih bolesnika s HeRO-graftom primalo acetilsalicilnu kiselinu, klopidogrel 17%, a varfarin 44%. Kod sedam bolesnika nije ordinirana nikakva antiagregacijska ili antikoagulantna terapija.[37] Glickman je praćenjem 40 bolesnika tijekom nepunih devet mjeseci evidentirao 21 trombotsku komplikaciju. Pokazalo se da bolesnici koji su primali klopidogrel imaju statistički značajno manje trombotskih komplikacija (p=0,025). Autor navodi da takav protektivni učinak u toj studiji nije evidentiran za neku drugu antikoagulantnu ili antiagregacijsku terapiju.[40] Dvostruka se antiagregacijska terapija (acetilsalicilna kiselina i klopidogrel) ne preporučuje zbog povećanog rizika od krvarenja.[43]

Kod naših bolesnika u kontrolnom intervalu nismo zabilježili infekciju vezanu uz sustav HeRO. Wallace i suradnici zabilježili su dva slučaja infekcije povezane s graftom HeRO. Prva se javila nakon četiri mjeseca, a druga sedam mjeseci poslije operacije. U oba se slučaja moralo odstraniti cijeli sustav.[34] U jednom preglednom članku, koji je skupio rezultate 409 ispitanika, prosječna je pojavnost bakterijemije povezane s sustavom HeRO bila 0,13 – 0,7 događaja u 1000 dana,[37] što je značajno manje u usporedbi s pojavnosti bakterijemije kod bolesnika koji imaju tCVK.[44,45] Potrebno je još jednom napomenuti nužnost pridržavanja svih pravila ponašanja i postupanja u operacijskoj sali kako bi se smanjila mogućnost bakterijske kontaminacije operacijskog polja i samog sustava. Također je vrlo bitno educirati osoblje u HD centrima kako bi se poštivale stroge mjere asepse pri svakoj kanulaciji.

Zaključak

Graft HeRO za HD još je jedna opcija KŽP-a kod bolesnika koji zahtijevaju NBF. Od 2019. godine dostupan je i bolesnicima u Hrvatskoj. Kada su iscrpljene sve mogućnosti AVF-a i AVG-a, svakako bi trebalo ovu opciju uzeti u obzir prije postavljanja tCVK-a jer ima znatno manje komplikacija. Potrebno je strogo se držati indikacija i poznavati kontraindikacije kako bi se postigao optimalan rezultat.

INFORMACIJA O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: BF, KJ, JĆ, DC, SR, NT, ID, AŠ

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: BF, KJ, JĆ, DC, SR, NT, ID, AŠ

Pisanje prve verzije rada: BF, AŠ

Kritička revizija: BF, KJ, JĆ, DC, SR, NT, ID, AŠ

LITERATURA

1. *Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M.* The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. Kidney Int. 2011;80(12):1258–70.
2. *Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I i sur.* Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. Lancet. 2015;16;385(9981): 1975–82.
3. *Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, Davis CL, Delmonico FL, Friedewald JJ i sur.* Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/ Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQ-ITM) conference. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(2):471–80.
4. *Registry Annual Report ER.* 2017. Dostupno na: https://www.eraedta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2017.pdf. Pristupljeno: 4. 1. 2020.
5. *United States Renal Data System.* Chapter 13: International Comparisons. Dostupno na: https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(17)30097-5/pdf. Pristupljeno: 10. 4. 2020.
6. *Bubić I.* Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije. Izvještaj za 2014. g. Dostupno na: https://www.hdndt.org/registar-nadomjestanja-bubrezne-funkcije/14-izvjestaj-za-2014-godinu. Pristupljeno: 10. 4. 2020.
7. *Schmidli J, Widmer MK, Basile K, de Donato G, Gallieni M, Gibbons CP i sur.* Editor's choice – vascular access: 2018 clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018;55(6): 757–818.
8. *Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K i sur.* KDOQI VascularAccess Guideline Work Group. KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update. Am JKidney Dis. 2020;75(4)(suppl 2):S1–S164.
9. *Ravani P, Palmer SC, Oliver MJ, Quinn RR, MacRae JM, Tai DJ i sur.* Associations between hemodialysis access type and clinical outcomes: a systematic review. J Am Soc Nephrol. 2013: 24(3):465–73.
10. *Hinojosa CA, Soto-Solis S, Olivares-Cruz S, Laparra-Escareno H, Gomez- Arcive Z, Anaya-Ayala JE.* Early cannulation graft Flixene™ for conventional and complex hemodialysis access creation. J Vasc Access. 2017;18(2):109–13.
11. *Rooijens PP, Burgmans JP, Yo TI, Hop WC, de Smet AA, van den Dorpel MA i sur.* Autogenous radial-cephalic or prosthetic brachial-antecubital forearm loop AVF in patients with compromised vessels? A randomized, multicenter study of the patency of primary hemodialysis access. J Vasc Surg. 2005;42(3):481–87.
12. *Chisci E, Harris LM, Menici F.* Outcomes of three types of native arteriovenous fistula in a single center. J Vasc Access. 2017;18(5):379–83.
13. *Rehman R, Schmidt RJ, Moss AH.* Ethical and legal obligation to avoid long-term tunneled catheter access. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4:456–60.
14. *Raad I, Hanna H, Maki D.* Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. Lancet Infect Dis. 2007;7(10):645–57.
15. *Kamper L, Piroth W, Haage P.* Endovascular treatment of dysfunctional hemodialysis catheters. J Vasc Access. 2010;11: 263–68.
16. *Griffiths RI, Newsome BB, Block GA, Herbert RJ, Danese MD.* Patterns of hemodialysis catheter dysfunction defined according to National Kidney Foundation guidelines as blood flow < 300 mL/min. Intern J Neph. 2011;2011:1–7.
17. *Mickley V.* Central vein obstruction in vascular access. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2006;32:439–44.
18. *Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, Greenwood RN, Hecking E, Gillespie B i sur.* Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. Kidney Int. 2002;61:305–16.
19. *Gage SM, Katzman HE, Ross JR, Hohmann SE, Sharpe CA, Butterly DW, Lawson JH.* Multi-center experience of 164 consecutive Hemodialysis Reliable Outflow [HeRO] graft implants for hemodialysis treatment. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2012;44(1):93–9.
20. *Malik J, Tuka V, Tesar V.* Local Hemodynamics of the Vascular Access for Hemodialysis. Kidney Blood Press Res. 2009; 32:59–66.
21. *Allon M.* A Patient with Recurrent Arteriovenous Graft Thrombosis. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(12):2255–62.
22. *Al Shakarchi J, Inston N, Jones RG, Maclaine G, Hollinworth D.* Cost analysis of the Hemodialysis Reliable Outflow (HeRO) Graft compared to the tunneled dialysis catheter. J Vasc Surg. 2016;63(4):1026–33.
23. *Katzman HE, McLafferty RB, Ross JR, Glickman MH, Peden EK, Lawson JH.* Initial experience and outcome of a new hemodialysis access device for catheterdependent patients. J Vasc Surg. 2009;50(3):600e7.
24. *Frequently Asked Questions HeRO® [Hemodialysis Reliable Outflow] Graft.* Medical Professionals. Dostupno na: http://www.cryolife.com/wp-content/uploads/stories/assets/docs/HeRO%20FAQ%20ML0688.pdf. Pristupljeno: 7. 4. 2020.
25. *Schuman E, Ronfeld, A.* Early use conversion of the HeRO dialysis graft. J Vasc Surg. 2011;53(6):1742–4.
26. *Perry J, Hardy D, Agarwal S, Agarwal G.* Safety and efficacy of a modified HeRO dialysis device in achieving early graft cannulation: A single-institution experience. J Vasc Surg Cases Innov Tech. 2017;3:175–9.
27. *Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thürmel K.* Haemostasis in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2014;29:29–40.
28. *Steerman SN, Wagner J, Higgins JA.* Outcomes comparison of HeRO and lower extremity arteriovenous grafts in patients with long-standing renal failure. J Vasc Surg. 2013;57(3): 776–83; discussion 782–3.
29. *Tordoir JH, Dammers R, van der Sande FM.* Upper extremity ischemia and hemodialysis vascular access. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2004;27:1e5.

30. *Mestres G, Fontseré N, Bofill R, García-Madrid C, García-Ortega N, Rojas F i sur.* Treatment of vascular access-related steal syndrome by means of juxta-anastomotic vein interposition of a prosthetic graft segment. Nefrologia. 2014;34(2): 235–42.
31. *Sequeira A, Tan TW.* Complications of a high-flow access and its management. Semin Dial. 2015;28:533–543.
32. *Sidawy AN, Gray R, Besarab A, Henry M, Ascher E, Silva M Jr i sur.* Recommended standards for reports dealing with arteriovenous hemodialysis accesses. J Vasc Surg. 2002;35(3): 603–10.
33. *Manne V, Vaddi SP, Reddy VB, Dayapule S.* Factors influencing patency of Brescia-Cimino arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2017;28: 313–7.
34. *Shemesh D, Goldin I, Berelowitz D, Zaghal I, Olsha O.* Thrombolysis for early failure of prosthetic arteriovenous access. J Vasc Surg. 2008;47:585e90.
35. *Wallace JR, Chaer RA, Dillavou ED.* Report on the Hemodialysis Reliable Outflow (HeRO) experience in dialysis patients with central venous occlusions. J Vasc Surg. 2013;58 (3):742–7.
36. *Nassar GM, Glickman MH, McLafferty RB, Croston JK, Zarge JI, Katzman HE i sur.* A comparison between the HeRO graft and conventional arteriovenous grafts in hemodialysis patients. Semin Dial. 2014;27(3):310–8.
37. *Al Shakarchi J, Houston JG, Jones RG, Inston N.* A review on the hemodialysis reliable outflow (HeRO) graft for haemodialysis vascular access. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015;50: 108–13.
38. *Hunter J P, Knight SR, Inston N, Ridway D, Tavakoli A, Suttie S i sur.* The United Kingdom and Ireland experience of the Haemodialysis Reliable Outflow graft for vascular access. J Vasc Access. 2019;20(1):12–8.
39. *Irani Z, Romano L, Walker TG, Kawai T.* HeRO – The Last Resort Measure – Single Center Series and Review of the Literature. Dostupno na: https://austinpublishinggroup.com/surgery/fulltext/ajs-v1-id1041.php. Pristupljeno: 7. 4. 2020.
40. *Glickmann M.* HeRo Device: Indications And Outcomes. [Pristupljeno 2020 Apr 10]. Dostupno na: http://www.cryolife.com/wp-content/uploads/stories/assets/docs/glickman_veith_abstract.pdf.
41. *Davis KL, Gurley JC, Davenport DL, Xenos ES.* The Use of HeRo Catheter in Catheter-dependent Dialysis Patients with Superior Vena Cava Occlusion. J Vasc Access. 2016;17(2): 138–42.
42. *Miller GA, Hwang WW.* Challenges and management of high-flow arteriovenous fistulae. Semin Nephrol. 2012;32(6): 545–50.
43. *Kaufman JS, O'Connor TZ, Zhang JH, Cronin RE, Fiore LD, Ganz MB i sur.* Randomized controlled trial of clopidogrel plus aspirin to prevent hemodialysis access graft thrombosis. J Am Soc Nephrol. 2003;14:2313e21.
44. *Silva TN, De Marchi D, Mendes ML, Barretti P, Ponce D.* Approach to prophylactic measures for central venous catheter-related infections in hemodialysis: a critical review. Hemodial Int. 2014;18(1):15e23.
45. *Aitken EL, Stevenson KS, Gingell-Littlejohn M, Aitken M, Clancy M, Kingsmore DB.* The use of tunneled central venous catheters: inevitable or system failure? J Vasc Access. 2014;15 (5):344e50.

Liječ Vjesn 2023;145:139–145
https://doi.org/10.26800/LV-145-3-4-6

Lijekovi i metode | Drugs and procedures

Rekonstrukcija punog defekta donje usne nakon ablacije tumora

Reconstruction of a full defect of the lower lip after tumor ablation

Marijan Kovačić[1]✉, Ivan Kovačić[2], Tamara Tačigin[3], Marija Kera[1]

[1] Odjel za bolesti uha, grla i nosa, Opća bolnica Zadar, Zadar
[2] Služba kirurgije, Opća bolnica Zadar, Zadar
[3] Odjel za bolesti uha, grla i nosa, opća bolnica Pula, Pula

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

SAŽETAK. *Pozadina:* Postoji velik broj kirurških tehnika rekonstrukcije defekta donje usne. Kontinuirano se usavršavaju stare metode i promoviraju nove. Ova studija imala je za cilj ocijeniti kirurški ishod naše tehnike rekonstrukcije ograničenog defekta donje usne, nastalog nakon resekcije tumorom zahvaćenog segmenta. Osnovu tehnike čini jednostrana ili obostrana preostala muskulatura depresora usnog kuta i donje usne, ovisno o središnjoj ili bočnoj lokalizaciji defekta. *Metode:* Nakon ablacije tumora, nastali djelomičan pravokutni defekt svih slojeva donje usne rekonstruiran je s predloženom tehnikom u lokalnoj anesteziji. Istezanjem, rotacijom i podizanjem preostalog tkiva donje usne i obraza nadomjestili smo defekt do 75% njezine širine. Ocijenili smo metodu temeljem postignutih funkcionalnih i estetskih rezultata, kao i prisutnosti komplikacija te duljine trajanja bolničkog liječenja. *Rezultat:* Ukupno 11 bolesnika muškog spola s planocelularnim karcinomom donje usne, srednje životne dobi od 72 godine, uspješno je liječeno predloženom tehnikom. Medijan veličine tumora bio je 3 cm, a boravka u bolnici tri dana, za vrijeme kojega je uspostavljena potpuna oralna kompetencija i omogućen razumljiv govor. Nismo zabilježili prisutnost ranih niti kasnih komplikacija. Postigli smo trajan vrlo dobar funkcionalni i estetski rezultat uz odsutnost bolesti nakon razdoblja praćenja duljeg od 36 mjeseci. *Zaključak:* Ova predložena tehnika nije kirurški zahtjevna, izvodi se u jednom aktu u lokalnoj anesteziji i kratkom vremenu. Njezinom primjenom rekonstruira se defekt usne s tkivom očuvane motorne i senzibilne inervacije. Oporavak je brz i gotovo potpun, a estetski izgled bolesnika je dojmljiv.

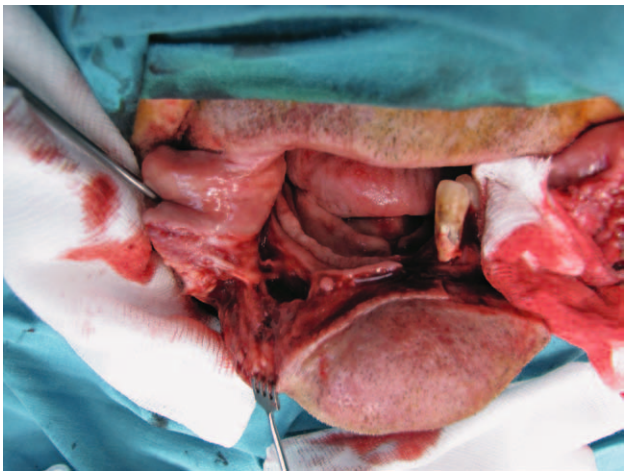
Descriptors
SQUAMOUS CELL CARCINOMA – surgery;
LIP NEOPLASMS – pathology, surgery;
LIP – surgery;
PLASTIC SURGERY PROCEDURES – methods;
PLASTIC SURGERY – methods;
TREATMENT OUTCOME

SUMMARY. *Background:* There are a number of surgical techniques for reconstructing the lower lip defect. Old methods are constantly being improved and new ones are being promoted. This study aimed to evaluate the surgical outcome of our technique for the reconstruction of a limited lower lip defect, resulting from the resection of the affected segment. The basis of the technique is unilateral or bilateral residual musculature of the depressors of the corner of the mouth and lower lip, depending on the central or lateral location of the defect. *Methods:* After tumor ablation, the resulting partial rectangular defect of all layers of the lower lip was reconstructed with the proposed technique under local anesthesia. By stretching, rotating and lifting the remaining tissue of the lower lip and cheek, we compensated for the defect to 75% of its width. We evaluated the method based on the achieved functional and esthetic results, as well as the presence of complications and the length of hospital treatment. *Result:* A total of 11 male patients, with a mean age of 72 years, with squamous cell carcinoma of the lower lip were successfully treated with the proposed technique. The median tumor size was 3 cm, and the hospital stay was three days during which full oral competence was established and intelligible speech was enabled. We did not record the presence of early or late complications. We achieved a lasting very good functional and esthetic result with the absence of disease after a follow-up period of more than 36 months. *Conclusion:* This proposed technique is not surgically demanding, it is performed in one act under local anesthesia and for a short time. Its application reconstructs the defect of the lip with the tissue of preserved motor and sensory innervation. Recovery is quick and almost complete, and the esthetic appearance of the patient is impressive.

Najpouzdaniji način liječenja karcinoma donje usne jest njegova cjelovita ekscizija koja uključuje zonu zdravog tkiva oko 1 cm od ruba tumora. Ovakvim pristupom široke ekscizije, kroz sve slojeve donje usne, značajno se smanjuje povrat bolesti, ali ima za posljedicu njezin defekt koji zahtijeva rekonstrukciju. Defekti manji od 30% usne mogu se nadomjestiti primarnim zatvaranjem. Sljedeća opcija za veće defekte jesu režnjevi formirani od lokalnog tkiva.[1,2] Budući da ne postoji konsenzus oko optimalnog postupka rekonstrukcije, kontinuirano se usavršavaju raspoložive tehnike ili se promoviraju nove. U ovom radu opisujemo našu tehniku rekonstrukcije defekata donje usne do 75% njezine širine, središnje i bočne lokalizacije. Pred-

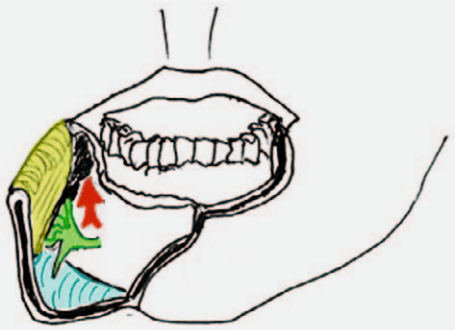
✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prim. Marijan Kovačić, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-0860-6923,
Opća bolnica Zadar, Bože Peričića 5, 23000 Zadar, e-pošta: mar.kova@yahoo.com

Primljeno 15. veljače 2022., prihvaćeno 1. srpnja 2022.



Slika 1. Pristup na mentalni foramen nakon izvršene incizije u području labiomentalnog nabora i donjeg vestibuluma usta

Figure 1. Approach to the mental foramen after incision in the area of labiomental fold and lower vestibule of the mouth



Slika 2. Shematski prikaz smjera submukoznog pristupa na modiolus nakon oslobađanja mišića depresora usnog kuta i donje usne

Figure 2. Schematic representation of the direction of the submucosal approach to the modiolus after the release of the depressor muscles of the oral angle and lower lip

stavljamo je s kirurškim ishodom postignute funkcije i estetskog izgleda.

Materijali i metode

Izvršili smo razdiobu bolesnika prema spolu, dobi, lokalizaciji, veličini tumora, nastalom defektu i duljini trajanja bolničkog liječenja. Sve operacijske zahvate izveli smo bez antimikrobne profilakse u lokalnoj anesteziji nakon infiltracije 1% lidokaina s 1:100.000 otopinom epinefrina. Poslije ekscizije zahvaćenog segmenta donje usne odredili smo veličinu defekta izraženog u postotku, mjerenjem širine zatvorene donje usne i resekcijom odstranjenog segmenta, uz pomoć digitalnoga pomičnog mjerila. Postupak rekonstrukcije započet je formiranjem režnja od preostalog tkiva donje usne, s obje strane za središnji i jednostrano za bočni defekt. Prva incizija se napravi kroz punu debljinu tkiva od ruba defekta duž labiomentalne brazde do donjeg ruba mandibule. Ovim postupkom se odvaja depresor donje usne i usnog kuta od „mentalnog remena“ te se pristupa na njihovo hvatište u području tuberkuluma mandibule. Rezom sluznice od ruba defekta u donjem vestibulumu do molara omogućava se pristup na mentalni foramen i prikazuju se vaskularna i živčana opskrba mišića. Slika 1. Sljedećim postupkom kompletno odvajamo mišiće od njihovog hvatišta za mandibulu (tuberkuluma i kose linije mandibule). Formiranje režnja završavamo submukoznim pristupom u područje modiolusa. Škarama zavinutog vrha detektira se masni jastuk omeđen rizoriusom i velikim zigomatičnim mišićem. Slika 2. Izvrši se presijecanje duboke i površinske fascije lica i bukalnih mišića uz izbjegavanje ozljede arterije facijalis. Ovim se postupcima dobije značajna mobilnost preostalog tkiva donje usne i obraza. Pomicanjem režnja prema naprijed, njegovim istezanjem i manjom rotacijom premosti se nastali ablativni defekt. Spajanjem svih triju slojeva tkiva s tako formiranim režnjem s druge strane, za središnji defekt ili za bočni rub postraničnog defekta, formira se nova donja usna. Posljedično zaostali višak kože u području uz donji rub mandibule odstrani se trokutastom ekscizijom i izvrši sutura kože uzduž cijele linije resekcije. Histološki su obrađeni svi ekscidirani segmenti donje usne i određene dimenzije ruba zdravog tkiva. Nakon otpusta iz bolnice uklanjanje šavova je izvršeno ambulantno tjedan dana poslije operacije. Bolesnici su praćeni svaka dva tjedna tijekom prva dva mjeseca, a potom periodično tijekom 36 mjeseci. Funkcionalna i estetska procjena rekonstrukcije izvršena je nakon šest mjeseci od operativnog zahvata od strane kirurga koji nije sudjelovao u liječenju bolesnika. Ocijenjena je oralna kompetencija, senzibilitet na dodir i toplinu, razumljivost govora, raznovrsnost ishrane i mogućnost zviždanja. Estetska procjena je uključivala prisutnost mikrostome i njezin stupanj, simetričnost i deformaciju modiolusa i usnog kuta kod otvorenih i zatvorenih usta. Profilnim promatranjem bolesnika određena je prisutnost protruzije gornje usne i redukcija labiomentalnog sulkusa. Ocijenjena je vidljivost ožiljka (uočljiv, jako uočljiv) kao i ukupni estetski dojam ispitivača (vrlo dobar, da/ne).

Rezultati

Ukupno je liječeno 11 bolesnika muškog spola, srednje životne dobi od 72 godina, raspona od 45 do 83 godine u razdoblju od 15 godina. Veličina tumora je bila od 2,1 do 3,3 cm (medijan 3 cm), a bili su smješte-

Tablica 1. Sažetak kliničkih i histoloških nalaza bolesnika s planocelularnim karcinomom donje usne
Table 1. Summary of clinical and histological findings in patients with squamous cell carcinoma of lower lip

Bolesnik br. / Case/No.	Klinički i histološki nalazi / Clinical and histological findings						
	Dob/spol / Age/sex	Lokacija*: c/p / Location: c/l	Veličina tumora / Tumor size	Postotak defekta / Defect percentage	Histološki slobodni rub – da / Histologically free edge – yes	Bolničko liječenje / Hospital days	**Tip režnja / **Type of flap
1	45/M	c/c	2,1 cm	65%	da/yes	2	o/b
2	62/M	c/c	2,2 cm	65%	da/yes	2	o/b
3	71/M	c/c	2,3 cm	68%	da/yes	3	o/b
4	70/M	c/c	2,9 cm	69%	da/yes	3	o/b
5	76/M	c/c	3 cm	73%	da/yes	2	o/b
6	74/M	c/c	3 cm	70%	da/yes	3	o/b
7	68/M	p/l	3,1 cm	71%	da/yes	4	j/u
8	72/M	p/l	3,1 cm	75%	da/yes	2	j/u
9	79/M	p/l	2,7 cm	72%	da/yes	4	j/u
10	76/M	p/l	2,5 cm	70%	da/yes	3	j/u
11	83/M	p/l	3,3 cm	73%	da/yes	3	j/u
Median / %	72 yrs /100%	c/c 54,5% / p/l 45,5%	3 cm	68,5 / 73%	100%	3	b = 54,5% u = 45,5%

* Lokacija: c, središnja; p, bočna / Location: c, central; l, lateral. ** Tip režnja: o, obostran; j, jednostran / Type of flap: b, bilateral; u, unilateral

ni centralno i bočno uz slobodne oralne komisure. Klinički i ultrazvučni status vrata bio je uredan kod svih oboljelih. Srednja veličina defekta iznosila je 70% širine donje usne. Centralno smješteni defekt bio je nešto manji: 68,5%, dok je postranični iznosio 73% od širine usne. Ni u jednom slučaju nismo imali kirurške komplikacije – krvarenja, infekcije, dehiscenciju rane ili nekrozu tkiva. Histološkom obradom potvrđena je dijagnoza planocelularnog karcinoma kod svih bolesnika uz slobodne kirurške rubove 6 mm i više. Duljina trajanja boravka u bolnici kretala se od dva do četiri dana, tijekom kojeg je uspostavljena oralna kompetencija i razumljiv govor kod svih bolesnika.

Tablica 1. Nakon šest mjeseci bolesnici su konzumirali raznoliku hranu upotrebom pribora za jelo uz korištenje zubne proteze (kod tri bolesnika). Svi bolesnici su imali održanu motoriku sa snažnom sfinkterskom funkcijom (zviždanje) i senzibilitetom za dodir. Kod dvaju bolesnika s bočnim defektom bio je smanjen osjet za toplo. Mogućnost otvaranja usta postignuta je bez tenzije tkiva, a veličina usnog otvora bila je primjerena ili blago smanjena. Sve donje usne bile su simetrične iako su neousne za bočni defekt bile vidno skraćene. To skraćenje se nije odrazilo na funkciju. U estetskom smislu bolesnici su imali manje ili više izraženu protruziju gornje usne i redukciju labiomentalnog sulkusa. Vidljivost vertikalnog i polukružnog ožiljka iz neposredne blizine bila je prisutna u svih bolesnika, nešto jače izražena kod središnjega nego kod bočnog defekta. Područje modiolusa i usni kut, osim otoka koji je nestao nakon nekoliko tjedana, nisu pokazivali uočljiv deformitet. Rekonstruirana usna bila je postojana cijelo vrijeme praćenja u trajanju od 36 mjeseci bez ponovne pojave bolesti.

Slike 3 i 4. Sveukupni estetski učinak i postignuta ekspresija lica ocijenjena je vrlo dobrim kod svih bolesnika od strane kirurga promatrača.

Tablica 2. prikazuje procjenu postignutoga funkcionalnog i estetskog rezultata nakon zahvata.

Rasprava

Kirurška resekcija karcinoma donje usne obično ima za posljedicu njezin defekt pune debljine. Klasificirani su kao manji defekti do 30% širine usne, srednji od 30% do 80% i veći od 80% kao subtotalni ili totalni gubitak usnog tkiva.[3] Bez obzira na veličinu defekta, njezina rekonstrukcija ima za cilj što bolji funkcionalni i estetski rezultat. Mora se postići njezina adekvatna visina, debljina, mobilnost, simetričnost uz što manje izražene ožiljke. Usni otvor mora biti primjerene veličine kako bi omogućio korištenje pribora za jelo i zubne proteze.[1–3] Manji defekti nastali izrezivanjem zahvaćenog segmenta usne 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 središnje smještene lezije, kada ekscizija tkiva ne prelazi labiomentalni sulkus. Primarno zatvaranje u bočnom dijelu usne, osobito u blizini usne komisure, može imati loš funkcionalni i estetski rezultat i zahtijeva pažljivo spajanje i nivelira-



Slika 3. A. Prikazuje tumor u medijalnom segmentu donje usne i plan operacije. B. Veličina defekta. C. Izgled bolesnika neposredno nakon operacije. D. Izgled bolesnika nakon šest mjeseci. E. Simetričnost usnog otvora. F. Sfinkterska funkcija (zviždanje)

Figure 3. A. Shows the tumor in the medial segment of the lower lip and the operation plan. B. Defect size. C. Appearance of the patient immediately after surgery. D. Patient appearance after 6 months. E. Symmetry of the mouth opening. F. Sphincter function (whistling)

nje svih slojeva usne.[4] Za defekte koji nisu pogodni za izravno zatvaranje do sada niti jedna tehnika nije osiguravala sve zahtjeve za idealnu rekonstrukciju te ne postoji konsenzus za izbor optimalnog postupka. Defekti s manjim ostatkom tkiva donje usne, bez obzira na lokalizaciju, zahtijevaju formiranje i upotrebu jednog ili više režnjeva. Najbolji rezultati rekonstrukcije usne u tim slučajevima postižu se režnjevima formiranim od njezinoga preostalog i okolnog tkiva.[2,4] Često se primjenjuju varijacije tradicionalnih tehnika s većim ili manjim modifikacijama kao i kombinacije bazičnih metoda.[5] Pristupni rezovi se postavljaju uzduž granica estetskih podjedinica pa se postiže i bolji izgled bolesnika.[6,7] Ovu prikazanu metodu bazirali smo na tom principu. Za mišićnu osnovu koristili smo depresor usnog kuta i donje usne, što je zajedničko s etabliranim tehnikama koje opisuju Tobin i O'Daniel[8], Bayramicija i sur.[9] i Yotsuyanagia[10]. Naš pristup na mišićnu strukturu i formiranje režnja značajno je drukčiji. Koristili smo jednostrani ili obostrani rez pune debljine tkiva donje usne u labiomentalnom sulkusu od ruba defekta, što je specifično za Schuchardto-



Slika 4. A. Bolesnik s bočno smještenim tumorom, plan operacije. B. Defekt nakon ablacije tumora i manjeg dijela vermiliona. C. Bolesnik neposredno nakon operacije. Osim rekonstrukcije defekta izvršena je rekonstrukcija dijela vermiliona sa sluznićkim režnjem. D. Izgled nakon šest mjeseci od operacije. E. Veličina usnog otvora. F. Sfinkterska funkcija (zviždanje)

Figure 4. A. Patient with a laterally located tumor, plan of surgery. B. Defect after ablation of the tumor and a small portion of the vermilion. C. Patient immediately after surgery. In addition to the reconstruction of the defect, a part of the vermilion with the mucosal flap was reconstructed. D. Appearance 6 months after surgery. E. Size of the mouth opening. F. Sphincter function (whistling)

vu metodu, koja se koristi za nešto veće centralne defekte koji nisu pogodni za izravno zatvaranje.[11] Ovakvim pristupom izbjegnuti su rezovi kože iznad mišića, a samo subperiostalno odvajanje mišićnih struktura od njihovog hvatišta značajno je olakšano. Sačuvana veza kože s mišićima usne, platizmom i mišićima obraza održala je njezinu kvalitetnu drenažu i tonus, što je značajno doprinijelo estetskom izgledu bolesnika. Niti u jednom slučaju nismo imali jastučasti izgled donje usne koji je često prisutan kod navedenih tehnika. Izbjegnuta je i mogućnost pogrešne veličine formiranog režnja, što je uvijek od presudne važnosti za

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

Obilježje / Characteristic	Bolesnik/Patient No.											%
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Kompletna oralna kompetencija / Complete oral competence												
	da/yes	da/yes	da/yes	da/yes	da/yes	da/yes	da/yes	da/yes	da/yes	da/yes	da/yes	100%
Osjetljivost: dodir/toplina / Sensibility: touch/ heat												
	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/–	+/+	+/+	+/–	+/+	100%/82%
Potpuna razumljivost govora: da/ne / Full speech intelligibility yes/no												
	da/yes	da/yes	da/yes	da/yes	da/yes	da/yes	da/yes	da/yes	da/yes	da/yes	da/yes	100%
Raznolika prehrana / Varied diet												
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100%
Zvižduk/ Whistle	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100%
Mikrostomija: blaga/umjerena / Microstomia: mild/moderate												
	+/–	+/–	+/–	+/–	+/–	+/–	–/ +	–/+	–/+	/+	–/+	54,5,%/ 45,5%
Simetrija komisura: zatvorena/otvorena usta / Symmetry of commissures: closed /open mouth												
	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/–	+/–	+/–	+/–	100%/ 63,6%%
Deformacija usnog kuta modiolusa / Modiolus and lip corner deformity: closed/open mouth												
	ne/no	ne/no	ne/no	ne/no	ne/no	ne/no	ne/no	ne/no	ne/no	ne/no	ne/no	0%
Izbočenje gornje usne: da/ne / Upper lip protrusion: yes/no												
	no	no	no	no	no	no	yes	yes	yes	yes	yes	54,5% /45,5%
Smanjenje labiomentalnog nabora: blago/umjereno / Labiomental fold reduction: mild/moderate												
	+/–	+/–	+/–	+/–	+/–	+/–	–/+	–/+	–/+	–/+	–/+	54,5%/ 45,5%
Vidljivost ožiljka: uočljiv/jako uočljiv / Scar visibility: noticeable/very noticeable												
	+/–	+/–	+/–	+	+/–	+/–	+/–	+/–	+/–	+/–	+/–	100%/0%
Ocjena ukupnog dojma kirurga promatrača (vrlo dobar – da/ne) / Overall impression rating by surgeon observer (very good – yes/no)												
	da/yes	da/yes	da/yes	da/yes	da/yes	da/yes	da/yes	da/yes	da/yes	da/yes	da/yes	100%

uspješnu rekonstrukciju. Ovakvim pristupom vizualizirali smo mentalni otvor, njegov nervni i vaskularni sadržaj i omogućili njihovu jednostavnu prezervaciju. Izbjegnuta je i ozljeda bukalne grane ličnog živca kao dodatne motorne inervacije depresornih mišića. Za ovako koncipiran režanj nije potrebna identifikacija mandibularne grane ličnog živca niti pažnja kod čuvanja nižih ogranaka facijalne arterije, što značajno skraćuje vrijeme operacije. Oslobađanjem usnog kuta u području modiolusa, presijecanjem spoja duboke i površinske fascije lica, mišićnih niti platizme, rizoriusa, velikog zigomatičnog mišića i bucinatora dodatno smo povećali mobilnost tkiva, omogućili njegovu rotaciju i podizanje. Zahvaljujući elastičnosti kože, vermiliona i sluznice usne šupljine, osobito kod starijih bolesnika, defekt smo nadomjestili u svim slojevima u jedinstvenom aktu, bez jače tenzije. Izbjegnuta je upotreba bukalne sluznice ili sluznice jezika u rekonstrukciji defekta vermiliona, što skraćuje vrijeme operacije i funkcionalni i estetski rezultat čini optimalnijim. Potpunu oralnu kompetenciju za tekuću prehranu i održavanje higijene usne šupljine postigli smo vrlo brzo, a nekoliko mjeseci kasnije i za raznovrsno konzumiranje hrane u svih bolesnika. Zbog netaknute senzibilne inervacije (mentalne grane trigeminalnog živca) izbjegnut je osjećaj utrnulosti i parestezije usne. Odsutnost komplikacija nekroze i upale rane pripisujemo dobroj i operacijom nenarušenoj vaskularizaciji tkiva (ogranci facijalne i mentalne arterije i vene). Govorna komunikacija je bila omogućena neposredno nakon zahvata uz gotovo potpuno razumljiv govor, što je osobito važno kod starijih bolesnika za lakše podnošenje hospitalizacije. Iako je mikrostomija bila prisutna, u većine bolesnika nije imala za posljedicu funkcionalne ispade niti prisutan osjećaj zatezanja kod otvaranja usta. Potrebnu zubnu protezu bolesnici su koristili bez poteškoća. Novoformirana usna imala je značajnu mobilnost i postojanost u volumenu bez znakova atrofije mišićne strukture, što je omogućilo kvalitetan izgled i izraz lica za vrijeme praćenja kod svih bolesnika. Osim manjega vertikalnog i polukružnog ožiljka u području labiomentalnog sulkusa, koža ostalih podjedinica lica ostala je intaktna. To u mnogome poboljšava estetski rezultat u odnosu na uglavnom slo-

ženije postupke kao što su Gilles, Fujimori, Nakajima, Webster, Bernard, Fries, Karapandža i druge originalne ili njihove modificirane tehnike, koje imaju za posljedicu značajno primjetne ožiljke donatorskog mjesta.[12–17] Kirurška intervencija u području modiolusa nije imala za posljedicu trajne promjene konture i oblika usnog kuta niti potrebu sekundarnog zahvata, što nije uvijek slučaj kod drugih tehnika.[12,15,18,19] Transpozicijom i rotacijom tkiva obraza i nazolabijalne regije kod drugih metoda usni kut je većinom zaobljen i dislociran, što može imati za posljedicu deformiranu gornju usnu i dodatno narušenu ravnotežu s novoformiranom donjom usnom.[12–16] Niti u jednom slučaju nismo oštetili arteriju facijalis. Zahvaljujući njenom bočnom i površinskom položaju u području modiolusa i njenoj pokretljivosti u masnom tkivu između rizoriusa i velikog zigomatičnog mišića, prikazanim pristupom moguće je izvršiti resekciju fascija i mišića bez njezine ozljede.[20,21] Ova metoda se pokazala uspješnom za središnje i bočne defekte donje usne uz uvjet očuvanih usnih komisura. Prisutne razlike u estetskom smislu, jače izraženi ožiljak kod rekonstrukcije središnjeg defekta, a veća protruzija gornje usne i redukcija labiomentalnog sulkusa kod bočnog defekta, nisu odredili prioritet ove tehnike po lokaciji. Iako za ove tipove i veličinu defekta postoji veliki broj tehnika rekonstrukcije, ovu metodu smatramo kvalitetnom i pouzdanom alternativom rekonstrukcije donje usne.

Zaključak

Ova metoda je još jedna od mnogih koje imaju za cilj što bolji funkcionalni i estetski rezultat rekonstrukcije defekta donje usne. Korisna je za središnje i bočne defekte donje usne do 75% njezine širine, uz uvjet očuvanih usnih komisura. Tehnički je jednostavna, može se izvesti u lokalnoj anesteziji u kratkom vremenu i ostvaruje pouzdane rezultate u funkcionalnom i estetskom smislu bez morbiditeta donatorskog mjesta. Ne zahtijeva dugu hospitalizaciju i značajno smanjuje kontraindikacije za operativno liječenje, osobito kod starijih bolesnika.

INFORMACIJA O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: IK, MK

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: MK, TT, MK

Pisanje prve verzije rada: IK, MK

Kritička revizija: IK, MK, TT

LITERATURA

1. *Zitsch RP, Park CW, Renner GJ, Rea JL.* Outcome analysis for lip karcinoma. Otolaryngal Head Neck Surg. 1995;113: 589–96.
2. *MeCarn KE, Park SS.* Lip reconstruction. Facial Plast Surg Clin North Am. 2005;13:301–14.
3. *Demirdover C, Vayvada H, Ozturk FA, Yazgan HS, Karaca C.* A New Modification of Fan Flap for Large Lower Lip Defects. Scand J Surg. 2019;108:172–7.
4. *Seo HJ, Bae SH, Nam SB, Choi SJ, Kim JH, Lee JW i sur.* Lower lip reconstruction after wide excision of a malignancy with Barrel-shaped excision or the Webster modification of the Bernard operation. Arch Plast Surg. 2013;40:36–43.
5. *Kovačić M, Kovačić I.* Rekonstrukcija postraničnog defekta donje usne kombinacijom dvaju klizajućih režnjeva. Liječ Vjesn. 2021;143:98–102.
6. *Madorsky S, Meltzer O.* Myomucosal Lip Island Flap for Reconstruction of Small to Medium Lower Lip Defects. Facial Plast Surg Aesthet Med. 2020;22:200–6.
7. *Alfonso A, Parra Carreño A, Beltrán PP.* Functional and Aesthetic Lower Lip Reconstruction Using the Yotsuyanagy Flap. Ann Plast Surg. 2022;88:282–7.
8. *Tobin GR, O'Daniel TG.* Lip reconstruction with motor and sensory innervated composite flaps. Clin Plast Surg. 1990; 17:623–32.
9. *Bayramicli M, Numanoglu A, Tezel E.* The mental V-Y island advancement flap in functional lower lip reconstruction. Plast Reconstr Surg. 1997;100:1682–9.
10. *Yotsuyanagi T, Nihei Y, Yokoi K, Sawada Y.* Functional reconstruction using a depressor anguli oris musculocutaneous flap for large lower lip defects, especially for elderly patients. Plast Reconstr Surg. 1999;103:850.
11. *Schuchardt K.* Operationem im gesicht und im kieferbereich operationen an den lippen. U: Bier A, Braun H, Kummel H, ur. Chirurgishche operationslehre. Leipzig: JA Barth; 1954.
12. *Karapandzic M.* Reconstruction of lip defects by local arterial flaps. Br J Plast Surg. 1974;27:93–7.11. ???
13. *Fries R.* Advantages of a basic concept in lip reconstruction after tumour resection. J Maxillofac Surg. 1973;1:13–8.
14. *Jabaley ME, Orcutt TW, Clement RL.* Applications of the Karapandzic principle of lip reconstruction after excision of lip cancer. Am J Surg. 1976;132:529–32.
15. *Nakajima T, Yishimura Y, Kami T.* Reconstruction of the lower lip with a fan-shaped flap based on the facial artery. Br J Plast Surg. 1984;37:52–4.
16. *Fujimori R.* "Gate Flap" for the total reconstruction oft he lower lip. Br J Plast Surg. 1980;33:340–5.
17. *Ogino A, Onishi K, Okada E, Nakamichi M.* Unit Advancement Flap for Lower Lip Reconstruction. J Craniofac Surg. 2018;29:668–70.
18. *Gonzalez A, Etchichury D.* Reconstruction of Large Defects of the Lower Lip After Mohs Surgery: The Use of Combined Karapandzic and Abbe Flaps. Ann Plast Surg. 2018;80:433–7.
19. *Şirvan SS, Yenidunya MO.* Requirement of the Preservation of Mental Nerve During the Transfer of Depressor Anguli Oris Composite Flap. Sisli Etfal Hastan Tip Bul. 2019:26;256–62.
20. *Lee JG, Yang HM, Choi YJ, Favero V, Kim YS, Hu KS i sur.* Facial arterial depth and relationship with the facial musculature layer. Plast Reconstr Surg. 2015;135:437–44.
21. *Onderoglu S.* Topographical relations of the facial artery in the region of the modiolus anguli oris. Okaimas Folia Anat Jpn. 1999;76:141–7.

Liječ Vjesn 2023;145:146–157
https://doi.org/10.26800/LV-145-3-4-7

Pregled | Review

Suvremeni pristup dijagnostici i liječenju nokturije i noćne poliurije

A contemporary approach to diagnostic evaluation and treatment of nocturia and nocturnal polyuria

Ivan Radoja[1,2]✉, Dora Karl[2], Romana Marušić[2,3]

[1] Odjel za kirurgiju, Nacionalna memorijalna bolnica Vukovar, Vukovar
[2] Medicinski fakultet u Osijeku, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera Osijek, Osijek
[3] Odjel za internu medicinu, Nacionalna memorijalna bolnica Vukovar, Vukovar

Deskriptori
NOKTURIJA – dijagnoza, etiologija, liječenje; POLIURIJA – dijagnoza, etiologija, liječenje; SIMPTOMI DONJEG MOKRAĆNOG SUSTAVA; MOKRAĆNI MJEHUR; URODINAMIKA

SAŽETAK. *Cilj:* Simptomi donjega mokraćnog sustava imaju visoku prevalenciju u muškaraca i u žena, a jedan od najčešćih simptoma jest nokturija. Prema definiciji Međunarodnog društva za kontinenciju nokturija je karakterizirana kao buđenje tijekom glavnog perioda spavanja radi mokrenja. Najnovija istraživanja su pokazala da je noćna poliurija jedan od najčešćih uzroka nokturije u oba spola. Noćna poliurija se tumači kao prekomjerna proizvodnja mokraće tijekom glavnog perioda spavanja. Cilj ovog rada bio je pregled najnovije medicinske literature o definiciji, etiologiji, patofiziologiji, dijagnostičkoj procjeni i dostupnim metodama liječenja nokturije i noćne poliurije. *Metode:* Pretraženi su medicinski podatci pomoću baze podataka *PubMed* za razdoblje od 1. siječnja 2017. do 1. siječnja 2022. *Rezultati:* Nokturija je multifaktorijalno stanje koje može koegzistirati s drugim simptomima donjega mokraćnog sustava. Nokturija ima veliki utjecaj na kvalitetu života i može biti povezana s povećanim rizikom od nastanka drugih bolesti kao što su šećerna bolest i arterijska hipertenzija. Većina ljudi s nokturijom ne odlazi pravovremeno na liječnički pregled, prihvaćajući je kao prirodnu posljedicu starenja. Rano prepoznavanje nokturije i noćne poliurije i shvaćanje njihove etiologije i patofiziologije važno je za planiranje odgovarajućeg tretmana. *Zaključci:* Ovaj pregledni članak iznosi sadašnja stajališta o prevenciji, ranoj dijagnozi i liječenju nokturije i noćne poliurije. Odgovarajuće liječenje se temelji na boljem razumijevanju njihove etiologije i patofiziologije, što može doprinijeti smanjenju pojave komplikacija i poboljšanju kvalitete života bolesnika.

Descriptors
NOCTURIA – diagnosis, etiology, therapy; POLYURIA – diagnosis, etiology, therapy; LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS; URINARY BLADDER; URODYNAMICS

SUMMARY. *Objectives:* Lower urinary tract symptoms have a high prevalence in men and women. One of the most common symptoms is nocturia. According to the International Continence Society nocturia is defined as the number of times an individual urinates during the main sleep period. Recent studies have shown that nocturnal polyuria is one of the most common causes of nocturia in both sexes. Nocturnal polyuria is defined as the excessive production of urine during the main period of sleep. The aim of this study was to review the latest medical literature on the definition, etiology, pathophysiology, diagnostic assessment, and available methods of treatment of nocturia and nocturnal polyuria. *Methods:* We analyzed scientific literature with the PubMed database published from January 1, 2017 to January 1, 2022. *Results:* Nocturia is a multifactorial condition that may coexist with other lower urinary tract symptoms. Nocturia has a major impact on quality of life, and may be associated with an increased risk of developing other diseases, such as diabetes mellitus and arterial hypertension. Most people accept nocturia as a natural consequence of aging and delay seeking medical attention. Early recognition and understanding of the etiology and pathophysiology of nocturia and nocturnal polyuria are important for planning appropriate treatment. *Conclusions:* This review article presents current knowledge on the prevention, early diagnosis, and treatment of nocturia and nocturnal polyuria. Appropriate treatment is based on a better understanding of their etiology and pathophysiology, which can reduce the occurrence of complications and improve the quality of life of patients.

Prema terminologiji Međunarodnog društva za kontinenciju (engl. *International Continence Society*; ICS) poremećaji mokrenja su klasificirani kao „simptomi donjega mokraćnog sustava“ (engl. *lower urinary tract symptoms*; LUTS).[1] LUTS se dijele na simptome tijekom punjenja mokraćnog mjehura (nokturija, urinarna inkontinencija, urgencija, povećana frekvencija mokrenja), simptome tijekom mokrenja (oslabljen i isprekidan mlaz mokrenja, napinjanje prilikom mokrenja, dizurija) i simptome nakon mokrenja (osjećaj nepotpunog izmokravanja) (tablica 1). Prema dosadašnjim istraživanjima LUTS nastaju kao posljedica

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Ivan Radoja, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-9581-2607,
Odjel za kirurgiju, Nacionalna memorijalna bolnica Vukovar,
Županijska 35, 32000 Vukovar, e-pošta: ivan.radoja@yahoo.com

Primljeno 8. ožujka 2022., prihvaćeno 30. kolovoza 2022.

Tablica 1. Simptomi donjega mokraćnog sustava
Table 1. Lower urinary tract symptoms

Simptomi donjega mokraćnog sustava / Lower urinary tract symptoms		
Simptomi tijekom punjenja mokraćnog mjehura / Storage symptoms	Simptomi tijekom mokrenja / Voiding symptoms	Simptomi nakon mokrenja / Post-voiding symptoms
Urgencija / Urgency Povećana frekvencija mokrenja / Frequency Nokturija / Nocturia Urinarna inkontinencija / Urinary incontinence	Oklijevanje pri početku mokrenja / Hesitation Intermitentni mlaz mokrenja / Intermittency Slab mlaz mokraće / Slow stream Napinjanje prilikom mokrenja / Straining Dizurija / Dysuria Terminalno kapanje mokraće / Terminal dribbling	Osjećaj nepotpunog pražnjenja mokraćnog mjehura / Feeling of incomplete bladder emptying Kapanje mokraće nakon završetka mokrenja / Post-micturition dribbling

starenja, povišenog ili niskog indeksa tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI), povećanog unosa alkohola i drugih diuretskih pića, različitih uroloških bolesti (npr. benigne hiperplazije prostate; BPH), neuroloških bolesti (npr. multiple skleroze, Parkinsonove bolesti), šećerne bolesti (tzv. dijabetična cistopatija), sustavnih autoimunih bolesti (npr. sklerodermije), ali i drugih kroničnih bolesti i stanja.[2–7] Nokturija pripada LUTS-u tijekom punjenja mokraćnog mjehura. ICS definira nokturiju kao buđenje tijekom glavnog perioda sna radi mokrenja, kojemu prethodi i slijedi period sna.[8,9] Kao simptom nokturija je definirana kao buđenje tijekom noći radi mokrenja.[8,9] Kao klinički znak nokturija je definirana kao broj epizoda voljnog mokrenja tijekom glavnog perioda spavanja, koji je kvantificiran pomoću dnevnika mokrenja.[8,9] Etiologija nokturije je multifaktorijalna i može biti posljedica uroloških bolesti (npr. iritacije sluznice mjehura zbog kamenaca, tumora i upale mokraćnog mjehura, funkcionalno ili anatomski smanjenog kapaciteta mokraćnog mjehura), poliurije, noćne poliurije (NP) i poremećaja sna.[10–13] U posljednje vrijeme NP je prepoznata kao jedan od glavnih uzroka nokturije u odraslih osoba.[14] NP je kao simptom prema ICS-u definirana kao izmokravanje velikih količina urina tijekom glavnog perioda sna.[1] Patofiziologija NP-a je složena i uključuje idiopatski, primarni ili sekundarni poremećaj cirkadijanog lučenja antidiuretskog hormona, koji je još poznat pod imenom arginin-vazopresin (AVP), što dovodi do prekomjerne proizvodnje mokraće tijekom noći.[14]

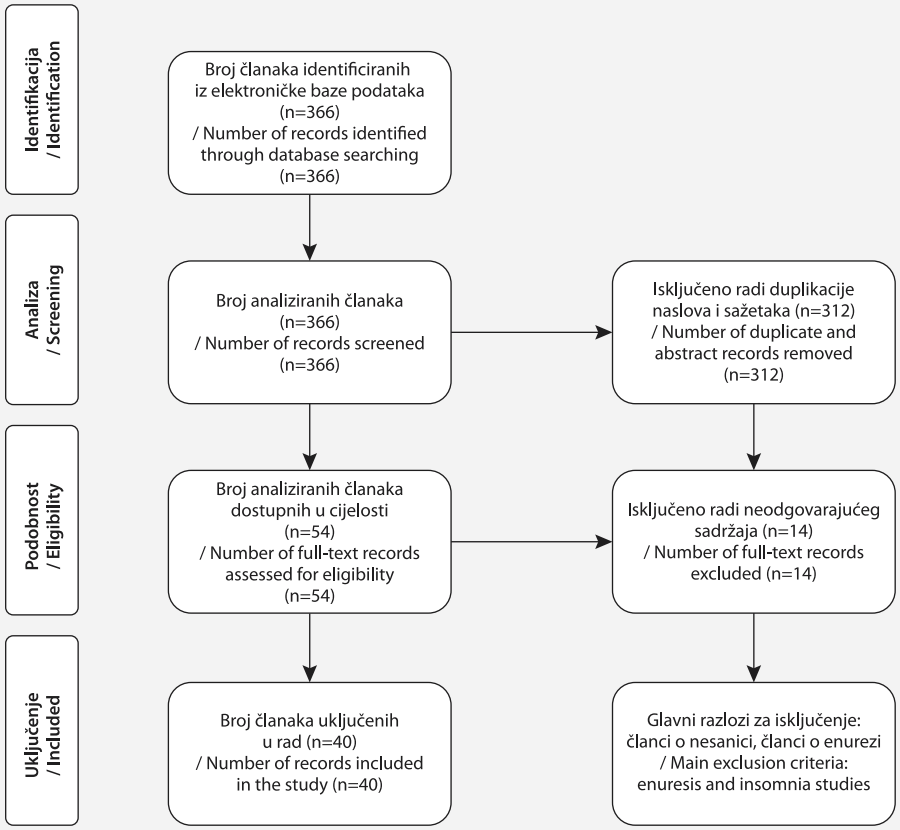
Nokturija je u odraslih osoba najčešći uzrok prekida glavnog perioda sna uz gastroezofagealni refluks i bol u zglobovima. U slučajevima da se radi o dvjema ili više epizoda nokturije pacijenti vrlo rijetko imaju više od tri sata neprekinutog sna i imaju poteškoće tijekom ponovnog usnivanja. Redukcija sna je povezana s nastankom šećerne bolesti tipa 2, arterijske hipertenzije, depresije, bolestima imunosnog sustava i povećanim mortalitetom.[15]

Dijagnosticiranje poremećaja koji je uzrokovao nokturiju, odnosno NP-a, predstavlja veliki izazov za liječnike u svakodnevnom ambulantnom i kliničkom radu. Brojni bolesnici koji imaju nokturiju odgađaju odlazak na liječnički pregled zbog korištenja različitih strategija snalaženja i zbog uvjerenja da je nokturija normalna pojava koja dolazi sa starenjem, a osim toga često nisu svjesni mogućih komplikacija nokturije i skeptični su prema mogućnostima liječenja.

Pristup dijagnostici i liječenju nokturije različit je za muškarce i za žene. Kako bi se omogućilo odgovarajuće liječenje bolesnika važno je da liječnici poznaju etiologiju nokturije i NP-a te da razumiju kako pojedini etiološki faktori često mogu postojati istovremeno i ispreplitati se međusobno. Uz detaljnu anamnezu i klinički pregled, dnevnik mokrenja je neizostavan dio evaluacije bolesnika. Uz pomoć dnevnika mokrenja, koji se ispunjava kroz najmanje tri dana, možemo ostvariti uvid u LUTS pohrane mokraće, unos vrste i količine tekućine, kapacitet mokraćnog mjehura i ukupnu količinu urina koju pojedinac izmokri tijekom jednog dana. Također, uz pomoć urodinamskih pretraga možemo shvatiti i liječiti poremećaje mokrenja u bolesnika kod kojih je etiologija nejasna i kod kojih prethodno liječenje nije pokazalo zadovoljavajuće rezultate.

Liječenje nokturije i NP-a u današnje se vrijeme temelji na promjeni životnih navika i farmakoterapiji koja utječe na funkciju gornjega mokraćnog sustava (proizvodnju mokraće) i donjeg mokraćnog sustava (pohranu mokraće unutar mokraćnog mjehura i postupak mokrenja). Istovremeno, ako je poznata etiologija ovih LUTS-a, onda liječenje moramo usmjeriti i na osnovni poremećaj koji je uzrokovao njihov nastanak. Stoga, pristup liječenju mora biti individualan i multidisciplinaran, uz suradnju između urologa, neurologa, kardiologa, nefrologa i endokrinologa.

Kako bi se postiglo bolje razumijevanje nokturije i NP-a te bolja komunikacija između liječnika različitih specijalizacija, ali i između liječnika i pacijenata, u posljednje vrijeme unutar znanstvene zajednice ažuriraju se prethodni standardizacijski dokumenti, uz naglasak na pragmatizam i praktičnost. Cilj ovoga rada bio je pregled najnovije medicinske literature o definiciji, etiologiji, patofiziologiji, dijagnostičkoj procjeni i dostupnim metodama liječenja nokturije i NP-a.



Slika 1. Proces identifikacije i uključivanja članaka u radu prema *Preferiranim stavkama za izvještavanje za sustavne preglede i metaanalize* (engl. *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*)
Figure 1. The process of identifying and including articles in the paper according to the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA)

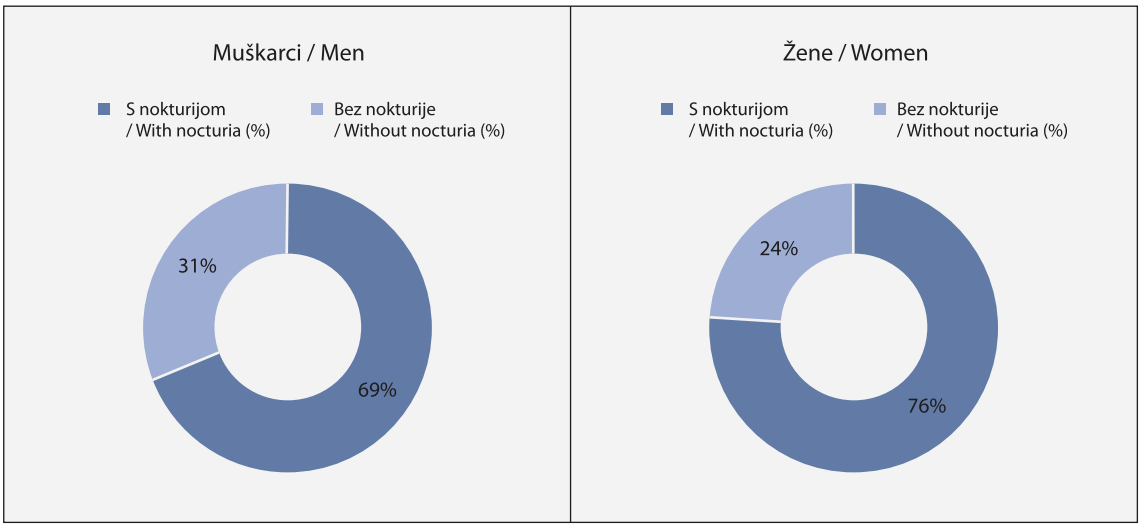
Metode

Elektronički smo pretražili medicinsku literaturu koja je objavljena na engleskom jeziku u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 1. siječnja 2022., a koja nam je bila dostupna u bazama podataka *PubMed*. Kriteriji uključivanja u istraživanje bili su pregledni članci, prikazi slučajeva, klinička ispitivanja, randomizirana kontrolirana ispitivanja i metaanalize o prevalenciji, definicijama, etiologiji, dijagnostici i liječenju nokturije i NP-a. Kriteriji isključenja pri pretraživanju bili su pisma uredniku, uvodnici, laboratorijske studije i eksperimenti na životinjama te podatci dostupni jedino u sažetcima. Strategija se sastojala od pretraživanja pojma *nocturia* i pojma *nocturnal polyuria* iz popisa *Medical Subject Headings* (MeSH) *Indexa Medicusa*. Proces identifikacije i uključivanja članaka u ovom radu bio je u skladu s Preferiranim stavkama za izvještavanje za sustavne preglede i metaanalize (engl. *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*; PRISMA) (slika 1).[16] Ovim putem identificirali smo 366 radova. Isključili smo 312 radova koji nisu zadovoljavali uključne kriterije (sažetci, radovi duplikati) te 14 radova koji nisu bili važni za temu koja se u ovom radu željela istražiti (npr. članci o nesanici, noćnoj enurezi). Naposljetku smo uključili 40 od 52 dostupna cjelovita članka koji su zadovoljili uključne kriterije. Na temelju rezultata iz odabranih članaka sažeta su sadašnja stajališta o nokturiji i NP-u, osobito u pogledu dijagnostike i liječenja.

Prevalencija, etiologija i patofiziologija nokturije

Prevalencija LUTS-a u Sjedinjenim Američkim Državama iznosi 59,6%, a u Velikoj Britaniji 60,6%.[17] Najčešće su prisutni LUTS pohrane mokraće s prevalencijom od 51,3% u muškaraca i 59,2% u žena. Od ukupnog broja LUTS pohrane mokraće nokturija obuhvaća 48,6% slučajeva LUTS-a u muškaraca i 54,5% u žena.[18] U razvijenim zemljama otprilike 69% muškaraca i 76% žena starijih od 40 godina ima nokturiju.[19–21] (slika 2). Metaanalizom 43 studije ustanovljeno je da se prevalencija nokturije povećava s dobi, te da 29 – 59% muškaraca i 28 – 62% žena starijih od 70 godina ustaje iz kreveta tijekom noći ≥ 2 puta radi mokrenja.[20]

Etiologija nastanka nokturije i NP-a je vrlo složena i može se međusobno preklapati (tablica 2). Najvažniji



Slika 2. Prevalencija nokturije u muškaraca i žena starijih od 40 godina
Figure 2. Prevalence of nocturia in men and women older than 40 years

Tablica 2. Čimbenici rizika za nastanak nokturije i noćne poliurije
Table 2. Risk factors for nocturia and nocturnal polyuria

Čimbenici rizika / Risk factors	
Nokturija / Nocturia	Noćna poliurija / Nocturnal polyuria
Smanjenje anatomskog kapaciteta mokraćnog mjehura (npr. ekstrofija mokraćnog mjehura) / Reduced anatomical bladder capacity (e.g. bladder exstrophy) Smanjenje funkcionalnog kapaciteta mokraćnog mjehura (npr. sindrom prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura) / Reduced functional bladder capacity (e.g. overactive bladder syndrome) Poliurija (npr. polidipsija, diabetes insipidus) / Polyuria (e.g. polydypsia, diabetes insipidus) Noćna poliurija / Nocturnal polyuria	Kongestivno zatajenje rada srca / Congestive heart failure Venska insuficijencija / Venous insufficiency Kronično bubrežno zatajenje / Chronic kidney failure Šećerna bolest / Diabetes mellitus Diabetes insipidus / Diabetes insipidus Opstruktivna apneja za vrijeme spavanja / Obstructive sleep apnea Idiopatska noćna poliurija / Idiopathic nocturnal polyuria

čimbenici rizika za nastanak nokturije jesu bolesti koje uzrokuju smanjenje anatomskog ili funkcionalnog kapaciteta mjehura, bolesti koje uzrokuju poliuriju i NP.[8,9,22,23]

Smanjenje anatomskog kapaciteta mokraćnog mjehura može biti posljedica kongenitalnih poremećaja (npr. ekstrofije mokraćnog mjehura) i operativnih zahvata na mokraćnom mjehuru (npr. parcijalne cistektomije) te radioterapije i dugotrajno postavljenog urinarnog katetera u spoju s urinarnom vrećicom, što može uzrokovati kronični cistitis i fibrozu stijenke mjehura.[24–26]

U oba spola starenjem dolazi do degenerativnih promjena stijenke mokraćnog mjehura te se smanjuje njegov funkcionalni kapacitet i popustljivost (engl. *compliance*), a dolazi i do češće pojave prekomjerne aktivnosti detruzora (engl. *detrusor overactivity*, DO).[27] Smanjenje funkcionalnog kapaciteta mjehura može biti prisutno i u žena i muškaraca mlađe i starije životne dobi koji imaju sindrom prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura (engl. *overactive bladder syndrome*; OAB).[28,29] OAB je definiran kao urgencija, obično popraćena povećanom frekvencijom mokrenja tijekom dana i/ili nokturijom, s urinarnom inkontinencijom (UI) ili bez nje, u odsutnosti infekcije mokraćnog sustava ili drugih očitih bolesti mokraćnog sustava. DO je urodinamička dijagnoza, a OAB predstavlja simptomatsku DO.[30] DO karakteriziraju nevoljne i prekomjerne kontrakcije detruzora tijekom faze punjenja koje mogu biti spontane ili izazvane tijekom urodinamskog ispitivanja.[1] OAB nastaje zbog DO koja može biti idiopatska ili u sklopu neuroloških i drugih bolesti koje utječu na senzornu i motornu funkciju mokraćnog mjehura.[31] Prevalencija simptoma OAB-a u općoj populaciji je oko 27,2% u muškaraca i 43,1% u žena, i stoga OAB predstavlja važan uzrok nokturije.[32] Nokturija i ostali LUTS pohrane mokraće mogu biti prisutni i u bolesnika sa sindromom bolnoga mokraćnog mjehura (engl. *bladder pain syndrome;* BPS). BPS je definiran kao trajna ili ponavljajuća kronična bol u zdjelici, odnosno pritisak ili nelagoda, za koje se smatra da su povezani s mokraćnim mjehurom, popraćeni barem još jednim drugim mokraćnim simptomom, kao što su urgencija i urinarna inkon-

tinencija.[33] Patofiziologija BPS-a za sada je nepoznata i pretpostavlja se da nastaje zbog poremećaja regulacije osjetljivosti sluznice mokraćnog mjehura uslijed autoimune upale ili infekcije, različitih tvari u sastavu mokraće, disfunkcije prijelaznog epitela, neuroloških bolesti i bolesti susjednih organa mokraćnog mjehura.[34] Za razliku od OAB-a, simptomi u bolesnika s BPS-om mogu prestati nakon potpunog pražnjenja mokraćnog mjehura.

Muškarci s opstruktivnim LUTS-om zbog BHP-a i prisutnosti rezidualnog urina (RU) i/ili kamenaca u mjehuru mogu imati nokturiju zbog smanjenja funkcionalnog kapaciteta mjehura uslijed iritacije sluznice mokraćnog mjehura.[35] Opstruktivni LUTS zbog BHP-a i LUTS u sklopu OAB-a mogu s vremenom uzrokovati smanjenje protoka krvi u detruzoru, oštećenje detruzora i proliferaciju vezivnog tkiva, što dovodi do smanjenja anatomskog kapaciteta mokraćnog mjehura i oslabljene funkcije detruzora.[36,37]

Poliurija je definirana kao izmokravanje više od 3000 ml mokraće unutar 24 sata, odnosno kao izlučivanje više od 40 ml urina po kilogramu tjelesne mase u 24 sata.[38] Poliurija je najčešće posljedica polidipsije koja može biti bihevioralna, uzrokovana promjenom osmolalnosti izvanstaničnih tekućina tijela, deficitom vode ili hipokalijemijom, posljedica nekontrolirane šećerne bolesti, kroničnog bubrežnog zatajenja i diabetesa insipidusa (DI).[11,39,40] Nefrogeni DI obilježen je neadekvatnim odgovorom ili nepostojanjem receptora za AVP u bubrežnim tubulima, što vodi u smanjenu mogućnost koncentracije mokraće.[41] Centralni DI uzrokovan je nedostatkom AVP-a, što može biti posljedica tumora hipofize ili panhipopituitarizma.[42] Poliuriju mogu izazvati i lijekovi koji utječu na bubrežnu funkciju kao što su diuretici, litij, tetraciklini, metotreksat i drugi lijekovi.[43–45]

NP je definirano kao stanje kada je izlučeni volumen mokraće tijekom noći uz prvo jutarnje mokrenje veći od 20% ukupnog 24-satnog volumena mokraće u pacijenata <65 godina ili veći od 33% ukupnog 24-satnog volumena mokraće u pacijenata ≥65 godina, uz normalan sveukupni volumen izmokrene mokraće tijekom 24 sata.[8] U čak 81% slučajeva nokturije radi se o NP-u.[20]

AVP je jedan od najvažnijih hormona za homeostazu vode.[46] Sintetizira se kao peptidni prohormon u neuronima hipotalamusa, a njihovi aksoni završavaju u stražnjem režnju hipofize, odakle se izlučuju u krvotok, kao odgovor na hiperosmolalnost izvanstanične tekućine. AVP djeluje na tip 2 vazopresinskog receptora (V2) u sabirnim kanalićima i uzrokuje povećanje permeabilnosti membrane kanalića.[47] NP nastaje zbog različitih bolesti koje uzrokuju poremećaj u cirkadijanom lučenju AVP-a i funkciji sustava renin-angiotenzin-aldosteron, poremećaj u glomerularnoj filtraciji i renalnom protoku plazme, poremećaj koncentracijske sposobnosti distalnog tubula i poremećaj kardiovaskularnog sustava s insuficijentnom dostavom krvi u bubreg tijekom perioda budnosti.[12,48] Bolesti koje uzrokuju ove poremećaje jesu kongestivno zatajenje rada srca, venska insuficijencija, kronično bubrežno zatajenje, šećerna bolest, DI, opstruktivna apneja za vrijeme spavanja (engl. *obstructive sleep apnea*; OSA), a može se raditi i o idiopatskoj NP, kada je uzrok nepoznat.[49] Povećan unos tekućine, kao i konzumacija alkohola i kofeinskih napitaka, uzimanje diuretika, litija i ostalih lijekova koji imaju diuretski učinak mogu uzrokovati NP.

Uz ranije navedene uzroke, još neki od mogućnih patofizioloških uzroka nokturije jesu poremećaji spavanja, koji uključuju probleme s kvalitetom i količinom sna. Primarni poremećaji spavanja uključuju OSA, nesanicu, sindrom nemirnih nogu i narkolepsiju.[50] Sekundarni poremećaji spavanja mogu biti uzrokovani zatajenjem rada srca, kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, endokrinološkim (tireotoksikoza, hipotireoidizam, Cushingov sindrom, adrenalna insuficijencija), psihijatrijskim (anksioznost, depresija, kognitivni poremećaji) i neurološkim poremećajima (Parkinsonova bolest, demencija, epilepsija).[51–54]

OSA se prema posljednjim istraživanjima navodi kao važan uzrok NP-a.[55] Naime, tijekom epizode apneje dolazi do opuštanja mekog nepca i jezika te zatvaranja dišnog puta, što dovodi do pada parcijalnog tlaka kisika i porasta parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida te se kao rezultat razvija respiracijska acidoza koja dovodi do bradikardije i pulmonalne vazokonstrikcije. Bolesnik se budi kako bi udahnuo, no do tada se frekvencija srca povećala i receptori za volumen koji se nalaze u atrijima ove događaje pogrešno detektiraju kao povećanje ukupnog volumena te dolazi do lučenja atrijskog natriuretskog peptida (ANP) koji će povećati izlučivanje natrija i vode, rezultirajući NP-om odnosno nokturijom.

Kod ostalih primarnih i sekundarnih poremećaja spavanja još uvijek nije sigurno uzrokuju li nokturiju, pogotovo ako su prisutni još neki čimbenici rizika za nastanak nokturije. Nokturija je definirana kao buđenje tijekom glavnog perioda sna zbog nagona za mokrenjem, kojemu prethodi i slijedi period sna. Stoga, u slučaju da se radi o nekom drugom poremećaju spavanja koji uzrokuje često buđenje i nedostatak sna (npr. nesanica), a osoba odlazi na zahod mokriti tijekom tog perioda budnosti, govorimo o prigodnom odlasku na zahod radi mokrenja, a ne o nokturiji.[56]

Dijagnostika nokturije i noćne poliurije

Dijagnostička obrada pacijenata s nokturijom i NP-om predstavlja velik izazov u ambulantnom i kliničkom radu, s obzirom na to da se radi o simptomima ili znakovima raznih bolesti. Za sada ne postoji točno određeni algoritam koji bi se mogao koristiti tijekom evaluacije pacijenta s nokturijom. Prema dosadašnjim istraživanjima i smjernicama Europskoga urološkog društva (engl. *European Association of Urology*; EAU)

Tablica 3. Dijagnostički postupci u bolesnika s nokturijom i noćnom poliurijom
Table 3. Diagnostic procedures in patients with nocturia and nocturnal polyuria

Dijagnostički postupci / Diagnostic procedures	
Muškarci / Men	Žene / Women
Anamneza / History Dnevnik mokrenja / Bladder diary Fizikalni pregled (tjelesna visina i težina, pregled abdomena, neurološki status) / Physical exam (height and weight, exam of the abdomen, neurological status) Digitorektalni pregled prostate / Rectal examination of prostate Laboratorijska analiza (krv, mokraća) / Biochemical examination of blood and urine UZV (volumen prostate, rezidualni urin) / Ultrasound (prostate volume, residual urine) Uretrocistoskopija / Uretrocystoscopy Urodinamske pretrage / Urodynamics	Anamneza / History Dnevnik mokrenja / Bladder diary Fizikalni pregled (tjelesna visina i težina, pregled abdomena, neurološki status) / Physical exam (height and weight, exam of the abdomen, neurological status) Ginekološki pregled / Pelvic organ examination Laboratorijska analiza (krv, mokraća) / Biochemical examination of blood and urine UZV (rezidualni urin) / Ultrasound (residual urine) Uretrocistoskopija / Uretrocystoscopy Urodinamske pretrage / Urodynamics

dijagnostička obrada nokturije temelji se na anamnezi, dnevniku mokrenja, fizikalnom pregledu, digitorektalnom pregledu prostate u muškaraca, laboratorijskoj analizi krvi i mokraće, UZV pregledu mokraćnog sustava s osvrtom na volumen prostate i rezidualni urin nakon mokrenja, uretrocistoskopiji i urodinamskim pretragama[57–59] (tablica 3). Jedno od prvih pitanja na koja je potrebno ustanoviti odgovor jest radi li se o nokturiji uzrokovanoj buđenjem ili je buđenje uzrokovano potrebom za mokrenjem. Iz anamneze možemo saznati podatke o prehrani i životnom stilu, kroničnim bolestima organskih sustava, poremećajima spavanja i ostalim čimbenicima rizika za nastanak nokturije i NP-a.[60] Pacijenti moraju kod kuće ispuniti trodnevni dnevnik mokrenja radi uvida u frekvenciju mokrenja i volumen izmokrenog urina tijekom 24 sata. Dnevnik mokrenja je jedan od najvažnijih alata za utvrđivanje postojanja nokturije i NP-a.[61] Vodi se najmanje kroz tri dana i potrebno je navesti svako mokrenje, svaki pojedinačni volumen izmokrenog urina te svaki unos tekućine i količinu unesene tekućine. Pomoću dnevnika mokrenja imamo uvid u frekvenciju mokrenja, volumen 24-satnog urina, noćni ukupni volumen (NUV) urina, indeks NP-a (NPI), maksimalni pojedinačni izlučeni volumen mokraće i postojanje UI i/ili urgencije.[62] Kod računanja NUV-a potrebno je u njega uključiti i volumen mokraće prvoga jutarnjeg mokrenja, jer se i to mokrenje računa kao nokturija. NPI se računa kao NUV podijeljen s 24-satnim volumenom urina, pomnožen sa 100. NPI veći od 33% upućuje na to da se radi o NP-u.[63]

Digitorektalni pregled prostate omogućava liječnicima subjektivnu procjenu njezine veličine, oblika i konzistencije te je neizostavni dio kliničkog pregleda muškaraca koji imaju LUTS.[64] Kada je prostata neravne površine i/ili tvrde konzistencije možemo postaviti sumnju na postojanje raka prostate te je tada indicirano i mjerenje koncentracije antigena u krvi specifičnog za prostatu.[65] Analizom sedimenta urina možemo, između ostaloga, ustanoviti eritrociturju, proteinuriju, leukociturju i bakteriuriju, a zatim planirati dodatnu ciljanu evaluaciju bolesnika s LUTS-om.[66] Kod sumnje na infekciju mokraćnog sustava svakako je potrebno napraviti bakteriološku analizu mokraće radi identifikacije uzročnika i odgovarajućega antibiotskog liječenja.

Uz pomoć ultrazvučnog uređaja možemo primijetiti proširenje kanalnog sustava bubrega, tumorske tvorbe i kamence u bubrezima, izmjeriti volumen prostate i volumen RU-a.[67] Zbog prisutnosti RU-a može doći do pojave obostranog proširenja kanalnog sustava i tzv. postrenalnog bubrežnog zatajenja i tada moramo izmjeriti koncentraciju kreatinina u krvi.

Uretrocistoskopijom možemo analizirati unutrašnjost mokraćne cijevi i mokraćnog mjehura i otkriti patološke promjene poput suženja mokraćne cijevi i vrata mokraćnog mjehura, kamenaca i tumora u mokraćnom mjehuru.[68]

Urodinamske pretrage uključuju mjerenje protoka urina tijekom mokrenja (engl. *uroflowmetry*), mjerenje tlakova unutar mokraćnog mjehura tijekom faze punjenja (engl. *cystometry*) i tijekom faze pražnjenja uz istovremeno mjerenje protoka urina (engl. *pressure-flow study*; PFS). Urodinamskim ispitivanjem istovremeno obavljamo objektivnu i subjektivnu procjenu vrste i težine LUTS-a.[69,70] Urodinamika nam može pomoći u postavljanju dijagnoze bolesti koja je uzrokovala LUTS radi planiranja odgovarajućeg liječenja i praćenja uspjeha liječenja. Također, pomoću urodinamike možemo shvatiti i liječiti poremećaje mokrenja kod kojih je etiologija nejasna ili kod bolesnika kod kojih prethodno liječenje nije pokazalo zadovoljavajuće rezultate. Uz pomoć PFS-a možemo kod pacijenata s kroničnim RU-om razlikovati postojanje opstrukcije na nivou vrata mokraćnog mjehura ili ispod njega (BPH, suženje mokraćne cijevi) od smanjene aktivnosti mokraćnog mjehura zbog miogenog ili neurogenog oštećenja funkcije detruzora. Videourodinamikom možemo istodobno imati rendgenski prikaz izgleda, položaja i pražnjenja mokraćnog mjehura napunjenog kontrastnim sredstvom tijekom PFS-a. Videourodinamika predstavlja najvišu razinu dijagnostike poremećaja mokrenja i indicirana je kod djece, neuroloških bolesnika, bolesnika

koji imaju post-prostatektomijsku UI i drugih kompliciranih slučajeva poremećaja mokrenja.

Liječenje nokturije i noćne poliurije

Liječenje nokturije i NP-a svakako treba započeti promjenama životnog stila, navika i ponašanja.[71] Preporučuje se preventivno mokrenje prije spavanja, smanjenje unosa tekućine poslijepodne i navečer, izbjegavanje kofeina i alkohola zbog njihovog diuretskog djelovanja, nošenje kompresijskih čarapa i podizanje nogu kako bi se potaknula redistribucija tekućine prije spavanja. Preporučeno je izbjegavanje uzimanja određenih lijekova prije spavanja, posebice diuretika. Korisnim su se pokazale i vježbe za mišiće dna zdjelice te tehnike supresije nagona za mokrenjem i odgođeno mokrenje.[72] U prevenciji pada i prijeloma kuka u starijih osoba mogu se koristiti noćne posude za mokrenje i toaletne stolice s posudom, ili se savjetuje da put do toaleta bude što bolje osvijetljen.

Klinička ispitivanja pokazala su korisnost promjena životnog stila, no uglavnom je potrebno uključiti i farmakoterapiju. Prema smjernicama EAU urološka farmakoterapija nokturije i NP-a u odraslih obuhvaća α-blokatore, inhibitore 5α-reduktaze, antimuskarinike, agoniste β3-adrenoceptora i antidiuretike.[14,58,59]

α-blokatori i inhibitori 5α-reduktaze imaju djelotvornost u liječenju nokturije koja je posljedica RU uzrokovane BHP-om.[73,74] Najčešće se kombiniraju međusobno ili s ostalim lijekovima za nokturiju i NP, ovisno o etiologiji.[75]

Antimuskarinici su prva linija za liječenje nokturije uzrokovane OAB-om; djeluju preko direktne inhibicije muskarinskih (M) receptora u detruzoru mokraćnog mjehura i uzrokuju njegovo opuštanje te ublažavaju osjećaj urgencije.[76] U većini slučajeva daje se solifenacin u dozi od 5 do 10 mg dnevno i darifenacin u dozi od 7,5 do 15 mg dnevno. Neke od češćih nuspojava jesu suha usta, konstipacija, glavobolja i vrtoglavica, a ovisno o sposobnosti lijeka da prijeđe krvno-moždanu barijeru, mogu uzrokovati i nuspojave koje zahvaćaju središnji živčani sustav. Paradoksalno, zbog toga što antimuskarinici uzrokuju suhoću sluznice usne šupljine pacijenti konzumiraju prekomjerne količine tekućine, što u konačnici može uzrokovati poliuriju, NP i povećanje broja epizoda nokturije.

Mirabegron i u novije vrijeme vibegron agonisti su β3-adrenoreceptora, koji su kao i M-receptori prisutni u detruzoru mokraćnog mjehura i njihovom aktivacijom također dolazi do opuštanja detruzora.[77] Najčešći su neželjeni učinci tahikardija i fibrilacija atrija, a lijek je kontraindiciran u osoba koje imaju nekontroliranu arterijsku hipertenziju. Najčešće se daje mirabegron u dozi od 25 do 50 mg dnevno, a može se kombinirati i s antimuskarinicima.[78]

EAU preporučuje dezmopresin za liječenje idiopatske NP.[58,59] Dezmopresin je sintetski analog AVP-a i selektivni agonist V2, smanjuje proizvodnju urina i povećava njegovu osmolalnost. U posljednjih nekoliko godina za liječenje idiopatske NP u muškaraca i žena dostupan je oralni liofilizat dezmopresina (OLD) u obliku tablete koja se otapa u ustima, kako bi se izbjegla varijabilna apsorpcija putem nazalne sluznice.[79,80] Dezmopresin povećava reapsorpciju vode u sabirnim kanalićima bubrega, a posljedično tomu smanjuje se proizvodnja mokraće tijekom noći.[71] Istraživanja su pokazala da postoji spolna razlika u osjetljivosti na dezmopresin, jer estrogen povećava renalnu osjetljivost na AVP ili povećava koncentraciju mRNA za receptore V2. Stoga je minimalna efektivna doza za žene 25 μg, a za muškarce 50 μg.[81] OLD ima brzi početak djelovanja (15 – 30 minuta), a maksimalni efekt postiže nakon 60 – 120 minuta. Eliminira se primarno enzimatskom razgradnjom u cirkulacijskom i bubrežnom sustavu uz minimalno uključivanje jetrenog sustava. Trajanje efekta dezmopresina je 3 – 5 sati. Nuspojave koje može uzrokovati jesu glavobolja, mučnina, vrtoglavica i hiponatrijemija. Zbog rizika od hiponatrijemije, koji se povećava s dobi, potrebno je najmanje sedam dana prije početka liječenja odrediti razinu natrija u serumu i preventivno praćenje koncentracije natrija u starijih od 65 godina, 4. i 28. dan od početka uzimanja lijeka.[82,83]

U slučaju neuspjeha farmakoterapije ili ako ju bolesnici ne podnose, a ovisno o etiologiji nokturije mogu biti indicirane operativne metode liječenja. Transuretralna resekcija prostate (TURP) ili otvoreni operativni zahvat odstranjenja tkiva prostate metoda su izbora kada se radi o BHP-u kao uzroku nokturije u muškaraca.[84] Intravezikalna aplikacija botulinum toksina tipa A pokazala se uspješnom metodom liječenja kod muškaraca i žena s OAB-om, blokiranjem presinaptičkog otpuštanja acetilkolina i posljedičnom indirektnom inhibicijom M-receptora.[85] Ovisno o tome radi li se o idiopatskom ili neurogenom OAB-u, daje se 100 do 200 jedinica botulinum toksina tipa A u injekcijama od 0,5 ml do 1 ml na 20 do 30 mjesta u detruzor, putem cistoskopa, izbjegavajući trigonum i bazu mjehura.

Sakralna neuromodulacija (SNM) jedna je od metoda liječenja OAB-a koja je važan uzrok nokturije u oba spola.[86] Uređaj koji služi kao izvor za slanje električnih impulsa implantira se pod kožu u području glutealne regije; spojen je s elektrodama koje se implantiraju bilateralno u područje sakralnih foramena u razini S3 segmenta sakralnoga živčanog pleksusa. Električni impulsi putem elektroda stimuliraju sakralni pleksus i tako modificiraju funkciju detruzora i mišića dna zdjelice. SNM je jedna od skupljih metoda liječenja i obavlja se u specijaliziranim bolničkim centrima.

U bolesnika s nokturijom koja je posljedica OSA primjenjuje se tzv. kontinuirani pozitivni tlak davanjem kisika mehaničkom ventilacijom preko posebno dizajnirane maske za nos i/ili usta, što sprječava kolaps gornjih dišnih putova i otpuštanje ANP-a.[87]

Osim navedenih metoda liječenja u literaturi se spominje farmakoterapijsko liječenje nesteroidnim protuupalnim lijekovima, melatoninom i različitim dodatcima prehrani, ali učinkovitost ovih vrsta liječenja vrlo je mala ili nije dovoljno istražena.[88–90]

Rasprava

Nokturija je najčešći LUTS i rijetko se javlja kao izolirani simptom, odnosno klinički znak.[23,91] Nokturija se najčešće se javlja u sklopu OAB-a u žena, a u muškaraca je nokturija najčešće prisutna uz LUTS koji se javljaju tijekom mokrenja zbog opstrukcije protoka mokraće na nivou ispod vrata mjehura uslijed BHP-a. Prema dosadašnjim istraživanjima ustanovljeno je da velik broj bolesnika oba spola može imati nokturiju zbog NP-a.[92,93] Prevalencija i incidencija nokturije u značajnom je porastu i zbog modernoga životnog stila koji uključuje prekomjernu konzumaciju alkohola, kave i ostalih diuretskih pića, što potiče stvaranje veće količine mokraće tijekom dana i noći.[17,94–96] Ovaj način života ima negativan utjecaj na funkciju svih organskih sustava, pogotovo kardiovaskularnog sustava i mokraćnog sustava, što može biti povezano s povećanom stopom morbiditeta i mortaliteta.[97,98] Od svih LUTS-a nokturija ima najveći negativan utjecaj na kvalitetu života (engl. *Quality of Life*; QOL) bolesnika i uzrokuje brojne komplikacije zbog toga što ometa razdoblje spavanja.[99–102] Spavanje ima važnu ulogu za tjelesno i duševno zdravlje.[101,103–105] Ponavljajući prekidi sna zbog nokturije smanjuju količinu i kvalitetu sna, što dovodi do poremećaja QOL-a, povećanja rizika od nastanka kardiovaskularnih, zloćudnih i zaraznih bolesti te depresivnih simptoma i kognitivne disfunkcije, povećanog rizika od pada i prijeloma kostiju u starijih bolesnika i povećane stope smrtnosti stanovništva.[106–110] Izravni troškovi liječenja nokturije procjenjuju se na 1,5 milijardi dolara u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), na 2,32 milijarde eura u Njemačkoj, 0,54 milijarde eura u Švedskoj i 1,77 milijardi eura u Velikoj Britaniji.[111] Analiza u zemljama zapadne Europe procijenila je da ukupni godišnji trošak hospitalizacija zbog prijeloma kuka zbog nokturije iznosi približno 1 milijardu eura, a procijenjeni godišnji trošak izgubljene radne produktivnosti zbog nokturije od 29 milijardi eura.[22] I druga istraživanja su pokazala visoke troškove liječenja nokturije te da su razdoblja bolovanja znatno veća kod muškaraca i kod žena koji imaju nokturiju, s procijenjenim godišnjim neizravnim troškovima liječenja nokturije koji iznose 61 milijardu dolara u SAD.[112–114]

Vrlo je važno da liječnici posjeduju znanje o etiologiji nokturije i ostalih LUTS-a kako bi već tijekom prvog pregleda bolesnika ciljano usmjerili u dijagnostičku proceduru. Dijagnostička evaluacija LUTS-a prema EAU smjernicama uključuje anamnezu, dnevnik mokrenja i ostale specijalizirane upitnike o LUTS-u, klinički pregled, uretrocistoskopiju, urodinamiku i radiološke pretrage, kao što je ultrazvučno mjerenje RU-a.[58,59,115] Rijetko je potrebno u početnu dijagnostičku evaluaciju uključiti invazivne pretrage (npr. uretrocistoskopija, videourodinamika), jer su one u pravilu predviđene za one bolesnike kod kojih je potreban dodatan uvid u izgled i funkciju donjega mokraćnog sustava, neurološke bolesnike i bolesnike kod kojih se planira operativno liječenje. Invazivne dijagnostičke pretrage mogu nam pomoći i u objektivnom praćenju odgovora na liječenje tijekom kontrolnih pregleda u ambulantama.

Ovisno o etiologiji, mogućnosti liječenja nokturije i NP-a obuhvaćaju, naravno, uz liječenje osnovne bolesti koja ih je uzrokovala, promjene životnih navika, farmakoterapiju i operativne metode liječenja.[116] Idealan lijek za nokturiju trebao bi poboljšati pražnjenje mokraćnog mjehura i povećati kapacitet mjehura, povećati volumen kod kojega dolazi do aktivacije mjehura i smanjiti noćnu proizvodnju urina.[117] U farmakoterapiji se najčešće koriste antimuskarinici i agonisti β3-adrenoceptora kod nokturije povezane s OAB-om, α-blokatori i inhibitori 5α-reduktaze kod nokturije povezane s BHP-om i RU-om, OLD kod nokturije uzrokovane idiopatskom NP, a moguća je kombinacija navedenih lijekova.[118] U većini slučajeva farmakoterapijom postižemo dobre rezultate, pogotovo zato što u današnje vrijeme imamo velik izbor vrlo selektivnih lijekova kod kojih se rijetko javljaju po život opasni neželjeni učinci. Operativne metode liječenja indicirane su u slučaju neadekvatnog odgovora na konzervativne metode liječenja BPH-a i OAB-a, ili kada je farmakoterapija kontraindicirana zbog komorbiditeta. TURP je metoda izbora u bolesnika s nokturijom koja je posljedica BPH-a i RU-a, kada se farmakoterapijom nije postiglo uklanjanje opstrukcije mokrenja na nivou ispod vrata mokraćnog mjehura uzrokovanog povišenim vratom mokraćnog mjehura i/ili dobroćudnim uvećanjem tkiva prostate. Intravezikalna aplikacija Botoxa korisna je metoda liječenja u žena i muškaraca s OAB-om, u sklopu kojega nokturija može biti dominantni simptom, kada se nije postigao terapijski učinak s antimuskarinicima ili agonistima β3-adrenoceptora. Ovisno o vrsti operativnog zahvata, od mogućih komplikacija najznačajnije su postoperativno krvarenje iz mokraćnog sustava, razvoj upale mokraćnog sustava i postoperativna retencija urina. Osim što komplikacije farmakoterapije i operativnih metoda liječenja mogu biti opasne po život, one mogu u kasnijem tijeku dovesti i do pogoršanja nokturije i NP-a. Stoga, potrebno je dobro poznavati apsolutne i relativne kontraindikacije prilikom primjene određenih konzervativnih i operativnih metoda liječenja te prepoznati povećan rizik od nastanka komplikacija, pogotovo kod bolesnika s komorbiditetima (npr. nekon-

trolirana arterijska hipertenzija, glaukom). U tom slučaju preostaju nam, kao trajno ili privremeno rješenje, promjene životnih navika, smanjen unos tekućine prije spavanja i treniranje mokraćnog mjehura, kako bi se postigao najveći mogući terapijski učinak.

Zaključak

Nokturija i NP su velik financijski, javnozdravstveni i multidisciplinaran problem. Identifikacija glavnih čimbenika rizika koji mogu uzrokovati nokturiju i NP postiže se sveobuhvatnom dijagnostičkom procjenom pacijenta uz obvezno korištenje dnevnika mokrenja, najmanje kroz tri dana. Pristup liječenju je individualan, ovisi o spolu, komorbiditetima i čimbenicima rizika. Prema dosadašnjim istraživanjima, kod većine pacijentata promjene životnih navika i kombinacija različitih grupa lijekova koji djeluju na funkciju mokraćnog sustava imaju najbolji terapijski učinak u liječenju nokturije i NP-a. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razjasnili svi mogući patološki procesi koji dovode do pojave nokturije i NP-a, kako bi se postigla točna dijagnoza i započelo pravovremeno i prikladno liječenje pacijenata.

INFORMACIJA O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: IR

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: IR, DK, RM

Pisanje prve verzije rada: IR, DK, RM

Kritička revizija: IR

LITERATURA

1. *D'Ancona CD, Haylen BT, Oelke M, Herschorn S, Abranches-Monteiro L, Arnold EP i sur.* An International Continence Society (ICS) Report on the Terminology for Adult Male Lower Urinary Tract and Pelvic Floor Symptoms and Dysfunction. Neurourol Urodyn. 2019. doi: 10.1002/nau.23897.
2. *Lepor H.* Pathophysiology of lower urinary tract symptoms in the aging male population. Rev Urol. 2005;7(7):3–11.
3. *Ito H, Aoki Y, Oe H, Taga M, Tsuchiyama K, Yokoyama O.* Low and high body mass index values are associated with female nocturia. Neurourol Urodyn. 2019;38(8):2250–4. doi:10.1002/nau.24126.
4. *Victor RG, Li N, Blyler CA, Mason OR, Chang LC, Moy NPB i sur.* Nocturia as an Unrecognized Symptom of Uncontrolled Hypertension in Black Men Aged 35 to 49 Years. J Am Heart Assoc. 2019;8(5):e010794. doi: 10.1161/JAHA.118.010794.
5. *Haddad R, Monaghan TF, Joussain C, Phé V, Bower W, Roggeman S i sur.* Nocturia in patients with cognitive dysfunction: a systematic review of the literature. BMC Geriatr. 2020; 20:230. https://doi.org/10.1186/s12877-020-01622-8.
6. *Peyronnet B, Krupp LB, Reynolds WS, Gamé X, Amarenco G, Cornu JN i sur.* Nocturia in Patients With Multiple Sclerosis. Rev Urol. 2019;21(2–3):63–73.
7. *Bauer SR, Grimes B, Suskind AM, Cawthon PM, Cummings S, Huang AJ; Health ABC Study.* Urinary Incontinence and Nocturia in Older Men: Associations with Body Mass, Composition and Strength in the Health ABC Study. J Urol. 2019;202(5): 1015–21. doi: 10.1097/JU.0000000000000378.
8. *van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D, Donovan J, Fonda D, Jackson S i sur.* Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology in nocturia: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn. 2002;21(2):179–83. doi:10.1002/nau.10053.
9. *Hashim H, Blanker MH, Drake MJ, Djurhuus JC, Meijlink J, Morris V i sur.* International Continence Society (ICS) report on the terminology for nocturia and nocturnal lower urinary tract function. Neurourol Urodyn. 2019;38(2):499–508. doi: 10.1002/nau.23917.
10. *Cornu JN, Abrams P, Chapple CR, Dmochowski RR, Lemack GE, Michel MC i sur.* A contemporary assessment of nocturia: definition, epidemiology, pathophysiology, and management – a systematic review and meta-analysis. 877–90. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.004. Epub 2012 Jul 20.
11. *Appell RA, Sand PK.* Nocturia: etiology, diagnosis, and treatment. Neurourol Urodyn. 2008;27(1):34–9. doi: 10.1002/nau.20484.
12. *Weiss JP, Blaivas JG, Stember DS, Brooks MM.* Nocturia in adults: etiology and classification. Neurourol Urodyn. 1998; 17(5):467–72. doi: 10.1002/(sici)1520-6777(1998)17:5<467::aid-nau2>3.0.co;2-b.
13. *Monaghan TF, Kavoussi AM, Agudelo CW, Rahman SN, Michelson KP, Bliwise DL i sur.* Nocturnal Urine Production in Women With Global Polyuria. Int Neurourol J. 2020;24(3): 270–7. doi: 10.5213/inj.2040166.083.
14. *Weiss JP, Everaert K.* Management of Nocturia and Nocturnal Polyuria. Urology. 2019;133:24–33. doi: 10.1016/j.urology.2019.09.022.
15. *Okun ML.* Biological Consequences of Disturbed Sleep: Important Mediators of Health? Jpn Psychol Res. 2011;53(2): 163–76. doi: 10.1111/j.1468-5884.2011.00463.x.
16. *Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP i sur.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Ann Intern Med. 2009;151(4):65–94. doi: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00136.
17. *Coyne KS, Sexton CC, Thompson CL, Milsom I, Irwin D, Kopp ZS i sur.* The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. Brit J Urol Int. 2009; 104(3):352–60. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08427.x.
18. *Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S i sur.* Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. Eur Urol. 2006;50(6): 1306–14. doi:10.1016/j.eururo.2006.09.019. Epub 2006 Oct 2.
19. *Coyne KS, Wein AJ, Tubaro A, Sexton CC, Thompson CL, Kopp ZS i sur.* The burden of lower urinary tract symptoms: evaluating the effect of LUTS on health-related quality of life, anxiety and depression: EpiLUTS. Brit J Urol Int. 2009;103 (3):4–11. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08371.x.
20. *Bosch JL, Weiss JP.* The prevalence and causes of nocturia. J Urol. 2010;184(2):440–6. doi: 10.1016/j.juro.2010.04.011.

21. *Kim SY, Bang W, Kim MS, Park B, Kim JH, Choi HG.* Analysis of the Prevalence and Factors Associated with Nocturia in Adult Korean Men. Sci Rep. 2017;7:41714. doi: 10.1038/srep41714.
22. *Oelke M, De Wachter S, Drake MJ, Giannantoni A, Kirby M, Orme S i sur.* A practical approach to the management of nocturia. Int J Clin Pract. 2017;71(11):e13027. doi: 10.1111/ijcp.13027.
23. *Kim JS, Chung HS, Yu JM, Cho ST, Moon S, Yoo HJ.* Analyzing the Factors Associated With Nocturia in Older People in the United States. Ann Geriatr Med Res. 2018;22(4):184–8. doi: 10.4235/agmr.18.0044.
24. *Madigan E, Neff DF.* Care of patients with long-term indwelling urinary catheters. Online J Issues Nurs. 2003;8(3):7.
25. *Dandekar NP, Tongaonkar HB, Dalal AV, Kulkarni JN, Kamat MR.* Partial cystectomy for invasive bladder cancer. J Surg Oncol. 1995;60(1):24–9. doi: 10.1002/jso.2930600106.
26. *Arena S, Dickson AP, Cervellione RM.* Relationship between the size of the bladder template and the subsequent bladder capacity in bladder exstrophy. J Pediatr Surg. 2012;47(2):380–2. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.11.036.
27. *Siroky MB.* The aging bladder. Rev Urol. 2004;6(1):3–7.
28. *Espuña-Pons M, Blasco P, Pérez M, Rebollo P.* Nocturia in patients with overactive bladder. Arch Esp Urol. 2010;63(5):363–72.
29. *Olesen T, Paul J, Gramme P, Drake MJ, Vandewalle J, Everaert K.* Assessment of the Most Impactful Combination of Factors Associated with Nocturia and to Define Nocturnal Polyuria by Multivariate Modelling. J Clin Med. 2020;9(7):2262. doi: 10.3390/jcm9072262.
30. *Abrams P.* Describing bladder storage function: overactive bladder syndrome and detrusor overactivity. Urology. 2003;62(2):28–37. doi: 10.1016/j.urology.2003.09.050.
31. *Banakhar MA, Al-Shaiji TF, Hassouna MM.* Pathophysiology of overactive bladder. Int Urogynecol J. 2012;23(8):975–82. doi: 10.1007/s00192-012-1682-6.
32. *Coyne KS, Sexton CC, Vats V, Thompson C, Kopp ZS, Milsom I.* National community prevalence of overactive bladder in the United States stratified by sex and age. Urology. 2011;77(5):1081–7. doi: 10.1016/j.urology.2010.08.039.
33. *Doggweiler R, Whitmore KE, Meijlink JM, Drake MJ, Frawley H, Nordling J i sur.* A standard for terminology in chronic pelvic pain syndromes: A report from the chronic pelvic pain working group of the international continence society. Neurourol Urodyn. 2017;36(4):984–1008. doi: 10.1002/nau.23072.
34. *Homma Y, Akiyama Y, Tomoe H, Furuta A, Ueda T, Maeda D i sur.* Clinical guidelines for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. Int J Urol. 2020;27(7):578–89. doi: 10.1111/iju.14234.
35. *Yoshimura K, Ohara H, Ichioka K, Terada N, Matsui Y, Terai A i sur.* Nocturia and benign prostatic hyperplasia. Urology. 2003;61(4):786–90. doi: 10.1016/s0090-4295(02)02444-5.
36. *Chancellor MB.* The overactive bladder progression to underactive bladder hypothesis. Int Urol Nephrol. 2014; 46(1)23–27. doi: 10.1007/s11255-014-0778-y.
37. *Radoja I.* Underactive Bladder Syndrome: An Often Overlooked Condition. SEEMEDJ. 2021; 5(1): 109–21. doi: http://dx.doi.org/10.26332/seemedj.v5i1.197.
38. *Narins RG, Riley LJ Jr.* Polyuria: simple and mixed disorders. Am J Kidney Dis. 1991;17(2):237–41. doi: 10.1016/s0272-6386(12)81136-x.
39. *Robertson GL.* Differential diagnosis of polyuria. Annu Rev Med. 1988;39:425–42. doi: 10.1146/annurev.me.39.020188.002233.
40. *Van Kerrebroeck PE, Dmochowski R, FitzGerald MP, Hashim H, Norgaard JP, Robinson D i sur.* Nocturia research: current status and future perspectives. Neurourol Urodyn. 2010;29(4):623–8. doi: 10.1002/nau.20913.
41. *Kalra S, Zargar AH, Jain SM, Sethi B, Chowdhury S, Singh AK i sur.* Diabetes insipidus: The other diabetes. Indian J Endocrinol Metab. 2016;20(1):9–21. doi: 10.4103/2230-8210.172273.
42. *Arima H, Azuma Y, Morishita Y, Hagiwara D.* Central diabetes insipidus. Nagoya J Med Sci. 2016;78(4):349–58. doi: 10.18999/nagjms.78.4.349.
43. *de Groot T, Doornebal J, Christensen BM, Cockx S, Sinke AP, Baumgarten R.* Lithium-induced NDI: acetazolamide reduces polyuria but does not improve urine concentrating ability. Am J Physiol Renal Physiol. 2017;313(3):669–76. doi: 10.1152/ajprenal.00147.2017.
44. *Lau KK, Weiss AR, Jones DP.* Polyuria associated with high-dose methotrexate in two patients with acute lymphoblastic leukaemia. J Oncol Pharm Pract. 2005;11(1):31–3. doi: 10.1191/1078155205jp148oa.
45. *Tandhanand S, Vichayanrat A, Nilwarangkur S, Inthuprapa M.* Polyuria and hypokalemia secondary to nephropathy caused by degraded tetracycline. J Med Assoc Thai. 1972;55(3):179–85.
46. *Bankir L, Bichet DG, Morgenthaler NG.* Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. J Intern Med. 2017;282(4):284–97. doi: 10.1111/joim.12645.
47. *Weiss JP, Bosch JL, Drake M, Dmochowski RR, Hashim H, Hijaz A i sur.* Nocturia Think Tank: focus on nocturnal polyuria: ICI-RS 2011. Neurourol Urodyn. 2012;31(3):330–9. doi: 10.1002/nau.22219.
48. *Weiss JP, Monaghan TF, Epstein MR, Lazar JM.* Future Considerations in Nocturia and Nocturnal Polyuria. Urology. 2019;133S:34–42. doi: 10.1016/j.urology.2019.06.014.
49. *Van Kerrebroeck P, Andersson KE.* Terminology, epidemiology, etiology, and pathophysiology of nocturia. Neurourol Urodyn. 2014;33(1):2–5. doi: 10.1002/nau.22595.
50. *Pavlova KM, Latreille V.* Sleep Disorders. Am J Med. 2019;132(3):292–9. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.09.021. Epub 2018 Oct 4.
51. *Olejniczak PW, Fisch BJ.* Sleep disorders. Med Clin North Am. 2003;87(4):803–33. doi: 10.1016/s0025-7125(03)00006-3.
52. *Stefani A, Högl B.* Sleep in Parkinson's disease. Neuropsychopharmacology. 2020;45(1):121–8. doi: 10.1038/s41386-019-0448-y.
53. *Cipriani G, Lucetti C, Danti S, Nuti A.* Sleep disturbances and dementia. Psychogeriatrics. 2015;15(1):65–74. doi: 10.1111/psyg.12069.
54. *Kataria L, Vaughn BV.* Sleep and Epilepsy. Sleep Med Clin. 2016;11(1):25–38. doi: 10.1016/j.jsmc.2015.10.008. Epub 2016 Jan 9.
55. *Doyle-McClam M, Shahid MH, Sethi JM, Koo P.* Nocturia in Women With Obstructive Sleep Apnea. Am J Lifestyle Med. 2018;15(3):260–8. Published 2018 Jun 18. doi:10.1177/1559827618782657.
56. *Leslie SW, Sajjad H, Singh S.* Nocturia. U: Abai B, Abu-Gosh A, Acharya AB, Adibi Sedeh P, Aeby TC, Aeddula NR i sur., ur. StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022, str. 1–2.
57. *Miotła P, Dobruch J, Lipiński M, Drewa T, Kołodziej A, Barcz E i sur.* Diagnostic and therapeutic recommendations for patients with nocturia. Cent Eur J Urol. 2017;70(4):388–93. doi:10.5173/ceju.2017.1563.
58. *Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C i sur.* EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. Eur Urol. 2015;67(6):1099–1109. doi: 10.1016/j.eururo.2014.12.038.

59. *Arlandis S, Bø K, Cobussen-Boekhorst H, Costantini E, de Heide M, Farag F i sur.* European Association of Urology Guidelines on the Management of Female Non-neurogenic Lower Urinary Tract Symptoms. Part 2: Underactive Bladder, Bladder Outlet Obstruction, and Nocturia. Eur Urol. 2022;82 (1):60–70. doi: 10.1016/j.eururo.2022.01.044.
60. *Alwis US, Monaghan TF, Haddad R, Weiss JP, Roggeman S, Van Laecke E i sur.* Dietary considerations in the evaluation and management of nocturia. F1000Res. 2020;9:F1000 Faculty Rev-165. doi: 10.12688/f1000research.21466.1.
61. *Fine ND, Weiss JP, Wein AJ.* Nocturia: consequences, classification, and management. F1000Res. 2017;6:1627. doi:10. 12688/f1000research.11979.1.
62. *Choi YS, Kim JC, Kim YH, Choi JB, Park WH, Lee DH.* Classification of nocturia by analyzing frequency volume chart and relations with international prostate symptom score in male patients with lower urinary tract symptoms in Korea. Investig Clin Urol. 2019;60(4):267–74. doi: 10.4111/icu.2019 .60.4.267.
63. *Hashim H, Drake MJ.* Basic concepts in nocturia, based on international continence society standards in nocturnal lower urinary tract function. Neurourol Urodyn. 2018;37(S6): 20–24. doi: 10.1002/nau.23781.
64. *Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O i sur.* Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Fam Med. 2018;16(2):149–54. doi: 10. 1370/afm.2205.
65. *Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A i sur.* Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. Brit Med J. 2018;362:k3519. doi: 10.1136/bmj.k3519.
66. *Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ.* Urinalysis: a comprehensive review. Am Fam Physician. 2005;71(6):1153–62. Erratum in: Am Fam Physician. 2006;74(7):1096.
67. *Patel NS, Blick C, Kumar PV, Malone PR.* The diagnostic value of abdominal ultrasound, urine cytology and prostate-specific antigen testing in the lower urinary tract symptoms clinic. Int J Clin Pract. 2009;63(12):1734–8. doi: 10.1111/ j.1742-1241.2009.02138.x.
68. *Schifano N, Capogrosso P, Matloob R, Boeri L, Candela L, Fallara G i sur.* Patients presenting with lower urinary tract symptoms who most deserve to be investigated for primary bladder neck obstruction. Sci Rep. 2021;11(1):4167. doi: 10. 1038/s41598-021-83672-5.
69. *Selman LE, Ochieng CA, Lewis AL, Drake MJ, Horwood J.* Recommendations for conducting invasive urodynamics for men with lower urinary tract symptoms: Qualitative interview findings from a large randomized controlled trial (UPSTREAM). Neurourol Urodyn. 2019;38(1):320–9. doi:10.1002 /nau.23855.
70. *Al Mousa RT, Al Dossary N, Hashim H.* The role of urodynamics in females with lower urinary tract symptoms. Arab J Urol. 2019;17(1):2–9. doi:10.1080/2090598X.2019.1589931.
71. *Kowalik CG, Cohn JA, Delpe S, Reynolds WS, Kaufman MR, Milam DF i sur.* Nocturia: Evaluation and Current Management Strategies. Rev Urol. 2018;20(1):1–6. doi:10.3909/riu0797
72. *Weiss JP, Juul KV, Wein AJ.* Management of nocturia: the role of antidiuretic pharmacotherapy. Neurourol Urodyn. 2014;33 (1):19–24. doi: 10.1002/nau.22592.
73. *Andersson KE, Van Kerrebroeck P.* Pharmacotherapy for Nocturia. Curr Urol Rep. 2018;19(1):8. doi: 10.1007/s11934-018-0750-y.
74. *Xue Z, Lin Y, Jiang Y, Wei N, Bi J.* The evaluation of nocturia in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia and the analysis of the curative effect after medical or placebo therapy for nocturia: a randomized placebo-controlled study. BMC Urol. 2018;18(1):115. doi: 10.1186/s12894-018-0426-4.
75. *Taha DE, Aboumarzouk OM, Shokeir AA.* Oral desmopressin in nocturia with benign prostatic hyperplasia: A systematic review of the literature. Arab J Urol. 2018;16(4):404–10. doi: 10.1016/j.aju.2018.06.007.
76. *Kwon T, Oh TH, Choi S, Cho WY, Min K, Lee JZ i sur.* Influence of Daytime or Nighttime Dosing with Solifenacin for Overactive Bladder with Nocturia: Impact on Nocturia and Sleep Quality. J Korean Med Sci. 2017;32(9):1491–5. doi: 10.3346/jkms.2017.32.9.1491.
77. *Yoshida M, Takeda M, Gotoh M, Yokoyama O, Kakizaki H, Takahashi S i sur.* Efficacy of novel β3 -adrenoreceptor agonist vibegron on nocturia in patients with overactive bladder: A post-hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Int J Urol. 2019;26(3):369–75. doi: 10.1111/iju.13877.
78. *Lee CL, Ong HL, Kuo HC.* Therapeutic efficacy of mirabegron 25 mg monotherapy in patients with nocturia-predominant hypersensitive bladder. Ci Ji Yi Xue Za Zhi. 2019;32(1):30–35. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_226_18.
79. *Han J, Jung JH, Bakker CJ, Ebell MH, Dahm P.* Desmopressin for treating nocturia in men. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 10(10):CD012059. doi:10.1002/14651858.CD012059.pub2.
80. *Przydacz M, Chlosta M, Dudek P, Cudnoch-Jedrzejewska A, Zgliczynski W, Dobruch J i sur.* Desmopressin treatment for nocturia caused by nocturnal polyuria: practical guidelines. Centr Eur J Urol. 2020;73(4):498–505. doi: 10.5173/ceju. 2020.0283.
81. *Yamaguchi O, Juul KV, Falahati A, Yoshimura T, Imura F, Kitamura M.* Efficacy and safety of 25 and 50 μg desmopressin orally disintegrating tablets in Japanese patients with nocturia due to nocturnal polyuria: Results from two phase 3 studies of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled parallel-group development program. Low Urin Tract Symptoms. 2020;12(1):8–19. doi: 10.1111/luts.12276.
82. *Weiss JP, Herschorn S, Albei CD, van der Meulen EA.* Efficacy and safety of low-dose desmopressin orally disintegrating tablet in men with nocturia: results of a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. J Urol. 2013;190(3):965–72. doi: 10.1016/j.juro.2012.12.112.
83. *Juul KW, Malmberg A, van der MeulenE, Vande Walle J, Nørgaard JP.* Low-dose desmopressin combined with serum sodium monitoring can prevent clinically significant hyponatraemia in patients treated for nocturia. Brit J Urol Int. 2017;119:776–84. doi:10.1111/bju.13718.
84. *Wada N, Numata A, Hou K, Watanabe M, Kita M, Matsumoto S i sur.* Nocturia and sleep quality after transurethral resection of the prostate. Int J Urol. 2014;21(1):81–5. doi: 10.1111/ iju.12185.
85. *Miotla P, Cartwright R, Futyma K, Bogusiewicz M, Skorupska K, Winkler I i sur.* Can botox improve night-time overactive bladder symptoms in women? Neurourol Urodyn. 2017;36(3): 648–52. doi: 10.1002/nau.22983.
86. *Engeler DS, Meyer D, Abt D, Müller S, Schmid HP.* Sacral neuromodulation for the treatment of neurogenic lower urinary tract dysfunction caused by multiple sclerosis: a single-centre prospective series. BMC Urol. 2015;15:105. Published 2015 Oct 23. doi:10.1186/s12894-015-0102-x
87. *Yu CC, Huang CY, Kuo WK, Chen CY.* Continuous positive airway pressure improves nocturnal polyuria in ischemic stroke patients with obstructive sleep apnea. Clin Interv Aging. 2019;14:241–7. doi:10.2147/CIA.S193448.

88. *Sengottayan VK, Vasudeva P, Dalela D.* A novel approach to management of nocturia in patients with benign prostatic hyperplasia. Indian J Urol. 2009;25(2):280–1.
89. *Drake MJ, Mills IW, Noble JG.* Melatonin pharmacotherapy for nocturia in men with benign prostatic enlargement. J Urol. 2004;171(3):1199–202. doi: 10.1097/01.ju.0000110442.47593.ea
90. *Fan Z, Wang Z, Deng J, Jiang Y.* Jingui Shenqi pill for nocturia due to nocturnal polyuria: A protocol for systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020;99 (51):1–4. doi: 10.1097/MD.0000000000023742.
91. *Bliwise DL, Wagg A, Sand PK.* Nocturia: A Highly Prevalent Disorder With Multifaceted Consequences. Urology. 2019;133: 3–13. doi: 10.1016/j.urology.2019.07.005.
92. *Drangsholt S, Peyronnet B, Arcila-Ruiz M, Sussman RD, Palmerola R, Pape DR i sur.* Nocturia in female patients: Current clinical features, treatment patterns and outcomes at a tertiary referral centre. Arab J Urol. 2019;17(1):82–6. doi: 10.1080/2090598X.2019.1589792.
93. *Clemens JQ, Wiseman JB, Smith AR, Amundsen CL, Yang CC, Bradley MS i sur; LURN Study Group.* Prevalence, subtypes, and correlates of nocturia in the symptoms of Lower Urinary Tract Dysfunction Research Network cohort. Neurourol Urodyn. 2020;39(4):1098–1107. doi: 10.1002/nau.24338.
94. *Soler R, Gomes CM, Averbeck MA, Koyama M.* The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in Brazil: Results from the epidemiology of LUTS (Brazil LUTS) study. Neurourol Urodyn. 2018;37(4):1356–64. doi: 10.1002/nau.23446.
95. *de Zambotti M, Forouzanfar M, Javitz H, Goldstone A, Claudatos S, Alschuler V i sur.* Impact of evening alcohol consumption on nocturnal autonomic and cardiovascular function in adult men and women: a dose-response laboratory investigation. Sleep. 2021;44(1):zsaa135. doi: 10.1093/sleep/zsaa135.
96. *Das RN, Grimmer-Somers KA.* Fluid intake and voiding; habits and health knowledge in a young, healthy population. Res Rep Urol. 2012;4:9–15. doi: 10.2147/RRU.S27801.
97. *Pesonen JS, Cartwright R, Vernooij RWM, Aoki Y, Agarwal A, Mangera A i sur.* The Impact of Nocturia on Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol. 2020;203(3): 486–95. doi: 10.1097/JU.0000000000000463.
98. *Przydacz M, Chlosta P.* Nocturia at the Population Level in Poland: Prevalence, Bother, Quality of Life, and Treatment-Related Behavior. Healthcare (Basel). 2021;9(5):555. doi:10.3390/healthcare9050555.
99. *Everaert K, Anderson P, Wood R, Andersson FL, Holm-Larsen T.* Nocturia is more bothersome than daytime LUTS: Results from an Observational, Real-life Practice Database including 8659 European and American LUTS patients. Int J Clin Pract. 2018;72(6):e13091. doi: 10.1111/ijcp.13091.
100. *Pesonen JS, Vernooij RWM, Cartwright R, Aoki Y, Agarwal A, Mangera A i sur.* The Impact of Nocturia on Falls and Fractures: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol. 2020;203(4):674–83. doi: 10.1097/JU.0000000000000459.
101. *Choi EPH, Wan EYF, Kwok JYY, Chin WY, Lam CLK.* The mediating role of sleep quality in the association between nocturia and health-related quality of life. Health Qual Life Outcomes. 2019;17(1):181. doi:10.1186/s12955-019-1251-5
102. *Fung CH, Vaughan CP, Markland AD, Huang AJ, Mitchell MN, Bliwise DL i sur.* Nocturia is Associated with Poor Sleep Quality Among Older Women in the Study of Osteoporotic Fractures. J Am Geriatr Soc. 2017;65(11):2502–9. doi: 10.1111/jgs.15027.
103. *Worley SL.* The Extraordinary Importance of Sleep: The Detrimental Effects of Inadequate Sleep on Health and Public Safety Drive an Explosion of Sleep Research. Pharm Ther. 2018;43(12):758–63.
104. *Lichtenstein GR.* The Importance of Sleep. Gastroenterol Hepatol (NY). 2015;11(12):790.
105. *Trigg A, Andersson FL, Aldhouse NVJ, Bliwise DL, Kitchen H.* Patients' Lived Experiences of Nocturia: A Qualitative Study of the Evening, the Night, and the Next Day. Patient. 2017;10(6):711–8. doi:10.1007/s40271-017-0241-0.
106. *Coyne K, Zhou Z, Bhattacharyya S, Thompson C, Dhawan R, Versi E.* The prevalence of nocturia and its effect on health-related quality of life and sleep in a community sample in the USA. Brit J Urol Int. 2003;92:948–54. doi: 10.1111/j.1464-410x.2003.04527.x
107. *Ikehara S, Iso H, Date C, Kikuchi S, Watanabe Y, Wada Y, i sur.*; JACC Study Group. Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the JACC study. Sleep. 2009; 32(3):295–301. doi: 10.1093/sleep/32.3.295.
108. *Irwin MR.* Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. Annu Rev Psychol. 2015;66: 143–72. doi: 10.1146/annurev-psych-010213-115205.
109. *Kim SY, Bang W, Kim MS, Park B, Kim JH, Choi HG.* Nocturia Is Associated with Slipping and Falling. PLoS One. 2017;12(1):1–12. doi: 10.1371/journal.pone.0169690.
110. *Yow HY, Tiong JJL, Mai CW, van der Werf E, Zainuddin Z, Toh CC i sur.* Prevalence of nocturia among community-dwelling adults: a population-based study in Malaysia. BMC Urol. 2021;21:95. https://doi.org/10.1186/s12894-021-00860-1.
111. *Weidlich D, Andersson FL, Oelke M, Drake MJ, Jonasson AF, Guest JF.* Annual direct and indirect costs attributable to nocturia in Germany, Sweden, and the UK. Eur J Health Econ. 2017;18(6):761–71. doi: 10.1007/s10198-016-0826-x.
112. *Holm-Larsen T.* The economic impact of nocturia. Neurourol Urodyn. 2014;33(1):10–4. doi: 10.1002/nau.22593.
113. *Dmochowski R, Brucker BM, Cole E, Kawahara S, Pulicharam R, Burk C i sur.* Economic Burden of Illness in Adult Patients with Nocturia. J Manag Care Spec Pharm. 2019;25(5): 593–604. doi: 10.18553/jmcp.2019.18067.
114. *Jhaveri J, Gauthier-Loiselle M, Gagnon-Sanschagrin P, Wu EQ.* The Economic Burden of Nocturia on the U.S. Health Care System and Society: A National Health and Nutrition Examination Survey Analysis. J Manag Care Spec Pharm. 2019;25(12):1398–408. doi: 10.18553/jmcp.2019.19191.
115. *Elterman D, Van Asseldonk B.* Nocturia and Nocturnal Polyuria: What Keeps the Urologist Awake at Night. J Current Clin Care. 2017;7:6–13.
116. *Suman S, Robinson D, Bhal N, Fraser S, MacCormick A, Williams A i sur.* Management of nocturia: overcoming the challenges of nocturnal polyuria. Br J Hosp Med. 2019; 80(9):517–24. doi: 10.12968/hmed.2019.80.9.517.
117. *Kass-Iliyya A, Hashim H.* Nocturnal polyuria: Literature review of definition, pathophysiology, investigations and treatment. J Clin Urol. 2019;12(1)60–71. https://doi.org/10.1177/2051415818756792.
118. *Monaghan TF, Weiss JP, Everaert K, Wein AJ.* Pharmacologic management of nocturnal polyuria: a contemporary assessment of efficacy, safety, and progress toward individualized treatment. Ther Adv Urol. 2021;13:1–22. doi: 10.1177/1756287220988438.

In memoriam | Obituaries



Dr. Vesna Šolić-Stipaničić
[21. 7. 1942. – 7. 3. 2023.]

”Pozdrav preostalim prijateljicama, prijateljima i kolegama.
Negdje gore u kozmosu čekaju me moji stari kolege i prijatelji pa nisam žalosna.
Provela sam dug i zadovoljan život. Zahvaljujem Bogu, prije svega, na svojoj djeci i unuku.
Zahvaljujem svima na podršci, suosjećanju i znakovima pažnje.
Izuzetno važna bila mi je podrška obitelji u zadnjim godinama života.
S posebnom toplinom u srcu odlazim sa sjećanjem na svoju dragu pedijatriju.”

(Oproštajne riječi dr. Šolić-Stipaničić koje je 20. veljače 2023. zapisala njezina kći Mirna.)

Nastavit ću svoje misli na riječi naše voljene i poštovane dr. Šolić-Stipaničić. U biti rekla je sve, ali želim reći kakav je dubok trag ostavila iza sebe. Njenim odlaskom, na moment, kao da je potamnilo sunce na obzoru i nastupila je velika praznina i tišina, ali i olakšanje, jer je prestala ova velika patnja koja je trajala do posljednjeg daha. Znam da dr. Šolić ne bi željela velike patetične riječi i iskazivanje emocija, ali nemoguće je ne iskazati ljubav i poštovanje za njen ispunjen život, predan rad, susretljivost i zaljubljenost u svoj poziv. Dr. Vesna Šolić bila je specijalistica pedijatrije, a pedijatrija je bila njezina bit, poziv i ljubav. Rijetki su sretnici koji toliko vole svoj poziv i uživaju u njemu. Kada sam je gledala kako bi uzela dijete u naručje, to je bilo tako prirodno i sigurno, a dijete bi se opustilo u tim dobrim rukama. Podsjećala me na Madonu s djetetom i kada bih joj to rekla, odgovorila bi mi da sam dosadna.

Ostala su dirljiva sjećanja na mnoštvo sretnih trenutaka, a osobito u rađaonici kada smo prisustvovali rađanju novog života. Njezino radno vrijeme trajalo je dok se ne završi posao. Uvijek je imala vremena za bolesnu djecu i pružala im je puno vremena, ljubavi, znanja, strpljenja i razumijevanja. Roditelji, nadasve majke, najosjetljivije su na svoju djecu. Djeca su blago ovog svijeta i dr. Šolić se prema njima odnosila s dostojnom pažnjom i brižljivošću, a roditelji su u nju imali sigurnost i povjerenje. Ni sada ne mogu zamisliti požrtvovnijeg i boljeg pedijatra od dr. Šolić koja svojom urođenom skromnošću, velikim znanjem, ali i odrješitošću nije dopuštala puno pričanja, već je radila po vlastitoj procjeni, znanju i velikom iskustvu. Vjerujem da u ovom trenutku oproštaja izražavam priznanje i zahvalnost velikog broja majki koje su joj povjeravale svoju djecu na liječenje i brigu.

Draga naša dr. Šolić, hvala Vam za sve, za duge godine plodonosnog rada i odricanja, za sve dolaske noću kada ste pješice dolazili na pozive za bolesnu dječicu.

Često je spominjala svoga prvog šefa, pedijatra dr. Bujanovića, koji joj je zacrtao smjernice u pedijatriji i oblikovao je kao pedijatra. On je svojom stručnošću, zalaganjem, odgovornošću, ali i strogoćom i disciplinom ostavio svijetli primjer kako biti dobar pedijatar. Brzo su proletjele godine ispunjene intenzivnim predanim radom i ustupile mjesto mudrosti i smirenijem i općevažećem poimanju stvarnosti.

Tako sam rado razgovarala s dr. Šolić o medicini, liječničkoj struci, životu, umjetnosti, knjigama, vjeri. Imala je širok krug interesa, bila je kulturna i zanimljiva sugovornica, kritična i iskričavog razmišljanja. Zahvalna sam joj za svaku riječ i kritiku. Sjećam se našeg puta u Pariz kada sam svojom nesnalažljivošću svim sudionicima puta učinila Pariz nezaboravnim gradom, a dr. Šolić oduzela par godina života, mojim prelaskom preko osam autotraka na L’Arc de Triomphe gdje pješak nije kročio nogom deset godina. Ponekada mi je znala reći da me nema kada me zatreba, ali nastojala sam biti prisutna u njenom životu punim srcem.

Osvrnut ću se kratko na biografiju dr. Šolić-Stipaničić.

Rođena je 21. 7. 1942. u Bijeljini i jako se ponosila svojim bosanskim podrijetlom.

Bila je ratno dijete. Osnovnu školu pohađala je diljem Slavonije. Njihov otac radio je kao građevinski inženjer na velikim infrastrukturnim projektima po Bosni te su se često selili. Tako je dobio i posao u hidroelektrani Gojak u Ogulinu, te je završio gradnju brane na Sabljacima.

Gimnaziju je završila u Ogulinu, a diplomirala na Medicinskom fakultetu u Zagrebu.

Stažirala je u staroj bolnici u Ogulinu na pedijatriji kod dr. Bujanovića, koji joj je bio prvi i najdraži šef u životu.

Godine 1970. polaže stručni ispit.

Odlazi na specijalizaciju iz pedijatrije koju završava 27. ožujka 1978.

Godine 1979., nakon izgradnje nove bolnice u Ogulinu, pedijatrija se seli u novi prostor.

U svom dugom radnom vijeku radila je na poslovima zaštite dojenčadi, male djece, školske djece i omladine.

Godine 1975. udaje se za Milana Šolića te je tijekom specijalizacije dobila dvoje djece, 1975. kćer Zrinku, a 1976. kćer Mirnu.

Od 1987. odlazi u Zagreb i sljedećih 14 godina radi u Domu zdravlja u Željezničkoj ambulanti.

Godine 2001. slijedi povratak na pedijatriju u bolnicu Ogulin. Njezin suprug odlazi u mirovinu i ima problema sa zdravljem, a dr. Šolić ga požrtvovno njeguje. Znala mi je reći da je to zavjet vjernosti i odanosti koji su si dali stupanjem u brak.

Do svoje 72. godine dr. Šolić bila je radno aktivna, a u mirovinu odlazi 2014. godine s 47 godina radnog staža.

Znala je govoriti da je život lijep, a unatoč prisutnosti bolesti članova svoje obitelji nastojala se izboriti za svijetle trenutke radosti. Velika, ali neostvarena želja bila joj je čitati omiljene knjige u njenom lijepom vrtu. Ponekad je bila tužna zbog nepravdi koje joj je servirao život, ali njena životna mudrost i mentalna snaga pomagali su joj da se hrabro nosi sa životnim problemima. Bila je optimist, unatoč svemu i veliki borac do zadnjeg trenutka.

Mogu samo reći: *draga naša Vesna, veliki pozdrav i ljubav neka Vas prate na putu Svevišnjem, a Vi ćete si organizirati sve kako želite.* Nema više boli i patnje niti svih medicinskih pomagala koja često produžuju život koji si ne bismo poželjeli. Prestale su nedoumice što je dobro, a što nije.

Izražavamo sućut kćerima Zrinki i Mirni, te svim članovima obitelji, prijateljima i dragim ljudima koji su našoj Vesni olakšali život.

Draga Vesna, putujte u svjetlost Božju!

Dr. sc. Danijela Tomić
spec. anesteziolog u mirovini

Vijest | News

Hrvatsko društvo umirovljenih liječnika
Hrvatskoga liječničkog zbora
HDUL HLZ

Pozivamo umirovljene liječnike da nam se pridruže!

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

Pridruži se! Budi naš član!

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

Dr. sc. Ivka Zoričić-Letoja
Predsjednica HDUL HLZ

Pratite nas i na portalu „Liječnički vjesnik”

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

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

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

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

