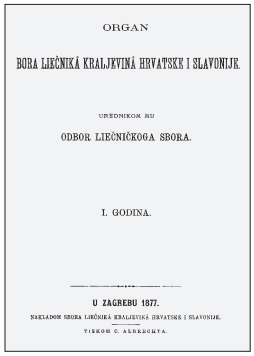
LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.

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


ORGAN

BORA LIEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.

UREDNIKOM BIJU

ODBOR LIEČNIČKOGA SBORA.

I. GODINA.

U ZAGREBU 1877.

NAKLADOM SBORA LIEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.

TISKOM C. ALBRECHTA.

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

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

Osnivač i izdavač
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
Za izdavača
ŽELJKO KRZNARIĆ
Glavni i odgovorni urednik
BRANIMIR ANIĆ
Tajnik uredničkog odbora
Željko Ferenčić
Tajnica redakcije
Draženka Kontek
Urednik web stranice
Alen Babacanli
Urednik suplemenata
Anko Antabak
Urednik smjernica
Mislav Planinc
Lektorica za hrvatski jezik
Silvija Brkić Midžić
Lektorica za engleski jezik
Mirjana Marečić
Deskriptori
Anamarija Laboš
Naslovnica
KONTRAST
Tehnički urednik
Goran Vlahović
Slog
„Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Hrvatska
Tisak
PRINTERA grupa – Položnica 2a, Sveta Nedelja, Hrvatska
Naklada
1000 primjeraka

SAVJET

Predsjednik
Mladen Belicza

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

UREDNIČKI ODBOR

Branimir Anić (Zagreb) – Anko Antabak (Zagreb) – Branka Aukst Margetić (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Ivan Bojanić (Zagreb) – Boris Brkljačić (Zagreb) – Venija Cerovečki (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Božo Krušlin (Zagreb) – Martin Kuhar (Zagreb) – Julije Meštrović (Split) – Mislav Planinc (Zagreb) – Dražen Pulanić (Zagreb) – Duje Rako (Zagreb) – Željko Reiner (Zagreb) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka) – Adriana Vince (Zagreb) – Miroslav Zubčić (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, 2025.

Opis

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

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

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

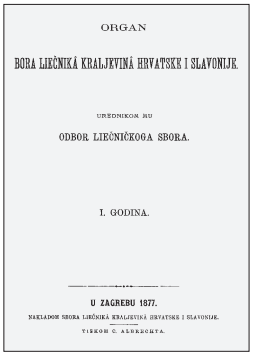
Tiskano u Hrvatskoj

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

LIJEČNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION
Founded 1877

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


ORGAN
BORA LIEČNIKÁ KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.
UREDNIKOM RU
ODBOR LIEČNIČKOGA SBORA.
I. GODINA.
U ZAGREBU 1877.
NAKLADOM SBORA LIEČNIČKA KRALJEVINÁ HRVATSKE I SLAVONIJE.
TISKOM C. ALBRECHTA.

UDK 61(061.231)=862=20
Liječnički vjesnik indexed or abstracted in: Scopus, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO, Hrčak, DOAJ, CrossRef

Liječnički vjesnik printed edition ISSN 0024-3477
Liječnički vjesnik online edition ISSN 1894-2177

Founder and Publisher
CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION
For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ
Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ
Secretary of the Editorial Board
Željko Ferenčić
Secretary of the Editorial Office
Draženka Kontek
Website editor
Alen Babacanli
Editor of supplements
Anko Antabak
Guidelines Editor
Mislav Planinc
Croatian Language Revision
Silvija Brkić Midžić
English Language Revision
Mirjana Marečić
Descriptors
Anamarija Laboš
Front Page
KONTRAST
Technical Board
Goran Vlahović
Typesetting
"Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Croatia
Printed by
PRINTERA grupa – Položnica 2a, Sveta Nedelja, Croatia
Edition
1000 copies

ADVISORY BOARD

President
Mladen Belicza

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

EDITORIAL BOARD

Branimir Anić (Zagreb) – Anko Antabak (Zagreb) – Branka Aukst Margetić (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Ivan Bojanić (Zagreb) – Boris Brkljačić (Zagreb) – Venija Cerovečki (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Božo Krušlin (Zagreb) – Martin Kuhar (Zagreb) – Julije Meštrović (Split) – Mislav Planinc (Zagreb) – Dražen Pulanić (Zagreb) – Duje Rako (Zagreb) – Željko Reiner (Zagreb) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka) – Adriana Vince (Zagreb) – Miroslav Zubčić (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 2025

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*

Ivana Medvedec Mikić, Silvana Jukić Krmek, Ivana Miletić, Arjana Tambić Andrašević, Ivana Šutej, Danijela Marović, Valentina Rajić, Ana Ivanišević, Ivan Šalinović

Smjernice za primjenu antibiotika u endodonciji
Guidelines for the use of antibiotics in endodontics 81

Lovorka Batelja Vuletić, Monika Ulamec, Jasmina Rajc, Snježana Tomić, Sven Seiwerth u ime radne skupine za torakalnu patologiju Hrvatskog društva za patologiju i sudsku medicinu

Smjernice za dijagnostičku obradu tkivnih uzoraka nesitnostaničnih karcinoma pluća
Guidelines for handling tissue samples in non-small cell lung cancer diagnostics 89

IZVORNI RAD | *ORIGINAL ARTICLE*

Antea Marošević, Ana Marija Masle, Dora Uršić, Višnja Prus, Simeon Grazio, Branimir Anić, Jasminka Milas Ahić

Važnost obilježja lijeka pri odabiru terapije u psorijatičnom artritisu i aksijalnom spondiloartritisu – stavovi i iskustva ordinirajućih liječnika u Hrvatskoj
The importance of drugs' characteristics when selecting specific therapy in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis – attitudes and experiences of prescribing physicians in Croatia 101

Nevenka Piskač Živković, Maja Karaman Ilić, Sunčana Divošević, Hrvoje Feljan, Igor Nikolić, Hrvoje Kaučić, Zrinka Juroš, Sven Seiwerth, Dragan Schwarz, Ivica Mažuranić

Kriobiopsije perifernih plućnih nodusa kod različitih modaliteta navigacijske bronhoskopije
The cryobiopsy of peripheral pulmonary nodules in different modalities of navigational bronchoscopy 122

LIJEKOVI I METODE | *DRUGS AND PROCEDURES*

Andreja Carek, Filip Blažević

Kriterij odlučivanja u dentalnoj medicini: zub ili implantat?
Criteria of decision making in dental medicine: tooth or an implant? 131

KLINIČKO ZAPAŽANJE | *CLINICAL OBSERVATION*

Porin Mašić, Martina Baličević Bošnjak, Ivan Jandrić, Tomislav Vlajnić

Dislocirani unutarmaternični uložak u pacijentice sa sumnjom na tumorski proces mokraćnog mjehura: prikaz slučaja i pregled literature
Dislocated Intrauterine device in the patient with suspected urinary bladder tumor: a case report and literature review 138

Ema Dejhalla, David Zahirović, Tina Zavidić

Ascites u ordinaciji obiteljskog liječnika – važnost primjene ultrazvuka
Ascites in a family medicine practice – the importance of ultrasound application 142

MEDICINA I MEDIJI | *MEDICINE AND MEDIA*

Denis Čerimagić, Ervina Bilić, Goran Ivkić

Doktor House: Između stvarnosti i fikcije
House M. D.: Between reality and fiction 149

IN MEMORIAM | *OBITUARIES*

Prof. prim. dr. sc. Antun Bačić, dr. med. 162

UPUTE AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

O ČASOPISU

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

PREDAJA RADA / OBJAVA RUKOPISA

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

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

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

AUTORSTVO

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

PLAGIRANJE I POVLAČENJE RADA

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

KATEGORIZACIJA, FORMAT I OPSEG RADOVA

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

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

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

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

Pregledni rad ***(Review):*** maksimalno 10000 riječi; do 8 slika i 8 tablica, oblik znanstvenog rada, znanstveni je rad što sadrži izvoran, sažet i kritički prikaz jednog područja ili njegova dijela u kojemu autor aktivno djeluje. Mora biti istaknuta uloga autorova izvornog doprinosa u tom području s obzirom na već publicirane radove te pregled tih radova. Pregledni rad sadrži i najnovije informacije o trenutačnom stanju razvoja i usmjerenja (tzv. *state-of–the-art reviews*). Može ih pisati jedan ili skupina autora i obično se pišu na zamolbu urednika. Obavezna recenzija.informacije o trenutačnom stanju razvoja i usmjerenja (tzv. *state-of–the-art reviews*).

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

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

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

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

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

PRIPREMA RADA / RUKOPISA

Rukopis mora 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

ABOUT THE JOURNAL

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

PAPER SUBMISSION / MANUSCRIPT PUBLICATION

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

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

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

AUTHORSHIP

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

PLAGIARISM AND RETRACTION OF PAPERS

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

CATEGORIZATION, FORMATTING AND WORD LIMIT FOR PAPERS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ARTICLE / MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscript should include:

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

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

adresu autora s kojime se Uredнички 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 2000. godine, revidiranom 2002. i 2004. godine. Ne smije se navoditi ispitanikovo ime i/ili prezime, osobito u ilustrativnim materijalima. U radovima koji se bave istraživanjima na životinjama treba navesti da je poštovan institucionalni ili nacionalni pravilnik o brizi o laboratorijskim životinjama i njihovu korištenju.

**Etički standardi Odbora publicističke etike (Committee on Publication Ethics – COPE;* https://publicationethics.org/resources)

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

10. ***Kratice***

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

11. ***Simboli***

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

12. ***Tablice***

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

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

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

13. ***Slike***

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

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

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

- Slike (fotografije, grafove, figure...) autori moraju dostavljati zasebno u što boljoj kvaliteti i što višoj rezoluciji (.tif,.png). Svaka lika u tekstu mora imati svoj generički naziv (slika 1.) uz svoj vlastiti naziv. Generički naziv treba sadržavati redni broj zapisan arapskim znamenkama po redu pojavljivanja u tekstu. Naziv slike i opis se smatraju sastavnim dijelom teksta, a ne slike, stoga se navode u tekstu, a ne na slici.

14. ***Popis literature***

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

Primjeri citiranja literature:

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

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

3. ***Introduction***

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

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

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

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

5. ***Results***

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

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

6. ***Discussion***

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

7. ***Conclusions***

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

8. ***Statistics***

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

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

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

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

10. ***Abbreviations***

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

11. ***Symbols***

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

12. ***Tables***

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

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

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

13. ***Figures***

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

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

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

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

14. ***References***

LV strictly follows the Vancouver citation style *(International Committee of Medical Journal Editors – Uniform Requirements for Manuscripts submitted to biomedical journals: Sample references at:* http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). References are cited in ordinal numbers, according to the order in which it appears in the text (the first reference cited is number 1). In manuscripts with six or less authors, all the authors should be listed; if there are seven authors, or more, the first three should be listed, followed by "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]. Lijec Vjesn. 1985;107:11–4. Croatian.

Članak u časopisu
Golubić D, Rapić D, Breintenfeld V. Neka klinička, dijagnostička i terapijska zapažanja o humanoj trihinelozi. Liječ Vjesn. 1985;107:11–4.
Suplement časopisa:
Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol. 1983; 85(Suppl 2):53–60.
Knjige i monografije
Autor(i) pojedinci
Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5. izd. New York: Harper and Row; 1974, str. 406.
Urednik
Dausset J, Colombani J, ur. Histocompatibility testing. Copenhagen: Munksgaard; 1973, str. 12–8.
Poglavlje u knjizi
Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA jr, Sodeman WA, ur. Pathogenic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, str. 457–72.
Članak na internetu
Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002;102(6):[oko 3 str.]. Dostupno na: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm. [Pristupljeno 12. kolovoza 2002.]

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

16. ***Mogući sukob interesa***
Svi izvori financiranja (privatni, javni, komercijalni) radova upućenih za objavljivanje, doprinos autora (koncepcija ili nacrt rada; prikupljanje, analiza i inerpretacija podataka; pisanje teksta; kritički revidirali u znatnom dijelu intelektualnog sadržaja) kao i mogući sukobi interesa autora (neformalni dogovori s privrednim subjektima, ugovori o konzultatntskim angažmanima, izvođenje sponzoriranih predavanja u ime proizvođača ili prodavača predmetnih materijala), trebaju se jasno objaviti na kraju teksta pod naslovom „Mogući sukob interesa".

17. ***Zahvale***
Pod „Zahvalama" se popisuju ljudi koji su pomogli u ostvarenju studije ili pripremi teksta, a nisu suautori.
Za više informacija, posjetite: http://www.icmje.org/ ethical_4conflicts.html

PROCES OCJENE RADA

Svaki će se rukopis tretirati kao strogo povjerljiv materijal, a proces ocjene rada provodi se anonimno. Prispjele rukopise najprije procijenjuje uredнički odbor te ih potom šalje najmanje dvojici recenzenata anonimno. Svaki upućeni rad dobiva svoj broj i oznaku (ID), a autori će biti obaviješteni o primju rada i njegovu broju. Autori su se dužni tim ID brojem koristiti u svakoj budućoj korespondenciji. Autor kojega su ostali autori imenovali za korespondenciju djeluje u ime ostalih u procesu vezanom za publikaciju rada. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali ne vraćaju se pošiljateljima.
Nakon što uredнički odbor razmotri pristigle recenzije upućuje ih autoru/ima na uvid i popravak rukopisa. Ovisno o naravi recenzentskih primjebi popravljeni rukopis se može ponovno uputiti na recenziju istim recenzentima. Prihvaćeni radovi ne moraju se objavljivati onim redom kojim pristižu. Izneseni stavovi predstavljaju mišljenje autora.
Rukopisi se ne vraćaju, a svi tiskani prilozi vlasništvo su Hrvatskog liječničkog zbora. Sadržaj Liječničkog vjesnika može se reproducirati uz navod „preuzeto iz Liječničkog vjesnika
Svaki objavljeni članak dobiva svoj DOI *(Digital Object Identifier)* koji je jedinstven za svaki članak objavljen u *Liječničkom vjesniku*. Uredništvo će osigurati svakom autoru (ili autoru koji je zadužen za korespondenciju ako je grupa autora prijavila rad) jednu kopiju *Liječničog vjesnika*.

- Preporuke za oblikovanje rada prilikom pisanja kako bi se kasnije iz postojećeg teksta što lakše kreirao XML

Journal supplement
Lundstrom I, Nylander C. An electrostatic approach to membrane bound receptors. Period Biol. 1983; 85(Suppl 2):53–60.
Books and monographs
Individual author(s)
Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row; 1974, str. 406.
Editor
Dausset J, Colombani J, editor. Histocompatibility testing. Copenhagen: Munksgaard; 1973, str. 12–8.
Chapter in a book
Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA jr, Sodeman WA, editor. Pathogenic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974, str. 457–72.
Article on the Internet
Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002;102(6):[about p. 3]. Dostupno na: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm. [Pristupljeno 12. kolovoza 2002.]

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

16. ***Possible conflict of interest***
All sources of funding (including private, public and commercial) of papers submitted for publication, as well as possible authors' conflict of interest (informal agreements with commercial companies, consultancy work. and sponsored lectures on behalf of manufacturers or dealers of pertaining materials) must be clearly disclosed at the end of manuscript under the heading „Possible conflict of interest". Financial and material support should also be listed.

17. ***Acknowledgements***
Individuals who helper in study or manuscript preparations and are not listed as coauthors should be listed under the heading "Acknowledgements".
For more information, please visit: http://www.icmje.org/ethical_4conflicts.html

REVIEW PROCESS

Each manuscript is treated as highly confidential material, and the review process is performed anonymously. The submitted manuscripts are firstly assessed by the editorial board, and then sent to a minimum of two reviewers for a double-blind peer review. Each submitted manuscript is assigned a number and an ID. The authors are informed that the manuscript has been received and a number assigned. The authors are obliged to use such an ID number in all correspondence. A corresponding author acts on behalf of the others in the process related to the manuscript's publication. Manuscripts and other submitted material are not returned to senders.
After all the submitted reviews have been considered by the editorial board, they are returned to the author(s) for checking and amendment. The amended manuscript may be resent for another revision to the same reviewers, depending on the nature of the reviewers' comments. Accepted manuscripts are not necessarily published in the order in which they are received. The views expressed are those of the author.
Manuscripts are not returned, and all printed contributions are owned by the Croatian Medical Association. The contents of *Liječnički vjesnik* may be reproduced providing the source is acknowledged in the form: "taken from Liječnički vjesnik".
Each published article is assigned a DOI (Digital Object Identifier), a unique identifier for every article published in *Liječnički vjesnik*. The editorial board provides one copy of *Liječnički vjesnik* for each author (or for a corresponding author, if the manuscript was submitted by a group of authors).

- Recommendations for formatting a manuscript to enable easier XML creation from the text.

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

Liječnički vjesnik svake godine objavljuje ograničen broj suplemenata sa sažecima prezentacija održanih na stručnim ili znanstvenim skupovima. U pravilu riječ je o najviše 6 suplemenata godišnje (uz suplement studentske sekcije HLZ-a) bez obzira na to je li riječ o tiskanom i/ili e-obliku suplementa. U suplementima se objavljuju isključivo sažeci napisani prema pravilima Liječničkog vjesnika.
Svi koji su zainteresirani za izdavanje suplementa u Liječničkom vjesniku (stručna društva HLZ, organizatori stručnih/znanstvenih skupova) trebaju iskazati svoj interes za izdavanje suplementa najmanje 6 mjeseci prije željenog termina. Odluku o izdavanju suplementa donosi uredнički odbor Liječnikog vjesnika. Brigu o kvaliteti suplemenata vodi urednik za suplemente koji je ujedno član uredničkog odbora Liječničkog vjesnika. Troškove izdavanja suplementa podmiruje organizator skupa na kojem su prezentirani sažeci.
Sažetak mora biti pisan u skladu s preporukama ICMJE Recommendations.
U suplementu Liječničkog vjesnika moguće je objavljivanje sažetaka na hrvatskom ili engleskom jeziku. Sažetak namijenjen za suplement smije imati maksimalno 2700 znakova. Sažetak mora biti strukturiran što znači da mora imati barem sljedeće podnaslove: cilj, metode, rezultati, zaključci. Uz sažetak može biti priložena najviše jedna tablica. Sažetak ne smije sadržavati kratice niti reference.
Sažetak ovisno o jeziku na kojem je napisan mora imati naslov na istom jeziku, a ispod naslova treba navesti imena i prezimena autora. Ispod toga treba navesti ustanove u kojima autori rade označene odgovarajućom brojkom u superskriptu kako su označene uz prezimena te navesti adresu e-pošte autora za korespondenciju. Akademske titule autora se ne navode.
Ispod sažetka autori trebaju navesti četiri do šest ključnih riječi ili kratkih pojmova na hrvatskom i engleskom jeziku koji će pomoći pri pretraživanju i indeksiranju. Za ključne riječi treba se koristiti pojmovima iz popisa *Medical Subject Headings* (MeSH). Općenite, pluralne i mnogostruke koncepte (primjerice uz uporabu „i", „ili") treba izbjegavati.
Upute za pisanje sažetka jednako vrijede za pisanje sažetaka na hrvatskom i engleskom jeziku.
Nadalje, upute za pisanje sažetka jednako vrijede za pisanje sažetaka koji će biti objavljeni u tiskanom i/ili e-obliku. Za jezičnu ispravnost teksta odgovorni su autori sažetaka ako se drugačije ne dogovori s urednikom.

Every year, a limited number of supplements with abstracts of presentations held at professional or scientific meetings are published in the professional journal of the Croatian Medical Association, "Liječnički vjesnik". Generally, this includes a maximum of 6 supplements per year (in addition to the supplement of the Student Section of the Croatian Medical Association), regardless of whether the supplement is in printed or electronic form. Only abstracts written in accordance with the rules of the "Liječnički vjesnik" journal shall be published in the supplements.
All parties interested in publishing a supplement in the "Liječnički vjesnik" journal (professional societies of the Croatian Medical Association, organizers of professional/scientific meetings) should express their interest in publishing a supplement at least 6 months before the desired date. The final decision on whether a supplement will be published is made by the Editorial Board of the "Liječnički vjesnik" journal. The quality of supplements is assessed by the Editor for Supplements who is also a member of the Editorial Board of the "Liječnički vjesnik" journal. The costs of supplement publishing shall be covered by the organizer of the meeting at which the abstracts are presented.
The abstract must be written in accordance with the ICMJE Recommendations.
Abstracts written in Croatian or English can be published in the supplement of the "Liječnički vjesnik" journal. The abstract that is to be used in the supplement can contain a maximum of 2700 characters. The abstract must be structured, which means that it must include at least the following subheadings: objective, methods, results, conclusions. A maximum of one table can be attached to the abstract. The summary must not contain any abbreviations or references.
The title of the abstract must be in the same language as the language in which the abstract is written, and the names and surnames of the authors should be listed below the title. Below that part, the institutions where the authors work should be listed, marked with the appropriate number in superscript as indicated next to their surnames, as well as the e-mail addresses of the corresponding authors. The academic titles of the authors shall not be stated.
Below the abstract, authors should list four to six keywords or short terms in Croatian and English to assist in the searching and indexing. Terms from the Medical Subject Headings (MeSH) list should be used for keywords. General, plural and multi-word concepts (e.g. use of "and", "or") should be avoided.
The instructions for writing abstracts are equally valid for writing abstracts in Croatian and English.
Furthermore, the instructions for writing abstracts are equally valid for writing abstracts that will be published in printed and/or electronic form. The authors of the abstracts are responsible for the linguistic correctness of the manuscript, unless otherwise agreed with the Editor.

Liječ Vjesn 2025;147:81–88
https://doi.org/10.26800/LV-147-3-4-1

Smjernice | Guidelines

Smjernice za primjenu antibiotika u endodonciji

Guidelines for the Use of Antibiotics in Endodontics

Ivana Medvedec Mikić[1,5,6]✉, Silvana Jukić Krmek[2,5,7], Ivana Miletić[2,5,7], Arjana Tambić Andraševi[3,8], Ivana Šutej[4], Danijela Marović[2,5], Valentina Rajić[2,5,7], Ana Ivaniševi[2,5,7], Ivan Šalinović[2,5]

[1] Katedra za restaurativnu dentalnu medicinu i endodonciju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu
[2] Zavod za endodonciju i restaurativnu dentalnu medicinu, Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu
[3] Katedra za kliničku mikrobiologiju, Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu
[4] Katedra za farmakologiju, Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu
[5] Hrvatsko društvo za endodonciju, Hrvatski liječnički zbor
[6] Odjel za dentalnu medicinu, Klinički bolnički centar Split
[7] Zavod za endodonciju i restaurativnu stomatologiju, Klinika za stomatologiju, Klinički bolnički centar Zagreb
[8] Zavod za kliničku mikrobiologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević"

Deskriptori
ANTIBIOTICI – terapijska uporaba;
OTPORNOST NA ANTIBIOTIKE;
ANTIBIOTSKA PROFILAKSA;
INFEKCIJE – farmakoterapija; ENDODONCIJA;
SMJERNICE; HRVATSKA

SAŽETAK. Antibiotici se rutinski rabe za liječenje niza odontogenih infekcija. Nekritična upotreba antibiotika dovela je do sve veće otpornosti bakterija na te lijekove koju ne prati razvoj novih antibiotskih kemoterapeutika. Iako su nužni za liječenje akutnih i ozbiljnih infekcija, njihova uporaba u situacijama gdje su stomatološki zahvati dovoljni doprinosi razvoju bakterija otpornih na antibiotike. Upravljanje antibioticima u dentalnoj medicini značajan je korak prema očuvanju njihove djelotvornosti na globalnoj razini, zbog čega su članovi Hrvatskog društva za endodonciju HLZ-a, Hrvatskog društva za restaurativnu dentalnu medicinu HLZ-a te Hrvatskog društva za minimalno intervencijsku dentalnu medicinu HLZ-a razvili smjernice za upotrebu antibiotika kod infekcija endodontskog porijekla, prateći generalne upute Europskoga endodontskog društva. Smjernice definiraju indikacije, odabir te doziranje za primjenu antibiotika u endodonciji i jasno navode kliničke situacije u kojima se antibiotici ne bi trebali propisivati, iako se to često događa u praksi.

Descriptors
ANTI-BACTERIAL AGENTS – adverse efects, therapeutic use; DRUG RESISTANCE, BACTERIAL;
ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS;
INFECTIONS – drug therapy;
ENDODONTICS – standards;
PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SUMMARY. Antibiotics are routinely used to treat a range of odontogenic infections. The uncritical use of antibiotics has led to increasing bacterial resistance to these drugs, which is not matched by the development of new antibiotic chemotherapeutics. Although necessary for treating acute and severe infections, their use in situations where dental procedures are sufficient contributes to developing antibiotic-resistant bacteria. Managing antibiotics in dental medicine is a significant step towards preserving their effectiveness globally. Therefore, members of the Croatian Society for Endodontics, CMA, the Croatian Society for Restorative Dental Medicine, CMA, and the Croatian Society for Minimally Invasive Dental Medicine, CMA, have developed guidelines for the use of antibiotics in infections of endodontic origin, following the general guidelines of the European Endodontic Society. These guidelines define the indications, selection, and dosing for antibiotics in endodontics and clearly outline the clinical situations in which antibiotics should not be prescribed, although this often occurs in practice.

Povećanje očekivanoga životnog vijeka u 20. stoljeću uvelike se pripisuje otkriću antibiotika koje je dovelo do značajnog smanjenja mortaliteta od klasičnih zaraznih bolesti, ali i omogućilo napredak mnogih grana medicine u kojima invazivni dijagnostički i terapijski postupci predstavljaju osnovu uspješnog liječenja. Invazivni postupci, imunosupresivna terapija te visoka životna dob ili prijevremeno rođenje nužno dovode do povećanog rizika od razvoja infekcija, pri čemu postotak preživljavanja ovisi o učinkovitosti antibiotika. Visoka, često neopravdana uporaba antibiotika dovela je do sve većeg razvoja otpornosti bakterija na antibiotike, koju nažalost ne prati odgovarajuće brz razvoj novih antimikrobnih lijekova ili alternativnih pristupa terapiji bakterijskih infekcija. Racionalizacija uporabe i provođenje Programa upravljanja antibioticima (engl. *antimicrobial stewardship*, AMS) postali su neizostavni dio pružanja zdravstvene skrbi, a među ostalim podrazumijevaju razvijanje smjernica o primjeni antibiotika u posebnim kliničkim indikacijama.

Od početka ovog stoljeća antibiotici su široko primjenjivani u terapiji odontogenih infekcija. Iako su potrebni u liječenju akutnih i ozbiljnih infekcija, uporaba antibiotika u kliničkim situacijama u kojima su stomatološki postupci dovoljni doprinosi razvoju bakterijskih sojeva otpornih na antibiotike. Stomatološka

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof. dr. sc. Ivana Medvedec Mikić, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-0202-3399
Katedra za restaurativnu dentalnu medicinu i endodonciju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Šoltanska 2A, 21000 Split, e-pošta: ivana.medvedec@mefst.hr

Primljeno 6. kolovoza 2024., prihvaćeno 10. prosinca 2024.

struka ima odgovornost prema sadašnjim i budućim pacijentima te je očuvanje djelotvornosti antibiotika postalo jednim od prioriteta današnje medicine. Upravljanje antibioticima u dentalnoj medicini značajan je doprinos globalnom očuvanju djelotvornosti antibiotika.

Razvoj smjernica

Zbog globalne zabrinutosti oko pretjerane upotrebe antibiotika i razvoja otpornih bakterijskih vrsta, ali ujedno i neophodnosti primjene antibiotika kod određenih stanja, na godišnjoj skupštini Hrvatskog društva za endodonciju Hrvatskoga liječničkog zbora (HDE/HLZ) održanoj 13. prosinca 2023. predloženo je osnivanje radne skupine za izradu smjernica o primjeni antibiotika kod bolesti koje su posljedica infekcije endodontskog prostora. Za predsjednicu radne skupine izabrana je izv. prof. dr. sc. Ivana Medvedec Mikić, a članovi radne skupine su prof. dr. sc. Silvana Jukić Krmek, prof. dr. sc. Ivana Miletić, izv. prof. dr. sc. Arjana Tambić Andrašević, izv. prof. dr. sc. Ivana Šutej, izv. prof. dr. sc. Danijela Marović, doc. dr. sc. Valentina Rajić, doc. dr. sc. Ana Ivanišević i dr. sc. Ivan Šalinović.

Cilj je smjernica osigurati optimalno liječenje pacijenata oboljelih od odontogenih infekcija, promovirati racionalnu potrošnju antibiotika te time smanjiti razvoj otpornosti bakterija na antibiotike. Svrha je smjernica navesti indikacije za primjenu antibiotika u endodonciji kao i jasno istaknuti kliničke situacije u kojima se antibiotik ne treba propisivati, a u praksi se često propisuje. Smjernice navode optimalni odabir i doziranje antibiotika.

Smjernice su u skladu s hrvatskom strategijom za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike Ministarstva zdravstva RH te preporukama Vijeća Europske unije (2002/77/EC) i Svjetske zdravstvene organizacije.[1]

Radna skupina izradila je smjernice koristeći dokaze iz sistematskog pregleda literature te se u najvećoj mjeri oslonila na Izjavu o stajalištu o uporabi antibiotika u endodonciji Europskoga endodontskog udruženja (engl. *European Society of Endododntics* – ESE)[2]. Odabir i doziranje antibiotika preporučenih u međunarodnim smjernicama prilagođeni su uvjetima u Hrvatskoj, posebice rezultatima praćenja otpornosti bakterija na antibiotike u hrvatskoj populaciji te dostupnim dozama antibiotika na tržištu u Hrvatskoj.[3] Izrada smjernica nije bila financijski potpomognuta.

Trenutna situacija

Prema podatcima iz literature doktori dentalne medicine propisuju oko 10% antibiotika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.[4] U hrvatskoj populaciji doktori dentalne medicine propisuju 9,4% od ukupne izvanbolničke primjene antibiotika.[5]

Antibiotici se u dentalnoj medicini propisuju daleko više od svih ostalih lijekova, te oni u Hrvatskoj prema zadnjim podatcima čine prosječno 80% ukupno propisanih recepata.[5] Među propisanim antibioticima većinu čini antibiotik širokog spektra koamoksiklav (56%) te ga slijede u znatno manjem udjelu amoksicilin (13,9%), klindamicin (12,6%) i metronidazol (10%).

Prekomjerno propisivanje koamoksiklava

Antibiotici u dentalnoj medicini i endodonciji često se propisuju nekritički, bez provođenja odgovarajućeg zahvata[6], a često i na inzistiranje samog pacijenta (nemogućnost praćenja pacijenta tijekom vikenda ili godišnjih odmora, itd.).[7,8] Dominantna uporaba koamoksiklava u Hrvatskoj potvrđena je u više istraživanja, neovisno o promatranoj skupini ili vrsti istraživanja.[7,9–11] U zemljama s racionalnom potrošnjom antibiotika amoksicilin se koristi znatno češće nego koamoksiklav, dok u nekim zemljama, uključujući Hrvatsku, potrošnja koamoksiklava daleko nadmašuje uporabu amoksicilina užeg spektra.[12]

Više je razloga zašto je neopravdana primjena koamoksiklava kao prvog izbora. Najvažniji problem i nedostatak primjene koamoksiklava umjesto samog amoksicilina jest činjenica da je prekomjerna uporaba širokospektralnih antibiotika glavni akcelerator pojave rezistencije. Iako se njegova primjena u praksi čini u datom trenutku kao dobra odluka jer se njime pokrivaju gotovo sve kliničke mogućnosti te ishodi, ovaj kratkoročni, nekolektivni pristup je kroz svega nekoliko desetljeća potencijalno ugrozio djelotvornost antibiotika u liječenju novih infekcija.[13]

Osjetljivost mikroorganizama potencijalno uključenih u nastanak odontogenih infekcija na amoksicilin je >90% te amoksicilin predstavlja odličan prvi izbor za liječenje ovih infekcija. Primjena koamoksiklava može minimalno povećati djelotvornost uz znatno širi učinak na humanu mikrobiotu i znatno veću kolateralnu štetu u razvoju otpornih bakterija te ovaj antibiotik treba primjenjivati u drugoj liniji. Osim toga, primjena koamoksiklava povezana je s više nuspojava nego primjena samog amoksicilina, posebice s pojavom proljeva uzrokovanog bakterijom *Clostridioides difficile,* koji se često neopravdano povezuje samo s klindamicinom. Ova nuspojava je zajednička za sve antibiotike šireg spektra djelovanja.

Primjena antibiotika u endodonciji

U endodonciji se antibiotici mogu primijeniti lokalno, sustavno ili preventivno.

Lokalna primjena antibiotika u endodonciji

Mješavina tri antibiotika: ciprofloksacina, metronidazola i minociklina (100 µg/mL svakog antibiotika za 300 µg/mL mješavine) odnosno trostruka antibiotska

Tablica 1. Vrsta, doza i trajanje antibiotske terapije u endodonciji prema ESE i AAE[2,15]
Table 1. Type, dosage, and duration of antibiotic therapy in endodontics according to the ESE and AAE[2,15]

antibiotik / antibiotic	odabir / choice	doza / dose	preporučeno trajanje / recommended therapy duration
penicilin VK / penicillin VK	prvi izbor / first choice	500 mg / 6 h	3 – 7 dana/days
amoksicilin / amoxicillin	prvi izbor / first choice	500 mg / 8 h (s udarnom dozom od 1000 mg ili bez nje) / (with or without loading dose of 1000 mg) ili / or 1000 mg / 12 h	3 – 7 dana/days
amoksicilin s klavulanskom kiselinom / amoxicillin and clavulanate	uvodi se ako je terapija nakon 48 – 72 sati amoksicilinom neučinkovita za imunokompromitirane pacijente / introduced if amoxicillin therapy is not efficient for immunocompromised patients	875 mg + 125 mg / 12 h	3 – 7 dana/days
klindamicin / clindamycin	za alergične na penicilin / allergy to penicillin	300 mg / 6 h uz udarnu dozu od / with loading dose of 600 mg	3 – 7 dana/days
azitromicin / azithromycin	za alergične na penicilin / allergy to penicillin	500 mg / 24 h*	3 dana/days
metronidazol / metronidazole	dodaje se penicilinu nakon 48 – 72 h ako je terapija samim penicilinom neučinkovita / added to penicillin after 48 – 72 hours, if therapy with penicillin alone is not efficient	400 mg / 8 h uz udarnu dozu / with loading dose of od 800 mg	3 – 7 dana/days

* Adaptirano prema: HALMED, Sažetak opisa svojstava lijeka, 2023.

pasta (tris pasta, 3mix) rabi se kao intrakanalna terapija za dezinfekciju korijenskog kanala u regenerativnim endodontskim zahvatima. ESE ne preporučuje trostruku antibiotsku pastu zbog diskoloracije zuba, čak i kad se minociklin zamijeni s cefaklorom. Umjesto toga, preporučuje se kalcijev hidroksid.[14]

Sustavna primjena antibiotika u endodonciji

Dijagnoze u endodonciji koje ne zahtijevaju uporabu antibiotika uz endodontsko liječenje[5]:

1. simptomatski ireverzibilni pulpitis (serozni, gnojni);
2. nekroza zubne pulpe;
3. akutni apikalni parodontitis;
4. kronični apikalni apsces;
5. lokalizirani akutni apikalni apsces.

Dijagnoze u endodonciji kod kojih je uz endodontsko liječenje indicirana uporaba antibiotika[5]:

1. akutni apikalni apsces kod medicinski kompromitiranih pacijenata;
2. akutni apikalni apsces sa sistemskim simptomima kao što su povišena tjelesna temperatura >38 °C, oticanje limfnih čvorova, limfadenopatija, trizmus;
3. progresivne infekcije (celulitis, osteomijelitis);
4. perzistentne infekcije.

Vrste preporučenih antibiotika, preporučena doza i trajanje

1. Antibiotik je potporna terapija koja se primjenjuje nakon trepanacije zuba i incizije akutnoga apikalnog apscesa sa sustavnim simptomima i/ili kod medicinski kompromitiranih pacijenata, ali u tom slučaju postoje jasno definirane indikacije ovisno o statusu bolesti.
2. Međunarodne smjernice kao prvi lijek izbora preoručuju penicilin V ili amoksicilin.[2,15] S obzirom na povoljniju farmakokinetiku i farmakodinamiku amoksicilina te širi spektar djelovanja, radna grupa kao prvi antibiotik izbora za odontogene infekcije predlaže amoksicilin u dozi od 500 mg svakih osam sati uz primjenu udarne doze od 1000 mg kod težih infekcija (tablica 1).
3. Primjena amoksicilina s klavulanskom kiselinom ima velik utjecaj na razvoj rezistencije bakterija na antibiotike te treba biti ograničena na rijetke situacije kada se terapija amoksicilinom pokaže neučinkovitom te u slučaju infekcije u imunokompromitiranih bolesnika.
4. Trajanje terapije ovisi o kliničkoj slici i dostupnosti stomatološke/medicinske skrbi te iznosi tri do sedam dana, ovisno o brzini povlačenja simptoma. Potrebu za nastavkom terapije treba procijeniti na kontrolnom pregledu nakon tri dana od početka liječenja. Antibiotsku terapiju treba obustaviti čim nestanu klinički simptomi.

Trudnoća i dojenje

Posebnost i osjetljivost razdoblja trudnoće i laktacije zahtijeva posebnu pažnju prilikom primjene bilo kakvih lijekova, tako i antibiotika. Prema radovima iz 2020.[16] i 2022. godine[17] sugerira se upotreba amoksici-

lina, ampicilina i penicilina V. Ograničeni podatci o primjeni amoksicilina tijekom trudnoće u ljudi ne ukazuju na povećan rizik od prirođenih malformacija. Amoksicilin se može primjenjivati u trudnoći kada moguće koristi nadmašuju moguće rizike povezane s liječenjem. Što se tiče amoksicilina u kombinaciji s klavulanskom kiselinom nisu prijavljeni dokazi o povezanosti između povećanih opasnosti od fetalnih ili kongenitalnih oštećenja i izloženosti terapijskim dozama ovoga kombiniranog lijeka tijekom trudnoće. Potrebno je istaknuti da je opasnost od teške bolesti zvane nekrotizirajući enterokolitis u novorođenčadi povećana primjenom ovog lijeka u trećem tromjesečju. Iako potpuna opasnost od infekcije nije velika, ovaj kombinirani lijek treba izbjegavati u trećem tromjesečju trudnoće.

Nema dokaza koji potvrđuju povećanu opasnost od spontanog pobačaja u trudnica koje su koristile cefalosporine. U trudnica i tijekom dojenja cefiksim se smije primjenjivati samo u slučaju ako je neophodan, pod izravnom kontrolom liječnika. Iako nije dokazano embriotoksično djelovanje, radi opreza primjenu cefiksima treba izbjegavati u prva tri mjeseca trudnoće.

Klindamicin se često primjenjuje kod bolesnika s prethodnom preosjetljivošću na beta-laktame. Nema dovoljno kliničkih podataka o sigurnosti ove kategorije lijeka. Klindamicin prolazi placentarnu barijeru. Nakon primjene višestrukih doza, koncentracije u amnionskoj tekućini bile su približno 30% od izmjerene koncentracije u majčinoj krvi. U kliničkim ispitivanjima s trudnicama, sistemska primjena klindamicina tijekom drugog i trećeg tromjesečja nije bila povezana s povećanom učestalošću kongenitalnih malformacija. Nema prikladnih niti dobro kontroliranih ispitivanja u trudnica tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Klindamicin-MIP smije se primijeniti tijekom trudnoće samo ako je neophodno.

Metronidazol. Zabrinutost oko mutagenosti i karcinogenosti metronidazola zabilježena je u studijama na životinjama; dok u studijama na ljudima nije potvrđeno postojanje ovih slučajeva. Premda nema dovoljno dokaza o neškodljivosti primjene u trudnoći, metronidazol se godinama primjenjuje u praksi bez očiglednih posljedica. Kao i kod drugih lijekova, primjena metronidazola ne preporučuje se za vrijeme trudnoće i dojenja, osim ako to liječnik smatra neophodnim. U tim slučajevima ne preporučuje se kratkotrajna primjena visokih doza metronidazola.

Tetraciklini. Primjena doksiciklina nije ispitana u trudnica. Doksiciklin se ne smije primijeniti u trudnoći. Ispitivanja na životinjama pokazuju da tetraciklini prelaze placentarnu barijeru i da se nalaze u fetalnom tkivu te mogu imati toksične učinke na fetus u razvoju (najčešći je utjecaj na razvoj kostura). Embriotoksičnost je također zabilježena u životinja u kojih je primijenjen doksiciklin u ranoj fazi trudnoće. Primjena lijekova iz skupine tetraciklina tijekom razvoja zubi (druga polovica trudnoće, dojenačka dob i djetinjstvo do osam godina starosti) može uzrokovati trajnu diskoloraciju zubi (žuta – siva – smeđa). Ova nuspojava češća je tijekom dugotrajne primjene lijekova, ali je primijećena i nakon ponovljenih kratkotrajnih primjena. Također je zabilježena hipoplazija cakline.

Makrolidi su po antibakterijskom djelovanju slični penicilinu i obično se koriste za bolesnike alergične na penicilin. U dentalnoj medicini iz ove se skupine najčešće koriste azitromicin i klaritromicin. Na temelju različitih rezultata dobivenih iz ispitivanja na životinjama i iskustva primjene lijeka u ljudi, ne može se isključiti mogućnost štetnih učinaka klaritromicina na embriofetalni razvoj. U nekim je opservacijskim ispitivanjima u kojima se ocjenjivala izloženost klaritromicinu u prvom i drugom tromjesečju trudnoće zabilježen povećan rizik od spontanog pobačaja u odnosu na uporabu drugog ili nijednog antibiotika u istom razdoblju. Dostupna epidemiološka ispitivanja rizika od većih urođenih malformacija uz primjenu makrolida, uključujući klaritromicin, tijekom trudnoće daju oprečne rezultate.

Stoga se primjena tijekom trudnoće ne preporučuje bez pažljivog razmatranja odnosa koristi i rizika. Za azitromicin u ispitivanjima na životinjama nisu pronađeni dokazi štetnog djelovanja na fetus. S obzirom na to da ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama ne mogu uvijek predvidjeti odgovor u ljudi, azitromicin se smije koristiti tijekom trudnoće samo ako je neophodno. Do dodatnih studija koje bi potvrdile sigurnost makrolida, razumno je preferirati druge dostupne klase antibiotika za liječenje endodontskih infekcija.

Preventivna uporaba antibiotika u endodonciji i rizični pacijenti

Tijekom provedbe endodontskih terapijskih postupaka, osobito invazivnih (endodontska kirurgija) cjelokupna medicinska procjena i indiciranje antibiotske profilakse treba se temeljiti na općem stanju pacijenta i mogućnosti kontrole tijeka bolesti te potencijalnim rizicima od komplikacija i neželjenih reakcija uz obveznu konzultaciju s liječnikom osnovne bolesti. Definicija invazivnih stomatoloških zahvata uključuje, pored oralnokirurških i parodontoloških zahvata, i one terapijske postupke koji zahtijevaju manipulaciju u gingivnom ili periapikalnom području, što se događa prilikom endodontskih zahvata (postavljanje koferdama i instrumentacija preko apeksa)[18] (tablica 2).

Profilaksa u pacijenata s rizikom za nastanak infektivnog endokarditisa (IE)

Europsko kardiološko društvo ažuriralo je smjernice za antibiotsku profilaksu kod pacijenata s rizikom

Tablica 2. Indikacije za antibiotsku profilaksu pri endodontskim zahvatima[2]
Table 2. Indications for antibiotic prophylaxis in endodontics[2]

Skupina pacijenata / Patient group	Indikacije za antibiotsku profilaksu / Indications for antibiotic prophylaxis
Poremećena imunološka funkcija (leukemija, HIV/AIDS, završni stadij bubrežne bolesti, dijaliza, nekontrolirani dijabetes, kemoterapija, steroidi ili imunosupresivni lijekovi nakon transplantacije, nasljedne genetske bolesti) / Impaired immune function (leukemia, HIV/AIDS, end-stage renal disease, dialysis, uncontrolled diabetes, chemotherapy, steroids or immunosuppressive drugs after transplantation, hereditary genetic diseases)	Nekirurško liječenje korijenskih kanala i, posebice, endodontska kirurgija, uzimajući u obzir: • stanje i kontroliranost bolesti, • rizik od komplikacija povezanih s infekcijom, • rizik od nuspojava lijeka. U slučaju sumnje, o liječenju pacijenta treba razgovarati s liječnikom. / Non-surgical treatment of root canals and, in particular, endodontic surgery, taking into account: • disease condition and controllability, • risk of infection-related complications, • risk of drug side effects. In case of doubt, the patient's treatment should be discussed with the physician.
Rizik od razvoja infektivnog endokarditisa (pacijenti sa složenim urođenim srčanim manama, umjetnim srčanim zaliskom ili poviješću infektivnog endokarditisa) / Risk of developing infective endocarditis (patients with complex congenital heart defects, artificial heart valve or history of infective endocarditis)	Nekirurško liječenje korijenskih kanala i endodontska kirurgija / Non-surgical treatment of root canals and endodontic surgery
Zračenje u području glave i vrata / Head and neck radiation	Nekirurško liječenje korijenskih kanala i endodontska kirurgija / Non-surgical treatment of root canals and endodontic surgery
Pacijenti koji primaju intravensku terapiju bisfosfonatima / Patients receiving intravenous bisphosphonate therapy	Endodontska kirurgija / Endodontic surgery

od razvoja infektivnog endokarditisa 2023. godine.[18] Isto je učinilo i Američko kardiološko društvo 2021.[19,20] Restriktivne smjernice obuhvaćaju isključivo pacijente s najvišim rizikom. Navedeno proizlazi iz nedostatka randomiziranih kliničkih istraživanja, potencijalnog rizika od anafilaksije, rezistencije na antibiotike te činjenice da bakterijemiju mogu potaknuti i svakodnevne mjere provedbe oralne higijene te komplikacije tijekom terapijskih postupaka.

Sukladno smjernicama Europskoga kardiološkog društva 2023.[18] antibiotska profilaksa prilikom provedbe terapijskih postupaka koji podrazumijevaju manipulaciju gingivnim tkivima, periapikalnom regijom, perforiranom oralnom mukozom nužna je kod pacijenata s visokim te srednjim rizikom, posebno ako imaju nesanirano zubalo za nastanaka bakterijskog endokarditisa. To uključuje pacijente:

- s ranije preboljelim infektivnim endokarditisom (IE),
- s kirurški ugrađenim protetskim zaliscima od bilo kojeg materijala koji se koristi za kirurški popravak srčanih zalistaka,
- s transkateterski ugrađenim aortnim i plućnim valvularnim protezama,
- s neliječenim cijanotičnim kongenitalnim bolestima srca i onima liječenim kirurškim zahvatom ili transkateterskim postupcima s postoperativnim palijativnim šantovima, vodovima ili drugim protezama; nakon kirurškog zahvata, u nedostatku rezidualnih defekata ili valvularnih proteza, preporučuje se antibiotska profilaksa samo prvih šest mjeseci nakon zahvata,
- s ventrikularnim pomoćnim uređajima.

Antibiotsku profilaksu treba razmotriti kod pacijenata:

- s transkateterskim popravkom mitralnog i trikuspidalnog zaliska,
- kod primatelja presađenog srca.

Antibiotska profilaksa se ne preporučuje u drugih pacijenata s niskim rizikom za IE.

Europsko i američko kardiološko društvo u svrhu prevencije IE upućuje na važnost temeljite oralne higijene i periodičke kontrolne preglede doktora dentalne medicine svakih šest mjeseci (tablica 3).

Sukladno istim smjernicama antibiotska profilaksa nije potrebna:

- prilikom provedbe terapijskih postupaka koji ne involviraju marginalnu gingivu i pulpu.

Antibiotska profilaksa trebala bi biti ordinirana 30 do 60 minuta prije zahvata kao jedna doza.

U visokorizičnih pacijenata kojima je potrebna antibiotska profilaksa, gdje se nehotice nije primijenila, može biti ordinirana do dva sata nakon zahvata.

Kod pacijenata kojima je potrebna profilaksa, ali već uzimaju antibiotike za neko drugo stanje, preporučuje

Tablica 3. Antibiotska profilaksa infektivnog endokarditisa prilikom stomatoloških zahvata[21]
Table 3. Antibiotic prevention of infective endocarditis during dental procedures[21]

Lijek / Drug	Odrasli / Adults	Djeca / Children	Napomena / Remarks
Prvi izbor – oralna primjena / First choice – orally			
Amoksicilin / Amoxicillin	2 g pojedinačna doza / single-dose	50 mg/kg (max. 2 g) pojedinačna doza / single-dose	Nije indicirano u slučajevima alergije na penicilin. / Not indicated in cases of penicillin allergy.
Alergija na penicilin – oralna primjena / Penicillin allergy – orally			
Cefaleksin / Cephalexin *	2 g pojedinačna doza / single dose	50 mg/kg (max. 2 g) pojedinačna doza / single-dose	Cefalosporini se ne bi trebali primjenjivati kod teških alergija na penicilin. / Cephalosporins should not be used in severe penicillin allergies.
Azitromicin ili klaritromicin / Azithromycin or clarithromycin	500 mg jedna doza / single-dose	15 mg/kg (max. 500 mg) jedna doza / single-dose	Makrolide treba koristiti s oprezom u trudnoći. Klaritromicin je prikladan samo u drugom i trećem tromjesečju trudnoće. / Macrolides should be used with caution during pregnancy. Clarithromycin is suitable only in the second and third trimester of pregnancy.
Doksiciklin / Doxycycline	100 mg jedna doza / single-dose	<45 kg, 2,2 mg/kg jedna doza / single-dose >45 kg, 100 mg jedna doza / single-dose	Ne preporučuje se djeci mlađoj od 12 godina. Izbjegavati u trudnoći. Savjetuje se uzimanje s čašom vode i sjediti uspravno 30 minuta nakon uzimanja. Apsorpcija doksiciklina značajno je smanjena istovremenim korištenjem antacida i preparata koji sadrže željezo, kalcij, magnezij ili cink. / Not recommended for children under the age of 12. To be avoided in pregnancy. It is recommended to be taken with a glass of water and to sit upright for 30 minutes afterward. Absorption of doxycycline is significantly reduced by the simultaneous use of antacids and preparations containing iron, calcium, magnesium, or zinc.
Prvi izbor kod nemogućnosti oralne primjene lijeka / First choice when it is impossible to administer the drug orally			
Amoksicilin /Amoxicillin	2 g i.m. ili/or i.v. jedna doza / single-dose	50 mg/kg (max. 2 g) i.m. ili/or i.v. jedna doza / single-dose	Nije indicirano u slučajevima alergije na penicilin. / Not indicated in cases of penicillin allergy.
Alergija na penicilin; nemogućnost oralne primjene lijeka / Penicillin allergy; not possible to orally administer the drug			
Ceftriakson* /Ceftriaxone*	1 g i.m. ili/or i.v. jedna doza / single-dose	50 mg/kg (max. 1 g) i.m. ili/or i.v. jedna doza / single dose	Cefalosporini se ne smiju koristiti kod teške alergije na penicilin. / Cephalosporins should not be used in severe penicillin allergy.

* Cefalosporini se ne smiju koristiti kod osoba u kojih se javljala anafilaksija, angioedem ili urtikarija povezana s primjenom penicilina. / Cephalosporins should not be administered to patients who have experienced anaphylaxis, angioedema, or urticaria associated with the use of penicillin.

se odabir antibiotika različite klase od one koju pacijent već uzima. Na primjer, ako pacijent uzima amoksicilin, doktor dentalne medicine trebao bi odabrati azitromicin ili klaritromicin za profilaksu. Postoji i mogućnost odgode postupka za deset dana od zadnje doze antibiotika.

Ako je pacijent na i.v. terapiji, neovisno o tome ordinira se antibiotik parenteralno tijekom provedbe postupka. Kada postupak traje dulje od šest sati potrebno je ponoviti profilaksu u istoj dozi.

Profilaksa u pacijenata sa šećernom bolešću

Recentna literatura ne navodi povećani rizik postoperativnih infekcija kod invazivnih stomatoloških terapijskih zahvata, osobito kod pacijenata s kontroliranom hiperglikemijom.[22] Kod nekontrolirane šećerne bolesti (razina glukoze u plazmi >200 mg/dl) uputno je ordinirati čitavu antibiotsku terapiju u postoperativnom razdoblju.

Profilaksa u imunokompromitiranih pacijenata

S obzirom na smanjeni imunološki odgovor organizma na infekcije kod nekih stečenih stanja (leukemija ili HIV/AIDS), kroničnih bolesti (završni stadij bubrežne bolesti, pacijenti na dijalizi ili nekontrolirani dijabetes), terapije lijekovima (kemoterapija, zračenje, steroidi ili imunosupresivni lijekovi nakon transplantacije) ili naslijeđenih genetskih defekata potrebno je liječenje planirati u konzultaciji s liječnicima primarne bolesti.

Za većinu takvih medicinskih stanja prije provedbe terapijskih postupaka nužna je laboratorijska analiza broja neutrofila iz uzorka krvi. Ozbiljnost neutrope-

nije povezana je s relativnim rizikom od infekcije i kategorizirana je kao blaga (1000 – 1500 μL−1), umjerena (500 – 1000 μL−1) i teška (< 500 μL−1). Kada je broj neutrofila <500 μL−1, endogena mikrobna flora (npr. u ustima ili crijevima) može uzrokovati infekcije.[23] Kod imunokompromitiranih pacijenata često je potrebna čitava antibiotska terapija u postoperativnom razdoblju.

Profilaksa u pacijenata na dijalizi

Ako se radi o pacijentima koji u podlozi imaju i srčanu bolest antibiotska profilaksa je indicirana. U protivnom, uz rizik razvoja infekcije u pacijenata s intravaskularnim pristupom, ali i onih na peritonealnoj dijalizi, nije indicirana antibiotska profilaksa osim ako je potrebna incizija i drenaža apscesa. U pacijenata na hemodijalizi s implantiranim centralnim venskim kateterom, unutar šest mjeseci nakon kirurški formiranog ulaza u krvotok opravdana je antibiotska profilaksa. Tetraciklini i aminoglikozidi kontraindicirani su zbog nefrotoksičnosti.[24]

Profilaksa u pacijenata s transplantiranim organima

Lokalna intraoralna žarišta infekcije trebaju biti sanirana prije transplantacije organa. Nekontrolirana sistemska stanja mogu biti razlog ordiniranja antibiotske profilakse u predtransplantacijskoj pripremi pacijenta. Laboratorijski nalaz, koagulacijski test i drugi nalazi vezani za osnovnu bolest mogu biti čimbenik koji zahtijeva antibiotsku profilaksu. U posttransplantacijskom razdoblju, primarno zbog terapije imunosupresivima i sklonosti infekcijama, nužno je ordinirati antibiotsku profilaksu. Apsolutni broj neutrofila indikator je za planiranje antibiotske profilakse. Neutropenija (<1000 stanica/mm3) zahtijeva antibiotsku profilaksu uz konzultaciju s nadležnim liječnikom primarne bolesti uz procjenu kvalitete oralne higijene i nalaz oralne mikroflore.

Profilaksa u pacijenata s rizikom pojave osteonekroze čeljusti

U pacijenata zračenih u području glave i vrata kompromitirana je angiogeneza te avaskularna nekroza čeljusti s hipoksičnim, hipocelularnim i hipovaskularnim lezijama rezultira odumiranjem koštanog tkiva. Narušeni integritet oralne mukoze rizičan je čimbenik za migraciju mikroorganizama i razaranje koštane strukture čeljusti. Kod ovih pacijenata terapijski postupci moraju biti atraumatski. Od iznimne je važnosti održavanje dobre oralne higijene uz pomoć antibakterijskih otopina. Znanstvena istraživanja ne daju jednoznačne zaključke o primjeni antibiotske terapije. Penicilin i dalje ostaje lijek izbora u antibiotskoj profilaksi, no konačna terapija propisuje se sukladno pacijentovoj toleranciji i vrsti patogena.

S obzirom na to da ne postoji univerzalno prihvaćena shema propisivanja antibiotske profilakse, one variraju ovisno o kliničaru/klinici i prilično su individualizirane s obzirom na opće stanje pacijenta.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: IMM, SJK, IM, ATA, IŠ, DM, VBR, AM, IŠ

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: IMM, SJK, IM, ATA, IŠ, DM, VBR, AM, IŠ

Pisanje prve verzije rada: IMM, SJK, IM, ATA, IŠ, DM, VBR, AM, IŠ

Kritička revizija: IMM, SJK, IM, ATA, IŠ, DM, VBR, AM, IŠ

LITERATURA

1. *Zanichelli V, Sharland M, Cappello B, Moja L, Getahun H, Pessoa-Silva C i sur.* The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book and prevention of antimicrobial resistance. Bull World Health Org. 2023;101(4):290–6.
2. *Segura-Egea JJ, Gould K, Şen BH, Jonasson P, Cotti E, Mazzoni A i sur.* European Society of Endodontology position statement: the use of antibiotics in endodontics. Int Endod J. 2018;51(1):20–25.
3. *Akademija medicinskih znanosti Hrvatske.* Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2022. g. [Internet]. Dostupno na: https://iskra.bfm.hr/otpornost-bakterija-na-antibiotike-u-hrvatskoj/ [Pristupljeno 21. travnja 2024.]
4. *Cope AL, Lewis MAO.* Antibiotic Guardians: the Role of the Dental Profession. Dental Update. 2017;44(4):275–83.
5. *Šutej I, Lepur D, Božić D, Pernarić K.* Medication Prescribing Practices in Croatian Dental Offices and Their Contribution to National Consumption. Int Dent J. 2021;71(6):484–90.
6. *Sović J, Šegović S, Tomasić I, Pavelić B, Šutej I, Anić I.* Antibiotic Administration Along with Endodontic Therapy in the Republic of Croatia: a Pilot Study. Acta Stomatol Croat. 2020; 54(3):314–21.
7. *Perić M, Perković I, Romić M, Simeon P, Matijević J, Mehičić GP i sur.* The Pattern of Antibiotic Prescribing by Dental Practitioners in Zagreb, Croatia. Cent Eur J Public Health. 2015;23(2):107–13.
8. *Farkaš M.* Uporaba antibiotika i rezistencija na antibiotike u djece školske dobi [Disertacija]. Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet; 2023. Dostupno na: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:385531. [Pristupljeno 20. travnja 2024.].
9. *Bjelovucic R, Par M, Rubcic D, Marovic D, Prskalo K, Tarle Z.* Antibiotic prescription in emergency dental service in Zagreb, Croatia – a retrospective cohort study. Int Dent J. 2019; 69(4):273–80.

10. *Petrac L, Gvozdanovic K, Perkovic V, Petek Zugaj N, Ljubicic N.* Antibiotics Prescribing Pattern and Quality of Prescribing in Croatian Dental Practices—5-Year National Study. Antibiotics. 2024;13(4):345.
11. *Farkaš M, Ivančić Jokić N, Mavrinac M, Tambić Andrašević A.* Antibiotic Prescribing Habits and Antimicrobial Resistance Awareness of Dental Practitioners in Primorsko-Goranska County, Croatia. Microb Drug Resist. 2021;27(11):1482–8.
12. *Huttner A, Bielicki J, Clements MN, Frimodt-Møller N, Muller AE, Paccaud JP i sur.* Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid: properties, indications and usage. Clin Microbiol Infect. 2020;26(7):871–9.
13. *Siqueira JF Jr, Rôças IN.* Present status and future directions: Microbiology of endodontic infections. Int Endod J. 2022;55 (Suppl 3):512–30.
14. *Galler KM, Krastl G, Simon S, Van Gorp G, Meschi N, Vahedi B i sur.* European Society of Endodontology position statement: Revitalization procedures. Int Endod J. 2016;49(8): 717–23.
15. *AAE Position Statement.* AAE Guidance on the Use of Systemic Antibiotics in Endodontics. J Endod. 2017;43:1409.
16. *Ather A, Zhong S, Rosenbaum AJ, Quinonez RB, Khan AA.* Pharmacotherapy during Pregnancy: An Endodontic Perspective. J Endod. 2020;46(9):1185–94.
17. *Aliabadi T, Saberi EA, Motameni Tabatabaei A, Tahmasebi E.* Antibiotic use in endodontic treatment during pregnancy: A narrative review. Eur J Transl Myol. 2022;32(4):10813.
18. *Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H i sur.*; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. Eur Heart J. 2023;44(39):3948–4042.
19. *American Heart Association.* Infective Endocarditis. [Internet]. Dostupno na: https://www.heart.org/en/health-topics/infective-endocarditis. [Pristupljeno 20. travnja 2024.].
20. *Williams ML, Doyle MP, McNamara N, Tardo D, Mathew M, Robinson B.* Epidemiology of infective endocarditis before versus after change of international guidelines: a systematic review. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2021;15:1-17.
21. *Antibiotic prescribing.* Antibiotic Prophylaxis of Infective Endocarditis for Dental Procedures. [Internet]. Dostupno na: https://www.hse.ie/eng/services/list/2/gp/antibiotic-prescribing/conditions-and-treatments/dental/endocarditis-prophylaxis/. [Pristupljeno 10. svibnja 2024.].
22. *Fernandes KS, Glisk M, de Souza MS, Kokron CM, Gallottini M.* Association between immunologic parameters, glycemic control, and postextraction complications in patients with type 2 diabetes. J Am Dent Assoc. 2015;146(8):592-9.
23. *Schwartzberg LS.* Neutropenia: etiology and pathogenesis. Clinical Cornerstone. 2006;8(5):5–11.
24. *Kerr AR, Miller CS, Rhodus NL, Stoopler ET, Treister NS.* Little and Falace's Dental Management of the Medically Compromised Patient: Genitourinary disease. 10th ad. Riverport Lane: Elsevier; 2023, str. 21, Chronic Kidney Disease and Dialysis, 192-8.

Liječ Vjesn 2025;147:89–100
https://doi.org/10.26800/LV-147-3-4-2

Smjernice | Guidelines

Smjernice za dijagnostičku obradu tkivnih uzoraka nesitnostaničnih karcinoma pluća

Guidelines for handling tissue samples in non-small cell lung cancer diagnostics

Lovorka Batelja Vuletić[1,2]✉, Monika Ulamec[1,3], Jasmina Rajc[4], Snježana Tomić[5], Sven Seiwerth[1,2]
uime radne skupine za torakalnu patologiju Hrvatskog društva za patologiju i sudsku medicinu

[1] Zavod za patologiju, Medicinski fakultet Svučilišta u Zagrebu
[2] Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Zagreb
[3] Klinički zavod za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak", Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb
[4] Zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Klinički bolnički centar Osijek
[5] Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split

Deskriptori
NESITNOSTANIČNI KARCINOM PLUĆA – genetika, patologija; IMUNOHISTOKEMIJA; FIKSACIJA TKIVA; TUMORSKI BIOMARKERI – genetika; SMJERNICE; HRVATSKA

SAŽETAK. Karcinom pluća je jedan od tri karcinoma s najvišom incidencijom u Republici Hrvatskoj, u oba spola, a najučestaliji su nesitnostanični karcinomi pluća. Zadnje desetljeće označilo je velik iskorak u liječenju uznapredovalog karcinoma pluća, a posljedično tomu i u obradi uzoraka tkiva dobivenih u svrhu patohistološke dijagnostike i molekularne analize pacijenata s ovom dijagnozom, a koja je postala i temelj ciljane terapije. Od izuzetne je važnosti standardizacija obrade tkiva, a koja prati aktualne internacionalne preporuke. Ove smjernice namijenjene su primarno doktorima medicine, specijalistima patolozima, ali i svim drugim specijalnostima koje sudjeluju u dijagnostici, liječenju i praćenju pacijenta: specijalistima onkolozima, pulmolozima, radiolozima, kirurzima.

Descriptors
CARCINOMA, NON-SMALL-CELL LUNG – genetics, pathology; IMMUNOHISTOCHEMISTRY; TISSUE FIXATION; BIOMARKERS, TUMOR – genetics; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SUMMARY. Lung cancer is one of the three cancers with the highest incidence in the Republic of Croatia in both genders, and non-small cell lung cancers is the most common group. The last decade has marked a great step forward in the therapy and processing of tissue samples from patients with this diagnosis, it is also the basis of targeted therapy. Standardized pathological processing that follows current international recommendations is extremely important. These guidelines are primarily intended for doctors of medicine; pathologists, as well as for specialists in oncology, pulmology, radiology and surgery.

Unatoč mnogim javnozdravstvenim akcijama i naporima, incidencija karcinoma pluća kao i stope smrtnosti u Hrvatskoj i u cijelom svijetu ostaju visoke te predstavljaju velik teret za zdravstveni sustav. Nesitnostanični karcinomi pluća (NSCLC, engl. *non small cell cancer*) u toj kategoriji zauzimaju do 85%[1], a što je i razlog donošenja ovih nacionalnih smjernica. Male biopsije i resekcijski uzorci NSCLC-a koji dolaze na obradu i analizu u patohistološki laboratorij u porastu su, kao i različitost pristupa u obradi i analizi uzoraka. Osnovni cilj ovih smjernica jest poboljšanje kvalitete rada u laboratorijima, kao i standardizacija postupaka dijagnostičke obrade uzoraka NSCLC-a.

Smjernice za dijagnostičku obradu i imunohistokemijsku te molekularnu analizu prediktivnih biljega materijala uzoraka NSCLC-a u patohistološkom laboratoriju izradila je radna skupina za torakalnu patologiju Hrvatskog društva za patologiju i sudsku medicinu. Smjernice su usvojene od strane Hrvatskog društva za patologiju i sudsku medicinu na prvom zajedničkom nacionalnom kongresu s međunarodnim sudjelovanjem hrvatskih društava za patologiju i citologiju u Dubrovniku 23. – 26. studenoga 2023. Ove smjernice usvojila su i dva stručna društva: Hrvatsko društvo za torakalnu kirurgiju te Hrvatsko pulmološko društvo. Izrada ovih smjernica nije financijski potpomognuta.

Epidemiologija

Karcinom pluća, prema podatcima Hrvatskog registra za rak iz 2020. godine, zauzima drugo mjesto po učestalosti sijela karcinoma u muškaraca (16%) te treće mjesto po učestalosti sijela karcinoma u žena (10%). Incidencija raka traheje, bronha i pluća u 2020. godini iznosila je za oba spola 76,2, odnosno 47,2, za muškarce 102,6, odnosno 69,0, a za žene 51,2 odnosno 29,9 (grube stope / 100.000, odnosno korigirane stope EU / 100.000), a ukupni mortalitet karcinoma ovog sijela za oba spola 69,6, odnosno 41,8, za muškarce 97,3, odnosno 65,6, te za žene 43,3 odnosno 24,1 (grube stope/100.000, odnosno korigirane stope EU/100.000).[1]

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Lovorka Batelja-Vuletić,
Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Zagreb,
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: lovorka.batelja.vuletic@mef.hr

Primljeno 4. srpnja 2024., prihvaćeno 21. listopada 2024.

Rizični faktori, kao npr. pušenje, široko su prisutni u populaciji svih dobnih skupina, obaju spolova. Tu je i onečišćen zrak, kao i veća izloženost azbestu kroz kontakt s lokacijama bogatim azbestom u proteklom vremenskom periodu i prilikom građevinskih radova na objektima iz druge polovice 20. stoljeća.

Određivanje patohistološke dijagnoze

Patohistološka dijagnoza NSCLC-a iz biopsijskog materijala i uzoraka resekcije postavlja se sukladno aktualnoj klasifikaciji tumora toraksa Svjetske zdravstvene organizacije (WHO, engl. *World Health Organization*), prema morfološkim kriterijima.[2] U prethodnom desetogodišnjem razdoblju patohistološka dijagnoza NSCLC-a postavljala se dominantno u uznapredovalim stadijima bolesti te je rano dijagnosticiranje od presudne važnosti.

Tu ulogu ima program ranog otkrivanja karcinoma pluća koji se u Republici Hrvatskoj provodi od 2020. godine. Patolozi su karika u dijagnostičkom lancu jer analiziraju bioptirane suspektne lezije koje se definiraju prema radiološkim kriterijima, no uloga patologa, kao i patohistološka evaluacija suspektnih bioptiranih lezija, ne navodi se u tekstu nacionalnog programa prevencije raka pluća.

Dijagnostička obrada uzoraka tkiva u patohistološkom laboratoriju

U Kliničkim zavodima za patologiju i citologiju kliničkih bolničkih centara u Republici Hrvatskoj trebaju raditi patolozi s usmjerenjem k plućnoj patologiji, educirani u području plućne patologije. Također je važna i uloga laboratorijskih inženjera, a zbog osiguranja adekvatne obrade primljenih uzoraka.

Preporuke koje se odnose na obradu tkiva, morfološku analizu, imunohistokemijsku analizu za postavljanje patohistološke dijagnoze te analizu PD-L1 statusa i pojedinačnih analiza prediktivnih biomarkera, kao i odabira tumorskog tkiva za molekularno profiliranje tumora, podijeljene su na smjernice koje se odnose na preanalitičku, analitičku i postanalitičku fazu.

Smjernice za preanalitičku fazu obrade uzorka

Preanalitička faza počinje od trenutka uzorkovanja tkivnih materijala i traje do trenutka patohistološke analize materijala od strane patologa. Ova faza ima značajan utjecaj na analitičku fazu i u konačnici na postanalitičku fazu.[3] Postupci s materijalom u preanalitičkoj fazi imaju utjecaj na očuvanje morfologije, rezultat imunohistokemijskih analiza te kvalitetu i rezultat molekularnih analiza.

Preanalitika se minimalno mijenjala zadnjih desetak godina. Područje plućne patologije je specifično jer se, izuzev kirurškog materijala, raspolaže vrlo malim, možda i najmanjim tkivnim uzorcima u patologiji, a istovremeno je opseg analiza izuzetno velik. Upravo zbog toga bioptički uzorci tkiva uvijek se zasebno uklapaju u parafinske blokove. U plućnoj patologiji analizira se biološki materijal dobiven bronhoskopskom biopsijom, perkutanom transtorakalnom biopsijom, otvorenom biopsijom pluća, torakocentezom, parcijalnom ili potpunom lobektomijom te pulmektomijom.

Vrijeme nakon odvajanja tkiva iz vaskularne mreže (uzimanja uzorka) do trenutka fiksacije jest vrijeme hladne ishemije.[3,4] Produženje vremena hladne ishemije može rezultirati kvantitativnim i kvalitativnim promjenama (degradacijom) nukleinskih kiselina, osobito RNA. Do enzimske degradacije RNA dolazi i u slučaju produženog vremena fiksacije.[5–7]

Kao i kod ostaloga biološkog materijala, preanalitička faza u zavodima za patologiju započinje u trenutku prijma materijala, kada je potrebno provjeriti usuglašenost podataka na uputnici koja prati biološki materijal i podatke na ambalaži u kojoj je biološki materijal primljen. Primljeni materijal treba dobiti svoju oznaku (crtični kod, engl. *bar code*) koji ga prati tijekom cijele obrade materijala od prijma do ulaganja u arhivu nakon završene patohistološke analize (visoka razina dokaza, kvaliteta dokaza: umjerena, preporuka: snažna).[4,8]

Fiksacija u formalinu kritičan je korak u očuvanju DNA i RNA. Optimalno vrijeme fiksacije tkiva u neutralno „puferiranom“ formalinu jest 6 – 12 sati za male bioptičke uzorke (bronhoskopija i iglena biopsija) i 24 – 48 sati za operativne resekcijske uzorke (visoka razina dokaza, kvaliteta dokaza: umjerena, preporuka: snažna).[6–8]

Kraće vrijeme fiksacije rezultira nekompletnom fiksacijom te dolazi do enzimske degradacije i puno teže ekstrakcije DNA i RNA.[7] Nepotpuna fiksacija rezultira i poremećajem morfologije, što otežava patohistološku analizu.

Nakon preporučenog vremena fiksacije pristupa se preuzimanju biološkog materijala koji se odnosi na pregled i odabir dijela primljenog materijala koji se uklapa u parafinske blokove ili se primljeni materijal, ako se radi o bioptičkim uzorcima, uklapa u parafinske blokove u cijelosti. Prilikom preuzimanja biološkog materijala obavlja se i makroskopski pregled primljenog materijala. Makroskopski pregled materijala (prilog br. 1) dobivenog nekom od bioptičkih tehnika obuhvaća određivanje broja primljenih uzoraka, pojedinačno mjerenje najvećeg promjera svakog primljenog uzorka i konačno stavljanje svakog uzorka zasebno u plastičnu kasetu iz koje će biti uklopljen u pojedinačni parafinski blok.[4,5] Makroskopski pregled operativnog materijala dobivenog parcijalnom resekcijom

plućnog režnja obuhvaća mjerenje materijala u tri dimenzije, određivanje cjelovitosti uzorka, identificiranje resekcijskih rubova te udaljenost promjene/tumora u odnosu na resekcijske rubove plućnog parenhima, markiranje dijela visceralne pleure koja je u najbližem odnosu s promjenom, mjerenje tvorbe/tumora u tri dimenzije, određivanje postotka nekroze tumora, uzimanje po jednog reza na 1 cm veličine tumora ili u serijskim rezovima preuzimanje cijelog tumora ako je tumor promjera do 3 cm. Preostali plućni parenhim reže se na rezove debljine do 0,5 cm, kako bi se mogli identificirati satelitski tumorski čvorovi, drugi tumori – ako se radi o multifokalnom neoplastičnom procesu – ili bilo koja druga patološka promjena preostaloga plućnog parenhima.[4,5,9] Makroskopski pregled operativnog materijala cijeloga plućnog režnja, uz gore navedeno, obuhvaća i odnos tumora prema bronhalnom i vaskularnom resekcijskom rubu i njihovo uklapanje u parafinske blokove. Uz limfne čvorove koji se primaju odvojeno i koji trebaju biti označeni prema nodularnim regijama, potrebno je izolirati i vidljive peribronhalne i intrapulmonalne limfne čvorove te ih uklopiti u parafinske blokove. Bronhalni limfni čvorovi uklapaju se u cijelosti, obje polovice prerezane kroz dulji promjer, odnosno serijskim rezovima u cijelosti ako se makroskopski ne vidi zahvaćenost limfnog čvora tumorom. Ako se makroskopski uočava zahvaćenost limfnog čvora tumorom uzima se onaj rez gdje je promjer tumora najveći, odnosno gdje se vidi odnos tumora i čahure limfnog čvora.[9] Artificijelne promjene mogu biti rezultat uzimanja biološkog materijala ili pak nastale u laboratoriju, trebaju se nastojati svesti na minimum, a ako su prisutne potrebno ih je prepoznati.

Preuzeti uzorci materijala dalje se procesuiraju rutinskom metodom prilikom koje se istiskuje formalin iz tkiva te se materijal uklapa u parafinske blokove. Rezovi tkiva uklopljenog u parafin trebaju biti debljine 3 – 5 mikrona, na standardno bojenim hemalaun-eozin (HE) preparatima trebaju biti tri reza jednog uzorka, a za imunohistokemijske analize, kao i za molekularne analize, preporučuje se učiniti unaprijed neobojene rezove (visoka razina dokaza, kvaliteta dokaza: umjerena, preporuka: snažna).[8,9] Učestalost ponovnog rezanja blokova treba svesti na najmanju moguću mjeru kako bi se štedio materijal. Rezanje obavljaju educirani, iskusni laboratorijski tehničari, koristeći mikrotome opremljene slapovima kako bi se iskoristio sav primljeni materijal.[9] Neobojeni rezovi mogu se čuvati maksimalno do dva mjeseca, u tami, na temperaturi od 2°C (visoka razina dokaza, kvaliteta dokaza: umjerena, preporuka: umjerena).[8,9]

Ove smjernice nisu namijenjene obradi i analizi citoloških uzoraka, no valja spomenuti kako se prvenstveno preporučuje citološki materijal uklopiti u stanični blok (citoblok) te ga dalje procesuirati jednako kao biopsijski uzorak tkiva (visoka razina dokaza, kvaliteta dokaza: umjerena, preporuka: umjerena).[8,9] Unatoč tomu, u mnogim ustanovama još uvijek se koriste citološki razmazi koji iznimno mogu biti od koristi u dobivanju nalaza.

Prilog br. 1: Preanalitika – dio koji se odnosi na rad doktora medicine, specijalista patologa

1.1. Postupanje s bioptičkim uzorcima:
- odrediti broj uzoraka i maksimalni promjer pojedinog uzorka,
- svi uzorci se puštaju u obradu,
- materijal podijeliti u više plastičnih košića odnosno parafinskih blokova (idealno svaki uzorak u zaseban blok),
- iglene biopsije odmah nakon uzimanja materijala fiksirati u plastičnim košaricama.

1.2. Postupanje s operativnim uzorcima:
- izmjeriti i zabilježiti veličinu uzorka u tri dimenzije,
- prilikom prijma uzorak razrezati na rezove debljine najmanje 1 cm, kako bi se adekvatno fiksirao,
- identificirati resekcijske rubove (bronh/krvne žile), označiti ih i uklopiti u parafinske blokove,
- markacija tkivnom bojom pojedinih segmenata primljenog materijala (pleura / parenhimski rub / medijastinalne strukture),
- izmjeriti i zabilježiti veličinu tumora u tri dimenzije te opisati odnos tumora prema glavnom bronhu, resekcijskim rubovima i pleuri,
- ako se pri pregledu materijala utvrde drugi čvorovi, opisati i označiti i njih, izmjeriti, odrediti njihov odnos prema prvom opisanom tumorskom čvoru, resekcijskim rubovima te uzeti uzorke za analizu,
- uzeti minimalno jedan nasumični uzorak ostalog tkiva pluća nezahvaćenog tumorom,
- tumore promjera ≤30 mm preuzeti serijskim rezovima u cijelosti, za tumore promjera ≥30 mm uzeti najmanje 1 uzorak / 1 cm promjera tumora,
- resektat pluća opsežno razrezati i identificirati eventualne satelitske tumorske čvorove, simultani drugi tumor i peribronhalne i intrapulmonalne limfne čvorove,
- limfne čvorove pregledati u cijelosti ako metastaza nije makroskopski vidljiva, a kod vidljive metastaze preuzeti jedan reprezentativni prerez tumorom zahvaćenoga limfnog čvora.

Smjernice za analitičku fazu

Pacijenti s radnom dijagnozom karcinoma pluća, temeljem kliničke slike i radiološke obrade, zahtijevaju patohistološku dijagnozu. Svaki postupak dijagnostičke biopsije/uzorkovanja tkiva koji se provodi treba imati za cilj maksimiziranje količine dobivenog tkiva.[9] Ciljevi uzorkovanja tkiva uključuju postavljanje patohistološke dijagnoze sukladno aktualnoj klasifikaciji WHO-a na preparatima bojenim HE, a prema potrebi i imunohistokemijsku analizu (IHC) te molekularno testiranje.[2] Stoga je kvantiteta i kvaliteta tkivnog uzorka u postavljanju dijagnoze NSCLC-a i potrebnih analiza od izuzetne važnosti.

Patohistološke dijagnoze se postavljaju prema aktualnoj klasifikaciji torakalnih tumora WHO-a iz 2021. godine (tablica 1).[2] Klasifikacija temelji patohistološku dijagnozu na morfologiji i prema potrebi na ograničenoj upotrebi imunohistokemije kako bi se očuvalo tumorsko tkivo za molekularne analize (visoka razina dokaza, kvaliteta dokaza: visoka, preporuka: visoka).[2,8,9]

Sedamdeset posto karcinoma pluća dijagnosticira se u uznapredovalom stadiju te se patohistološka dijagnoza primarno postavlja na bioptičkom uzorku ili citološkom materijalu uklopljenom u citoblok koji se obrađuje i klasificira jednako kao i tkivni uzorci.[10] U malim tkivnim uzorcima dijagnoze NSCLC-a koje su moguće jesu: NSCLC: karcinom pločastog epitela, NSCLC: adenokarcinom, NSCLC: prvenstveno adenokarcinom, NSCLC: prvenstveno karcinom pločastog epitela. Dijagnoza nesitnostanični karcinom pluća: karcinom pločaste diferencijacije postavlja se ako su prisutni morfološki elementi pločaste diferencijacije (orožnjavanje, vidljivi intercelularni mostići, prisutna komponenta *in situ*). Dijagnoza NSCLC: adenokarcinom postavlja se ako je prisutna morfologija adenokarcinoma (acinarne, papilarne ili kribriformne formacije). Dijagnoza NSCLC: prvenstveno adenokarcinom ili prvenstveno karcinom pločaste diferencijacije postavlja se ako na temelju morfologije nije moguće postaviti precizniju dijagnozu od nesitnostaničnog karcinoma pluća, ali se koristi i imunohistokemijska analiza. Pozitivni imunohistokemijski markeri karakteristični za adenokarcinom pluća (TTF1, Napsin-A) rezultiraju dijagnozom NSCLC, prvenstveno adenokarcinom, a pozitivni markeri karakteristični za pločastu diferencijaciju (p40, CK5/6, p 63) dijagnozom NSCLC, prvenstveno karcinom pločaste diferencijacije. Dijagnoza NSCLC-NOS koristi se kada preciznija dijagnoza nije moguća i treba se koristiti uz ograničenija, maksimalno u do 10% uzoraka godišnje. U tom slučaju potreban je barem jedan pozitivan imunohistokemijski epitelni marker (CK AE1/AE3, Oscar). Imunohistokemijska analiza neuroendokrinih markera provodi se samo ako morfologija upućuje na neuroendokrinu neoplazmu (visoka razina dokaza, kvaliteta dokaza: visoka, preporuka: visoka).[2,9] Dijagnoze adenokarcinoma *in situ* (AIS), minimalno invazivnog adenokarcinoma (MIA), velikostaničnog karcinoma ili bilo kojega miješanog karcinoma (adenoskvamoznog karcinoma, miješanog karcinoma s komponentama adenokarcinoma i neuroendokrinog karcinoma, kao i miješanog karcinoma s komponentom karcinoma pločaste diferencijacije i neuroendokrinog karcinoma) te sarkomatoidnog/pleomorfnog karcinoma moguće je postaviti samo na operativnom materijalu (visoka razina dokaza, kvaliteta dokaza: umjerena, preporuka: visoka).[2,9,12]

U malim bioptičkim uzorcima može se postaviti i sumnja na karcinom pluća tipa žlijezde slinovnice, a definitivna dijagnoza se postavlja na operativnom materijalu te se na operativnom materijalu izvodi i gradiranje. Adenokarcinom se klasificira od 2015. godine na invazivni nemucinozni adenokarcinom i invazivni mucinozni adenokarcinom (IMA), koloidni karcinom, fetalni adenokarcinom te enterički adenokarcinom. Invazivni mucinozni adenokarcinom češće pokazuju mutacije KRAS (62 – 76%, obično G12D i G12V), zatim NRG1 fuzije te ERBB2 alteracije, a rjeđe mutacije EGFR i TP53 u odnosu na invazivne nemucinozne adenokarcinome.[12,13]

Prema aktualnoj klasifikaciji prepoznaje se pripadajuća premaligna lezija: atipična adenomatoidna hiperplazija (AAH): prema definiciji; žarište atipičnih pneumocita bez prisutne invazije, promjera do 0,5 cm te adenokarcinom *in situ*: žarište atipičnih pneumocita promjera 0,5 – 3 cm, bez prisutne stromalne i limfovaskularne invazije. Pojam mikroinvazivni adenokarcinom znači: adenokarcinom s invazivnom komponentom promjera do 0,5 cm.[2]

Dijagnoza koloidnog karcinoma postavlja se temeljem morfologije, a dijagnoza fetalnog i enteričkog karcinoma postavlja se temeljem morfologije i specifičnoga imunohistokemijskog profila. Subtipovi karcinoma pločaste diferencijacije jesu bazaloidni karcinom te „*lymphoepithelial like*“ karcinom koji se dijeli na Epstein-Barrin virus (EBV) pozitivan i EBV negativan (visoka razina dokaza, kvaliteta dokaza: umjerena, preporuka: visoka).[2,9,12]

Karcinom pločaste diferencijacije ne gradira se, adenokarcinomi se gradiraju: gradus I: dobro diferencirani adenokarcinomi građeni su od lepidičke komponente ili su u kombinaciji s <20% načina rasta visokog gradusa; gradus II: umjereno diferencirani adenokarcinomi pokazuju acinarni ili papilarni rast ili su u kombinaciji <20% načina rasta visokog gradusa; gradus III: slabo diferencirani adenokarcinom, građen je od 20% ili >20% komponente visokog gradusa koji predstavljaju mikropapilarni, solidni i kribriformni način rasta.[15] Gradiranje adenokarcinoma moguće je

Tablica 1. Popis patohistoloških dijagnoza nesitnostaničnih karcinoma pluća i pripadajućih premalignih lezija s ICD-O, sukladno klasifikaciji torakalnih tumora WHO-a iz 2021. godine
Table 1. List of histopathological diagnoses of NSCLC and associated premalignant lesions with ICD-O, in accordance with the WHO classification of thoracic tumors 2021.

Prekursorna žljezdana lezija. Atipična adenomatozna hiperplazija 8250/0 / Precursor glandular lesions. Atypical adenomatous hyperplasia 8250/0
Adenokarcinom in situ. Adenokarcinom in situ, nemucinozni 8250/2 / Adenocarcinoma in situ. Adenocarcinoma in situ, nonmucinous 8250/2
Adenokarcinom in situ, mucinozni 8253/2 / Adenocarcinoma in situ, mucinous 8253/2
Adenokarcinom. Minimalno invazivan adenokarcinom. Minimalno invazivan adenokarcinom, nenmucinozni 8256/3 / Adenocarcinomas. Minimally invasive adenocarcinoma. Minimally invasive adenocarcinoma, nonmucinous 8256/3
Minimalno invazivan adenokarcinom, nemucinozni 8257/3 / Minimally invasive adenocarcinoma, mucinous 8257/3
Invazivni nemucinozni adenokarcinom. Lepidički adenokarcinom 8250/3 / Invasive nonmucinous adenocarcinoma. Lepidic adenocarcinoma 8250/3
Acinarni adenokarcinom 8551/3 / Acinar adenocarcinoma 8551/3
Papilarni adenokarcinom 8260/3 / Papillary adenocarcinoma 8260/3
Mikropapilarni adenokarcinom 8265/3 / Micropapillary adenocarcinoma 8265/3
Solidni adenokarcinom 8230/3 / Solid adenocarcinoma 8230/3
Invazivni mucinozni adenokarcinom 8253/3 / Invasive mucinous adenocarcinoma 8253/3
Miješani invazivni mucinozni i nemucinozni adenokarcinom 8254/3 / Mixed invasive mucinous and nonmucinous adenocarcinoma 8254/3
Koloidni adenokarcinom 8480/3 / Colloid adenocarcinoma 8480/3
Fetalni adenokarcinom 8333/3 / Fetal adenocarcinoma 8333/3
Adenokarcinom, enterični tip 8144/3 / Adenocarcinoma, enteric type 8144/3
Adenokarcinom, NOS 8140/3 / Adenocarcinoma, NOS 8140/3
Prekursorne lezije pločastog epitela. Karcinom *in situ* pločastog epitela 8070/2 / Squamous precursor lesions Squamous cell carcinoma in situ 8070/2
Blaga displazija pločastog epitela 8077/0 / Mild squamous dysplasia 8077/0
Umjerena displazija pločastog epitela 8077/2 / Moderate squamous dysplasia 8077/2
Jaka displazija pločastog epitela 8077/2 / Severe squamous dysplasia 8077/2
Karcinom pločastog epitela. Karcinom pločastog epitela, NOS 8070/3 / Squamous cell carcinomas. Squamous cell carcinoma, NOS 8070/3
Karcinom pločastog epitela, keratinizirajući 8071/3 / Squamous cell carcinoma, keratinizing 8071/3
Karcinom pločastog epitela, nekeratinizirajući 8072/3 / Squamous cell carcinoma, nonkeratinizing 8072/3
Bazaloidni karcinom pločastog epitela 8083/3 / Basaloid squamous cell carcinoma 8083/3
Limfoepitelni karcinom 8082/3 / Lymphoepithelial carcinoma 8082/3
Karcinom velikih stanica 8012/3 / Large cell carcinomas. Large cell carcinoma 8012/3
Adenoskvamozni karcinom 8560/3 / Adenosquamous carcinoma 8560/3
Sarkomatoidni karcinom. Pleomorfni karcinom 8022/3 / Sarcomatoid carcinomas. Pleomorphic carcinoma 8022/3
Karcinom orijaških stanica 8031/3 / Giant cell carcinoma 8031/3
Karcinom vretenastih stanica 8032/3 / Spindle cell carcinoma 8032/3
Plućni blastom 8972/3 / Pulmonary blastoma 8972/3
Karcinosarkom 8980/3 / Carcinosarcoma 8980/3
Drugi epitelni tumori, NUT karcinom 8023/3 / Other epithelial tumors, NUT carcinoma 8023/3
Torakalni SMARCA4-deficijentni nediferencirani tumori 8044/3 / Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumors 8044/3
Tumori tipa žlijezda slinovnica / Salivary gland-type tumors
Pleomorfni adenom 8940/0 / Pleomorphic adenoma 8940/0
Adenoid cistični karcinom 8200/3 / Adenoid cystic carcinoma 8200/3
Epitelno-mioepitelni karcinom 8562/3 / Epithelial-myoepithelial carcinoma 8562/3
Mukoepidermoidni karcinom 8430/3 / Mucoepidermoid carcinoma 8430/3
Hijalinizirajući svijetlostanični karcinom 8310/3 / Hyalinizing clear cell carcinomaa 8310/3
Mioepitelioma 8982/0 / Myoepithelioma 8982/0
Mioepitelni karcinom 8982/3 / Myoepithelial carcinoma 8982/3

samo na operativnom resekcijskom materijalu (visoka razina dokaza, kvaliteta dokaza: visoka, preporuka: visoka).[2,8]

Ako se temeljem morfologije ne može odrediti radi li se o adenokarcinomu ili karcinomu pločaste diferencijacije, kako bi se sačuvalo tkivo za potrebne molekularne analize, preporučuje se ograničeno korištenje imunohistokemijskih markera, u prvom koraku samo analiza p40 i TTF1 koja će riješiti većinu dilema (visoka razina dokaza, kvaliteta dokaza: visoka, preporuka: visoka).[2,9]

STAS označava širenje tumora kroz zračne prostore, udaljeno minimalno 0,5 cm od glavne tumorske mase, s prisutnošću u minimalno tri ili pet alveolarnih prostora. STAS pokazuje solidni ili mikropapilarni rast ili su prisutne pojedinačne tumorske stanice. STAS se veže uz lošiji klinički ishod i nužno ga je uočiti i navesti u patohistološkom nalazu, osobito kod atipičnih lobektomija.[14]

Važno je i analizirati odnos tumorske mase prema visceralnoj pleuri te prema resekcijskim rubovima: bronhalnom i vaskularnom, odnosno prema parenhimskom rubu kod atipičnih resekcija.

Potrebno je zabilježiti i citološke osobitosti tumorskih stanica (visoka razina dokaza, kvaliteta dokaza: visoka, preporuka: visoka).[2,8]

Trenutno u internacionalnim smjernicama NCCN-a (engl. *National Comprehensive Cancer Network*), verzija 9.2024., stoji preporuka bronhoskopičarima i interventnim radiolozima u smjeru nastojanja dobivanja dovoljno tkiva za histološku analizu, analizu prediktivnih biomarkera i molekularne analize, jer je u sadašnjem uhodanom sustavu obrade i analize optimalan materijal za molekularne analize tkivo fiksirano u formalinu te uklopljeno u parafinski blok (FFPE). FDA nije još odobrio analizu sekvenciranjem nove generacije (NGS-om, engl. *next generation sequencing*) materijala citoblokova. Surogat-uzorak je periferna krv i cf/ct DNA (od engl. *cell free/circulating tumor DNA*), koji se može koristiti u kombinaciji s tkivnim uzorcima, ali treba misliti na tehničke prepreke (dostupnost metodologije i iskustva u testiranju takvih uzoraka) i ograničenja ove vrste biološkog materijala. Aktualne smjernice kao optimum navode NGS (od engl. *next generation sequencing*) esej s panelom većim od 50 gena, ali se i pojedinačne analize prediktivnih biomarkera ili eseji NGS-a s ograničenim panelom gena smatraju prihvatljivim. I metode RT-PCR-a (od engl. *real time polymerase chain reaction*) i FISH-a (od engl. *fluorescent in situ hybridization*) imaju svoju vrijednost i mjesto u molekularnom profiliranju NSCLC-a (visoka razina dokaza, najmanje 2a, kvaliteta dokaza: visoka, preporuka: visoka).[8,15]

NCCN verzija 9.2024. navodi kao potrebnu analizu NSCLC adenokarcinoma, velikostaničnog karcinoma i NOS: mutacije *EGFR* 18-21, preraspodjelu (od engl. *rearrangement*) gena *ALK i ROS 1* te *RET, KRAS* točkastu mutaciju G12C, *MET* egzon 14, preskakanje varijante (od engl. *skipping*), *ERBB"/HER2* mutaciju gena, *NTRK1/2/3* fuziju gena, mutacije *BRAFV600E*. Ove smjernice navode i potrebu za analizom statusa PD-L1 imunohistokemijskom metodom.[15,16]

Preporučeno molekularno profiliranje nesitnostaničnih karcinoma pločaste diferencijacije, osim analize PDL1 statusa u mlađih pacijenata te nepušača kao i „lakih" pušača, obuhvaća isti panel kao i adenokarcinom pluća, osobito mutacije *EGFR* i *MET* te *ALK* i *ROS* 1 preraspodjelu (visoka razina dokaza, najmanje 2a, kvaliteta dokaza: visoka, preporuka: visoka).[8,15,16]

ESMO smjernice za uznapredovale NSCLC[17,18] preklapaju se sa smjernicama NCCN, a za rane stadije smjernice ESMO naglašavaju obveznu potrebu analize statusa *EGFR*, ali statusa *ALK* proizvoljno.[17,18] Prilikom analize primljenoga biološkog materijala uloga patologa jest da odredi koji je pojedinačni uzorak tumorskog tkiva prikladan za koju analizu.

PD-L1

Inhibitori imunološke kontrolne točke (ICI), inhibitori proteina-1/liganda-1 programirane stanične smrti (PD-1/PD-L1) i u manjoj mjeri blokatori citotoksičnog proteina 4 (CTLA-4) povezani s T-limfocitima, dokazano su učinkovita strategija u liječenju raka pluća, NSCLC-a i karcinoma malih stanica pluća (SCLC). Trenutačno, podatci iz randomiziranih kliničkih ispitivanja podupiru ih kao standardni tretman za pacijente s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC-om, bilo u monoterapiji ili u kombinaciji s kemoterapijom.[19]

Testiranje PD-L1 temelji se na imunohistokemijskoj analizi, trenutno jedinom validiranom prediktivnom testu. Smjernice za određivanje biomarkera PD-L1 preporučuju uobičajene predanalitičke uvjete imunohistokemijskog testiranja.[20]

Ekspresija PD-L1 procjenjuje se određivanjem postotka tumorskih stanica s djelomičnim ili cjelovitim obojenjem membrane odnosno membrane i citoplazme, ovisno o korištenom protutijelu, bilo kojeg intenziteta. Potrebno je analizirati cijeli rez tumora na velikom povećanju mikroskopa. Postotak pozitivnih stanica zaokružuje se na desetice i izražava kao apsolutan broj. Kao pozitivna kontrola koristi se tkivo tonzile ili posteljice. Klonovi koji se koriste za analizu PD-L1 statusa za karcinome pluća su klon 22C3 (Dako) i SP263 tvrtke MedImmune®/Ventana (visoka razina dokaza, kvaliteta dokaza: umjerena, preporuka: visoka).[8,20]

Nije neuobičajeno da jedini dostupni materijal potječe iz citoloških uzoraka. U tim slučajevima, budući da je upotreba imunohistokemijskog kompleta PD-L1 validirana za tkivne uzorke fiksirane u formalinu i uklopljene u parafin (FFPE), a ne za citološke uzorke, moguće je koristiti citološki materijal obrađen u skladu s predanalitičkim smjernicama za tkiva, odnosno na citološkom materijalu uklopljenom u cito-blokove.

Najvažniji kriterij adekvatnosti uzorka tumorskog tkiva za analizu PD-L1 jest brojnost tumorskih stanica invazivne komponente, a minimalni broj tumorskih stanica je 100. Na adekvatnost uzorka za analizu statusa PD-L1 utječe i predanalitičko postupanje s tkivom. Ekspresija proteina PD-L1 često je tumorski heterogena te vremenski dinamična i mijenja se pod utjecajem prethodnih terapija.[20]

Molekularne analize (visoka razina dokaza, kvaliteta dokaza: umjerena, preporuka: visoka)

Ako je dostupno nekoliko blokova tkiva, patolog za dodatne analize odabire parafinske blokove s tumorskim tkivom, a s najmanjom količinom nekroze, krvi, sluzi ili upalnog infiltrata. Osim kvalitete treba se odabrati i kvantitativno optimalan parafinski blok za molekularno profiliranje; odnos tumorskih stanica prema

netumorskim stanicama također je od ključne važnosti; najmanje 20 – 30% tumorskih stanica treba biti prisutno u materijalu testiranom na genetske promjene kako bi se lažno negativni rezultati smanjili na minimum.[16,20] Patolog može celularnost u uzorku povećati smanjujući ukupnu površinu uzorka, tako da označi dio tkiva na HE preparatu, a prema kojem će se parafinski blok izrezati i uzeti označeni dio tkiva za molekularno profiliranje. Generalno se molekularno testiranje izbjegava na materijalu starijem od tri godine te na dekalciniranim uzorcima. Isti bi patolog trebao, ako je moguće, pregledati sav dostupni tumorski materijal od istog pacijenta, uključujući tkivne i citološke blokove kako bi odabrao najprikladniji materijal za pojedinu analizu.[16] Korištenje molekularnih metoda sastavni je dio suvremene obrade tkivnih uzoraka, a nalazi molekularnih analiza trebaju se implementirati u jedinstven patohistološki nalaz. U Republici Hrvatskoj, u zavodima za patologiju i citologiju kliničkih bolničkih centara, provode se refleksna i automatska molekularna testiranja.

Molekularne analize u Republici Hrvatskoj pratile su aktualne smjernice NCCN-a i grupe ESMO do 2020. godine[15,21], a tijekom 2023. u potpunosti je integrirano multigensko testiranje temeljeno na RT-PCR metodi za neoplazme različitih sijela, uključujući i pluća. Do uvođenja metode sekvenciranja nove generacije (NGS) ciljanih panela molekularna analiza je obuhvaćala testiranje mutacija gena EGFR u egzonima 18-21, izražaj i/ili preraspodjelu gena ALK, ROS1 i ekspresiju PDL1 za sve dijagnosticirane adenokarcinome pluća, velikostanične neuroendokrine karcinome te nesitnostanične karcinome – NOS, a na zahtjev onkologa ili pulmologa i nesitnostaničnih karcinoma pločaste diferencijacije, neovisno o stadiju bolesti, kliničkom statusu pacijenta i njegovoj dobi, uz napomenu da su postojale razlike u postotku testiranih uzoraka ovisno o centru i pojedinom markeru. Implementacija molekularnih metoda započela je u Republici Hrvatskoj 2015. godine testiranjem mutacija gena *EGFR* u egzonima 18-21 metodom PCR-a u realnom vremenu (RT-PCR) ili qPCR (od engl. *quantitative PCR*). Od 2016. godine provodi se analiza *ALK* statusa koristeći imunohistokemijsko bojenje[21]; od 2018. godine analizira se i ROS 1 status u dva koraka. Prvi korak je imunohistokemija, a nalaz difuznog pozitiviteta bilo kojeg intenziteta zahtijeva analizu u drugom koraku. Prve dvije godine drugi korak je bila metoda fluorescentne hibridizacije *in situ* (FISH), a zadnjih nekoliko godina metoda RT-PCR.

Integriranje analize platformom NGS u svakodnevnoj praksi započelo je u studenom 2023. godine u Zavodu za patologiju i citologiju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb u suradnji sa Zavodom za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, a plan je da se ista platforma analize uvede u svakodnevnu praksu svih zavoda za patologiju svih kliničkih bolničkih centara u Republici Hrvatskoj (KBC Osijek, KBC Split, KBC Sestre milosrdnice te KBC Rijeka) u sljedećih šest mjeseci.

Molekularne analize panela gena koji su usko vezani uz postojeću ciljanu terapiju trebaju se izvoditi koristeći onu metodu koja je optimalna za uzorak biološkog materijala kojim raspolažemo te u skladu s kliničkim osobitostima pojedinog pacijenta kao što su stadij bolesti, klinički performans pacijenta i komorbiditeti.[22]

Uzorci za analizu metodom NGS-a jesu svi tkivni uzorci s udjelom tumorskih stanica 20% ili više te količinom stanica koju definira korišteni panel. Adekvatni uzorci za metodu RT PCR jesu tkivni uzorci i citoblokovi s tumorskom celularnošću 10%. Primarno je uzorak tekućinske biopsije pacijenata s NSCLC-om periferna krv, ali moguće je analizirati pleuralni izljev, slinu i cerebrospinalni likvor iz kojih se testiraju cirkulirajuće tumorske stanice (CTC), cirkulirajuća slobodna DNA (cfDNA), cirkulirajuća tumorska DNA (ctDNA), cirkulirajuće ekstracelularne vezikule, trombocitna RNA i cirkulirajuća tumorska RNA (ctRNA). Prvenstvena uloga tekućinske biopsije jest detekcija sekundarne mutacije gena T 790M.[24–25]

Sukladno konsenzusu radne skupine za patologiju toraksa te Hrvatskog društva za patologiju i sudsku medicinu, a sukladno smjernicama NCCN 9.2024, od 2024. godine u Republici Hrvatskoj preporučljivo je testiranje metodom sekvencioniranja nove generacije slijedećih biomarkera u svim adekvatnim tkivnim uzorcima (uvjeti adekvatnosti navedeni u gornjem tekstu) s patološkim dijagnozama: NSCLC adenokarcinom, NSCLC prvenstveno adenokarcinom – u bioptičkom uzorku, NSCLC – NOS, miješanih karcinoma s komponentom adenokarcinoma te dijagnozom velikostaničnog neuroendokrinog karcinoma: delecije, eksercije i mutacije *EGFR* egzona 18-21, preraspodjela *ALK*, preraspodjela *ROS1*, mutacija *BRAF*, fuzija *NTRK*, *MET* egzon 14 preskakanje, preraspodjela *RET* i mutacija *KRAS G 12C*.[15,22]

EGFR (engl. *epidermal growth factor receptor*): aktivirajuća mutacija prisutna je u 10 – 16% europske populacije pacijenata s plućnim adenokarcinomom, i to u nepušača. Dominantno se radi o mutaciji na egzonu 19 (između kodona 746-759) ili L858R mutaciji egzona 21. Analizom je potrebno obuhvatiti dio egzona 18-21. Za analizu mutacija *EGFR,* metodom RT-PCR, može se koristiti i tkivni i citološki blok adekvatne celularnosti.[26]

Genski rearanžman *ALK* (engl. *anaplastic lymphoma kinase*) prisutan je u 1 – 4% europskih pacijenata s dijagnozom adenokarcinoma pluća; rezultat je *EML4* koji stalno podržava *ALK* kinaznu aktivnost, a time i tumorski rast. Karakteristično je prisutan u mlađoj

dobi, u žena i nepušača, a veže se uz brz razvoj metastaza u jetru, serozne ovojnice i mozak te tromboembolijske incidente.[19,26]

Osim metodom NGS-om ili RNA-esejima prihvaćena je i analiza imunohistokemijom, protutijelo *Ventana ALK D5F3 CDx Assay*, Tuscon, Arizona, SAD, a tkivo za pozitivnu i negativnu kontrolu jest tkivo crvuljka. Pozitivan imunohistokemijski nalaz jest prisutno difuzno tamnosmeđe intenzivno, sitnozrnato obojenje u citoplazmi tumorskih stanica.[19,26]

Gen ROS1 nalazi se na kratkom kraku kromosoma 6 (6q22) i uključen je u obitelj receptora inzulinske tirozin kinaze. Fiziološka uloga gena *ROS1* još uvijek je nejasna, poznato je da ima homologiju s protein kinazom anaplastičnog limfoma (*ALK*) veću od 80% u ATP veznom mjestu i domenama kinaze. Aktivirajuća genska preraspodjela prisutna je u oko 1% europskih pacijenata s dijagnozom adenokarcinoma, često mlađe dobi i nepušača, i to onih sa solidnim načinom rasta te stanicama tipa prstena pečatnjaka, a koje vode u onkogenu transformaciju stanice. Kao i kod *ALK* preraspodjele, i ova preraspodjela karakterizirana je trombotičkim događajima te brzim razvojem moždanih metastaza.[26] Preporučuje se testiranje u prvom koraku imunohistokemijom, koristi se monoklonsko protutijelo D4D6, *Cell Signalling Technology* ili *SP384 Ventana*. Kao kontrolno tkivo može se koristiti pozitivno tumorsko tkivo, stanična kultura ili pozitivni peritumorski pneumociti. U slučaju pozitiviteta bilo kojeg intenziteta tumorskih stanica potrebna je potvrda ili metodom FISH ili RT PCR-om.[26] Može se testirati i u jednom koraku RT-PCR-om ili NGS-om.

Genske promjene *EGFR, ALK* i *ROS-1* međusobno su isključujuće u ranim stadijima adenokarcinoma pluća.

BRAF (engl. *B-Raf proto-oncogene*) prisutan je u oko 2% plućnih adenokarcinoma, osobito u onih papilarnog rasta. Najčešća mutacija je *BRAF V600E*, češća je u žena i nosi veću agresivnost biološkog ponašanja. Metoda analize je NGS ciljanoga multigenskog panela za NSCLC, uključujući najmanje egzon 11-15 ovoga gena.[15,26]

NTRK (engl. *neurotrophic tyrosine receptor kinase*): fuzija ovih receptora prisutna je i u NSCLC-u u postotku 1%, i to najčešće NTRK1.[15,26] Strategija analize je NGS ciljanoga multigenskog panela za NSCLC, a pozitivan nalaz na nivou RNA potvrđuje se drugim korakom – reakcijom imunohistokemije, pri čemu je kontrolno tkivo tkivo mozga ili tkivo crvuljka.[15,26]

RET (engl. *gene rearranged during transfection*) fuzija prisutna je u 1 – 2% NSCLC-a; morfološki psamomska tjelešca sugeriraju RET fuziju.[27] I ova mutacija dominantno se nalazi u nepušača. Optimalna detekcija RET fuzije jest metodom NGS ciljanoga multigenskog panela, ali je moguće koristiti i PCR jer je rezultate metodom FISH često teško interpretirati.[27,28]

Mutacije *KRAS* identificiraju se u oko 25% pacijenata s NSCLC-om. Nalaze se u svim histološkim podtipovima adenokarcinoma, ali i u 5% karcinoma pločaste diferencijacije. Mutacije su obično locirane na kodonima 12 (u 80% slučajeva), 13 i 61. Mutacije *KRAS G12C* i *KRAS G12V* karakteristične su za pušače, a mutacija *KRAS G12D* za nepušače i one imaju različite signalne puteve. Više od 50% nesitnostaničnih karcinoma pluća s KRAS mutacijom ima i neku drugu mutaciju, u 40% mutaciju *TP53*, zatim mutacije vezane uz serin-treonin kinazu ili pak uz inaktivaciju *CDK2A/B*. Preporučena metoda analize može biti monogenetska metodom RT-PCR ili u sklopu multigenskog testiranja metodom NGS ciljanog panela za NSCLC.[29,30]

MET (engl. *mesenchymal epithelial transition factor gene*) amplifikacija gena prisutna je u oko 1 – 5% NSCLC-a, u egzonu 14 koji smanjuje degradaciju MET proteina. Ova mutacija uzrok je i razvoja rezistencije na EGFR-TKI u 5 – 20% slučajeva. Optimalna metoda analize je NGS, ali je moguća i analiza FISH-om.[31]

Gen *HER2* također može biti promijenjen u pacijenata s NSCLC-om: u 3 – 38% nalazi se prekomjerna ekspresija, u 3% amplifikacija i u 1 – 4% mutacija. Najčešća mutacija je insercija u egzonu 20. Obično je vezana uz žene, nepušače. Najprikladnija metoda analize je NGS.[32]

Sukladni smo u stavu da nije dostatna analiza DNA, već se treba analizirati RNA.[15]

U slučaju progresije NSCLC-a potrebno je učiniti retestiranje molekularnog profila, u slučaju progresije EGFR-pozitivnih NSCLC-a detekciju mutacije gena *T790M*, najprije tekućinskom biopsijom (do dva pokušaja), a zatim u slučaju potrebe tkivnim uzorkom.[33,34]

Za potrebe retestiranja *RET* fuzija i reanalizu *MET* broja kopija metodom NGS potreban je tkivni uzorak.[27,28]

Mikrosatelitska nestabilnost prema trenutnim dokazima nema prediktivnu vrijednost u nesitnostničnim karcinomima pluća.[15]

Liječnici u Europi, uključujući patologe u Republici Hrvatskoj, slažu se da se molekularne analize trebaju primarno izvoditi u patohistološkim zavodima i biti nadzirane od strane patologa.[15] Preporuka našeg društva jest da se navedene analize primarno izvode u suradnji sa zavodima za patologiju i citologiju u kliničkim bolničkim centrima i po potrebi i u kliničkim bolnicama.

Analiza panela gena karakterističnih za nesitnostanične karcinome pluća metodom NGS limitirano je prepoznata od strane HZZO-a, a i od strane privatnih osiguravajućih društava.

Vođenje sustavne baze podataka kao i kontrola kvalitete molekularnih laboratorija obvezni su. Laboratoriji molekularne patologije moraju biti spremni sudjelovati u međunarodnim ring studijama.[29]

TAT (engl. *turn around time*) u našim molekularnim laboratorijima unutar zavoda za patologiju treba nastojati pratiti praksu istih u zavodima za patologiju zapadne Europe u kojima je prihvaćen vremenski interval od 21 dana, s prosjekom vremenskog intervala od 17 dana.

Multidisciplinarni timovi poboljšavaju ishod liječenja onkoloških pacijenata, uključujući i pacijente s NSCLC-om, a formirani su u većini kliničkih bolničkih centara Republike Hrvatske te se sastaju na tjednoj bazi. Javlja se i potreba formiranja multidisciplinarnih molekularnih timova koji bi od strane kliničkih zavoda za patologiju bili zastupljeni s dva člana: patologom i molekularnim biologom.[35] Bolnice bez multidisciplinarnih timova imaju pristup ovakvim timovima u najbližem KBC-u.

Upravo zbog potrebe za multidisciplinarnim molekularnim timovima, u kojima patolog i molekularni biolog sudjeluju zajedno u donošenju odluke za optimalno postupanje s biološkim materijalom i da zajedno sudjeluju na sastancima s drugim specijalistima doktorima medicine, svaki molekularni laboratorij u svom sastavu uz laboratorijske tehničare i laboratorijske inženjere treba imati i barem jednoga molekularnog biologa.

Nacionalni sastanci patologa koji se bave torakalnom patologijom, uključujući molekularnu patologiju, održavaju se potaknuti od strane radne skupine za torakalnu patologiju nekoliko puta godišnje.

Redoviti sastanci važni su za praćenje novosti u području torakalne patologije i rad na dopunama i promjenama dijagnostičkih preporuka, minimalno dva puta godišnje.

Smjernice za postanalitičku fazu

Postanalitička faza obuhvaća strukturirane patološke nalaze i kontrolu kvalitete.

Strukturirani nalazi

Važnost strukturiranih nalaza jest u dostupnosti i jednostavnosti svih potrebnih informacija kliničarima za daljnje postupke s pacijentom, određivanje patološkog stadija proširenosti bolesti i prognostičkih faktora, evaluaciju dijagnostičkog odnosno dijagnostičko-terapijskog postupka te pregled prediktivnih biomarkera za ciljano onkološko liječenje pacijenta. Strukturirani patološki nalazi također su i izvor podataka za registre malignih oboljenja. Strukturirani patohistološki nalazi doprinose standardizaciji i kvalitetnijoj skrbi za maligne pacijente i tako doprinose boljem ishodu liječenja.[36]

I nalaz molekularnih analiza treba biti standardiziran sukladno standardu International Organisation for Standardization (ISO) 15189:2022 koji je namijenjen medicinskim laboratorijima.

Strukturirani nalaz je neophodan za dobru komunikaciju patologa s kolegama kliničarima i njime se daje važan doprinos, ne samo u postavljanju konačne dijagnoze pacijenta, već i njegovom daljnjem liječenju. Stoga mora obuhvaćati sve podatke važne za daljnje postupanje s pacijentom, mora biti pregledan i logično organiziran. U patohistološkom nalazu trebaju biti navedene i dodatne dijagnostičke analize, korištena protutijela u imunohistokemijskim analizama prediktivnih biljega i rezultati molekularnih analiza kao i platforme koje su se koristile u molekularnom profiliranju.[36,37]

U idealnom slučaju, rezultati molekularnih analiza trebaju biti prodiskutirani s molekularnim biologom koji je učinio molekularnu analizu prije integriranja ovog dijela analize u cjelovit nalaz.

Patohistološki nalaz treba sadržavati i podatke potrebne za aktualni patološki nalaz, a koji se odnose na podatke dobivene od kolega kliničara, a prema međunarodnim smjernicama o izvještavanju i strukturiranim nalazima karcinoma[37] gdje se pojedina polja i klinički podatci smatraju obveznima, a pojedini se uvrštavaju kao preporuka. Standardizirane kliničke uputnice trebaju biti kreirane u suradnji s patologom, kako bi dobili sve potrebne podatke. Uputnica treba uključivati: osobne podatke pacijenta (ime i prezime, datum rođenja, MBO, spol), ime liječnika koji upućuje biološki materijal, kontakt liječnika kojega patolog može kontaktirati prema potrebi vezano uz primljeni biološki materijal i vezani patološki nalaz, datum uzimanja te slanja biološkog materijala prethodne potvrđene dijagnoze pacijenta s naglaskom na malignitete, uputnu kliničku dijagnozu ili diferencijalne dijagnoze, prethodne analize prediktivnih biomarkera i na kojem biološkom materijalu su rađene, navesti je li operativnom zahvatu prethodila neoadjuvantna terapija, jer su i način preuzimanja biološkog materijala i evaluacija drugačiji.[37] Potrebno je navesti klinički stadij bolesti. Navesti treba također smatra li se da se radi o novom primarnom karcinomu ili o recidivu prethodno dijagnosticiranog. Potrebno je navesti anatomsko sijelo biopsije ili resekcije. Bez navođenja točne lokalizacije limfnih čvorova određivanje pTNM-a nije moguće, a time niti određivanje stadija maligne bolesti. Ako se radi o operativnom materijalu potrebno je navesti vrstu operativnog zahvata, lokaciju, stranu uzorkovanja. Idealno bi bilo na uputnici imati navedene radiološke nalaze, uključujući minimalno podatke o lokaciji i dinamici rasta promjene te zaključak radiološke obrade.[37] Treba postojati i polje „Napomena“ u kojemu kliničari navode ono što smatraju važnim, a nije obuhvaćeno u prethodno navedenom. Nedostatne informacije od strane kliničara mogu rezultirati insuficijentnom ili neadekvatnom patološkom obradom biološkog materijala te potrebom za ponavljanjem dijagnostičkog postupka.

Prilog broj 2: Vodič za pisanje strukturiranog izvješća patologa

2.1. Obrazac za patohistološki izvještaj bioptičkog materijala s prisutnim tumorskim tkivom

BROJ UZORAKA:
VELIČINA UZORAKA: (najveća dimenzija)
PREUZETO U CIJELOSTI U:
_____ (broj parafinskih blokova)
BROJ UZORAKA ZAHVAĆENIH LEZIJOM:
(numerička vrijednost)
HISTOLOŠKI OPIS:
DODATNE ANALIZE:
PREDIKTIVNI BIOMARKERI:
NAPOMENE:
ZAKLJUČAK:

2.2. Obrazac za patohistološki izvještaj atipične resekcije pluća s prisutnim tumorskim tkivom

UZORAK I VELIČINA UZORKA:
ZAHVAT:
CJELOVITOST UZORKA:
SMJEŠTAJ TUMORA:
centralno/paracentralno/periferno
FOKALNOST TUMORA: unifokalan/multifokalan
VELIČINA TUMORA: (u tri dimenzije)
MORFOLOŠKI OPIS TUMORA:
NAČIN RASTA (izražen u %):
POSEBNE CITOLOŠKE KARAKTERISTIKE TUMORSKIH STANICA:
HISTOLOŠKI GRADUS:
ŠIRENJE KROZ ZRAČNE PROSTORE (STAS):
da/ne
MAKROSKOPSKA UDALJENOST TUMORA OD BRONHOVASKULARNOG RUBA:
udaljen od bronhovaskularnog ruba … cm
/ ne može se odrediti
RESEKCIJSKI RUBOVI:
(zahvaćeni/nezahvaćeni tumorom)
INVAZIJA VISCERALNE PLEURE TUMOROM:
da/ne
LIMFO-VASKULARNA INVAZIJA:
uočena/neuočena
LIMFNI ČVOROVI: izolirano je _____ (broj) limfnih čvorova promjera od ___ cm do ___ cm, histološki…
DODATNE ANALIZE:
NAPOMENE:
ZAKLJUČAK:
PREDIKTIVNI BIOMARKERI:
PATOLOŠKI STADIJ (pTNM) : TNM

2.3. Obrazac za patohistološki izvještaj materijala lobektomije ili jednostrane pulmektomije s prisutnim tumorskim tkivom

UZORAK I VELIČINA UZORKA:
ZAHVAT:
CJELOVITOST UZORKA:
SMJEŠTAJ TUMORA:
centralno/paracentralno/periferno
FOKALNOST TUMORA: unifokalan/multifokalan
VELIČINA TUMORA:
MORFOLOŠKI OPIS TUMORA:
NAČIN RASTA (izražen u %):
POSEBNE CITOLOŠKE KARAKTERISTIKE TUMORSKIH STANICA:
HISTOLOŠKI GRADUS:
ŠIRENJE KROZ ZRAČNE PROSTORE (STAS):
da/ne
MAKROSKOPSKA UDALJENOST TUMORA OD BRONHOVASKULARNOG RUBA:
RESEKCIJSKI RUBOVI:
(zahvaćeni/nezahvaćeni tumorom)
Bronhalni rub –
Vaskularni rub –
INVAZIJA VISCERALNE PLEURE TUMOROM:
MORFOLOŠKI OPIS TUMORA:
MORFOLOŠKI OPIS OKOLNOG PLUĆNOG PARENHIMA:
LIMFO-VASKULARNA INVAZIJA:
uočena/neuočena
STATUS LIMFNIH ČVOROVA:
broj izoliranih limfnih čvorova:
broj limfnih čvorova zahvaćenih tumorom:
morfološki opis limfnih čvorova nezahvaćenih tumorom:
DODATNE ANALIZE:
PREDIKTIVNI BIOMARKERI:
NAPOMENA:
ZAKLJUČAK:
PATOLOŠKI STADIJ (pTNM):

2.4. Obrazac za patohistološki izvještaj analize limfnih čvorova

UZORCI I VELIČINA UZORKA:
BROJ IZOLIRANIH LIMFNIH ČVOROVA:
BROJ LIMFNIH ČVOROVA ZAHVAĆENIH TUMOROM:
PROMJER METASTAZE U LIMFNOM ČVORU:
EKSTRANODALNO ŠIRENJE TUMORA:
DODATNE ANALIZE:
OPIS:
ZAKLJUČAK:

Vodič za pisanje strukturiranog izvješća patologa (prilog broj 2)

Format nalaza patologa trebao bi biti ujednačen, kao i struktura, preporučena veličina slova, brojki i znakova koja je 12, font *Times New Roman*, a pojedini dijelovi nalaza trebaju biti odvojeni dvostrukim proredom. Naglašavanje pojedinih dijelova teksta u nalazu izvodi se koristeći velika slova, što je bolja opcija od zadebljanja ili podcrtavanja dijelova teksta jer se to kopiranjem patološkog nalaza u drugu medicinsku dokumentaciju gubi. Jedinstven format nalaza patologa nije u potpunosti moguć zbog korištenja različitih softvera u različitim zdravstvenim ustanovama u Republici Hrvatskoj.

Kontrola kvalitete

Kontrola kvalitete obuhvaća kontinuiranu edukaciju, koja je obnovom licence već regulirana za sve doktore medicine u Republici Hrvatskoj. Specijalisti patolozi usmjereni na plućnu patologiju, primarno plućne tumore, trebaju redovito sudjelovati na međunarodnim i domaćim konferencijama, radnim sastancima i radionicama s tematikom karcinoma pluća. Svim patolozima koji dolaze u kontakt s biološkim materijalom donjega respiratornog sustava preporučuje se prisustvovanje sastancima radne skupine za patologiju toraksa. Kontrolom kvalitete trebaju biti obuhvaćeni patolozi, ali i sve ostalo laboratorijsko osoblje odnosno postupci/analize u laboratorijima odjela/zavoda/kliničkih zavoda. Treba razmisliti i o uvođenju kontrola kvalitete predanalitičke faze (SPIDIA PROJEKT, http:/www.spidia.eu). Kontrola analize ekspresije PD-L1, očitanja analize od strane patologa i kontrola kvalitete imunohistokemijskih preparata trebaju se provoditi NordiQC vanjskom kontrolom kvalitete u svim kliničkim zavodima za patologiju i citologiju u svim kliničkim bolničkim centrima te u kliničkim bolnicama koje provode analizu PD-L1 u Hrvatskoj.

Zaključak

U Republici Hrvatskoj karcinom pluća značajan je uzrok morbiditeta i mortaliteta, kao i izvor velikoga financijskog javnozdravstvenog opterećenja i ulaganja od strane zdravstvenog osiguranja.

Donošenje smjernica u patološkoj dijagnostici, kao i smjernica drugih kliničkih specijalizacija koje su uključene u dijagnostičku obradu i liječenje pacijenata s karcinomom pluća te poboljšanje multidisciplinarnog pristupa i rad na planiranom postupku s pacijentom uvelike će doprinijeti boljem ishodu liječenja pacijenata.

Nacionalne smjernice daju sigurnost i pacijentima i doktorima medicine koji su uključeni u njihovo liječenje; one su namijenjene liječnicima kao polazište za ostvarivanje dobre kliničke prakse utemeljene na dosadašnjim znanstvenim i stručnim spoznajama. S obzirom na dinamiku noviteta u dijagnostici i liječenju potrebna je nadopuna i prema potrebi izmjena ovih smjernica na godišnjoj bazi.

ZAHVALA

Zahvaljujemo dr. sc. G. Bubanović, dipl. ing. mol. biol. i dr. sc. M. Milavić, dipl. ing. mol. biol. na sugestijama u tekstu koji se odnosi na molekularne analize.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: LBV, MU, JR, ŠT, SS

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: LBV, ŠT, SS

Pisanje prve verzije rada: LBV, MU, JR

Kritička revizija: LBV, MU, JR, ŠT, SS

LITERATURA

1. *Šekerija M, Bubanović LJ, Lončar J, Čukelj P, Veltruski I, Mikolaj L i sur.* Incidencija raka u Hrvatskoj. Hrvatski registar za rak, Zavod za javno zdravstvo, bilten br. 45, 2022, str. 3–13. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2022/11/Bilten-Incidencija-raka-u-Hrvatskoj-2020. (Pristupljeno 19. ožujka 2023.)
2. *Travis WD, Al Dayel FH, Bubendorf L, Chung JH, Rekhtman N, Scagliotti GV.* Small diagnostic samples. Borczuk AC, Chan JKC, Cooper WA, Dacic S, Kerr KM, Lantuejoul S i sur. WHO Classification of Tumours, Thoracic Tumours. 5 izd. Geneva: Switzerland; International Agency for Research of Cancer. 2021, str. 29-37.
3. *Warth A, Muley T, Meister M,Weichert W.* Preanalytics in lung cancer Recent Results. Cancer Res. 2015;199:71-84.
4. *Kerr KM, Bubendorf L, Lopez-Rios F, Khalil F, Roy-Chowdhuri S, Joubert P i sur.* Optimizing tissue stewardship in non-small cell lung cancer to support molecular characterization and treatment selection: statement from a working group of thoracic pathologists. Histopathology. 2024;84:429-39.
5. *Susman S, Berindan-Neagoe I, Petrushev B, Pirlog R, Florian IS, Mihu CM i sur.* The Role of the Pathology Department in the Preanalytical Phase of Molecular Analyses. Cancer Manag Res. 2018;10:745–53.
6. *Guo D, Wang A, Xie T, Zhang S, Cao D, Sun J.* Effects of Ex Vivo Ischemia Time and Delayed Processing on Quality of Specimens in Tissue Biobank. Mol Med Rep. 2020;22(5): 4278–88.
7. *Guerrera F, Tabbò F, Bessone L, Maletta F, Gaudiano M, Ercole E i sur.* The Influence of Tissue Ischemia Time on RNA Integrity and Patient-Derived Xenografts (PDX) Engraftment Rate in a Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Biobank. PLoS One. 2016;11(1):e0145100.

8. *Ryan R, Hill S.* How to GRADE the quality of the evidence. Cochrane Consumers and Communication Group. 2020. Dostupno na: http://cccrg.cochrane.org/author-resources. Version 3.0. (Pristupljeno: 19. ožujka 2023.).
9. *Radonic T, Dickhoff C, Mino-Kenudson M, Lely R, Paul R, Thunnissen E.* Gross handling of pulmonary resection specimen: maintaining the 3-dimensional orientation. J Thorac Dis. 2019;11:S37-S44.
10. *Angerilli V, Galuppini F, Pagni F, Fusco N, Malapelle U, Fassan M.* The Role of the Pathologist in the Next-Generation Era of Tumor Molecular Characterization. Diagnostics. 2021;11:339.
11. *Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y i sur.* International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol. 2011;6:244-85.
12. *Chang JC, Offin M, Falcon C, Brown D, Houck-Loomis BR, Meng F i sur.* Comprehensive molecular and clinicopathologic analysis of 200 pulmonary invasive mucinous adenocarcinomas identifies distinct characteristics of molecular subtypes. Clin Cancer Res. 2021;27:4066-76.
13. *Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A i sur.* National Comperhensive Cancer Network Guidelines. Version 5.2023 Non-Small Cell Lung Cancer. 2023;21(4):340-50.
14. *Kadota K, Nitadori JI, Sima CS, Eguchi T, Bains S, Jones DR i sur.* Tumor spread through air spaces is an important pattern of invasion and impacts the frequency and location of recurrences after limited resection for small stage I lung adenocarcinomas. J Thorac Oncol. 2015;10:806-14.
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Version 9.2024. Dostupno na: nscl.pdf (nccn.org). (Pristupljeno: 19. ožujka 2024.).
16. *Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Berniker E i sur.* Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. J Thorac Oncol. 2018;13:323-58.
17. *Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A i sur.* [uime ESMO odbora za smjernice]. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34:358-76.
18. *Remon J, Soria JC, Peters S [u ime ESMO odbora za smjernice].* Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging and systemic and local therapy. Ann Oncol. 2021;32(12):1637-42.
19. *Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Ozuroglu M, Gogishvili M i sur.* Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet. 2021;397:592-604.
20. *Doroshow DB, Bhalla S, Beasley MB, Sholl LM, Kerr KM, Gnjatic S i sur.* PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors. Nat Rev Clin Oncol. 2021;18:345-62.
21. *Chen TD, Chang IC, Liu HP, Wu YC, Wang CL, Chen YT i sur.* Correlation of anaplastic lymphoma kinase overexpression and the EML4-ALK fusion gene in non-small cell lung cancer by immunohistochemical study. Chung Gung Med J. 2012; 35(4):309-17.
22. *Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J i sur.* Early stage and locally advanced non-metastatic NSCLC-ESMO Practical guidelines. Ann Oncol. 2017;28:1-21.
23. *Mack P, Yung R, Weder W, Aisner D.* Sample Aquisition, Processing, and General Diagnostic Procedures. U: IASLC Atlas of EGFR testing in lung cancer-guidebook, Mok TS, Carbone DP, Hirsch FR. Aurora, Colorado: International Association for the Study of Lung Cancer; 2017, str. 27-32.
24. *Zugazagoitia J, Biosca M, Oliveira J, Olmedo ME, Dómine M, Nadal E i sur.* Incidence, predictors and prognostic significance of thromboembolic disease in patients with advanced ALK-rearranged non-small cell lung cancer. Eur Respir J. 2018;51(5):1-4.
25. *Planchard D, Johnson BE.* BRAF Adds an Additional Piece of the Puzzle to Precision Oncology-Based Treatment Strategies in Lung Cancer. Arch Pathol Lab Med. 2018;142(7):796-7.
26. *Mukhopadhyay S, Pennell NA, Ali SM, Jeffrey S, Ross JS, Velcheti V.* RET-rearranged lung adenocarcinomas with lymphangitic spread, psammoma bodies, and clinical responses to cabozantinib. J Thorac Oncol. 2014;9(11):1714-9.
27. *Tan AC, Tan DSW.* Targeted therapies for lung cancer patients with oncogenic driver molecular alterations. J Clin Oncol. 2022;40(6):611-25.
28. *Yang SR, Aypar U, Rosen EY, Mata DA, Benayed R, Mullaney K i sur.* A performance comparision of commonly used assays to detect RET fusion. Clin Cancer Res. 2023;27:1316-28.
29. *Ferrer I, Zugazagoitia J, Herrbertz S, John WM, Pas-Ares L, Schmid-Bindert G.* KRAS-mutant non-small cell lung cancer: from biology to therapy. J Mol Diagn. 2021;23(5):507-20.
30. *Scheffler M, Ihle MA, Hein R, Merkelbach-Bruse S, Scheel AH i sur.* K-ras subtypes in NSCLC and associated co-occuring mutations in other oncogenic pathways. J Thorac Oncol. 2019;14:606-16.
31. *Liu X, Jia Y, Stoopler MB, Shen Y, Cheng H i sur.* Next-generation sequencing of pulmonary sarcoamtoid carcinoma reveals high frequencyof actionable MET gene mutation. J Clin Oncol. 2016;34:794-802.
32. *Zhao J, Xia Y.* Targeting HER2 alteration in non-small lung cancer: a comperhensive review. JCO Precis Oncol. 2020; 4:411-25.
33. *Pirker R, Herth FJ, Kerr KM, Filipits M, Taron M, Gandara D i sur.* [u ime Europske radne skupine za EGFR]. Consensus for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer: results from a European workshop. J Thorac Oncol. 2010;5 (10):1706-13.
34. *Rolfo C, Mack PC, Scagliotti GV, Baas P, Berlesi F, Bivona TG i sur.* Liquid biopsy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a statement paper from the IASLC. J Thorac Oncol. 2018;13:1248-68.
35. *de Castro G Jr, Souza FH, Lima J, Bernardi LP, Teixeira CHA, Prado GF; Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT).* Does Multidisciplinary Team Management Improve Clinical Outcomes in NSCLC? A Systematic Review With Meta-Analysis. JTO Clin Res Rep. 2023;4(12):100580.
36. *Burnham A, Cooke-Yarborough C, Ellis D, Legg M, McCauley V, McGuire L i sur.* Guidelines for Authors of Structured Cancer Pathology Reporting Protocols. Australia: Royal College of Pathologists of Australia; 2009.
37. International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) datasets. Dostupno na: Published Datasets – ICCR (iccr-cancer.org). (Pristupljeno: 19. ožujka 2023.).

Liječ Vjesn 2025;147:101–121
https://doi.org/10.26800/LV-147-3-4-3

Izvorni rad | Original article

Važnost obilježja lijeka pri odabiru terapije u psorijatičnom artritisu i aksijalnom spondiloartritisu – stavovi i iskustva ordinirajućih liječnika u Hrvatskoj

The importance of drugs' characteristics when selecting specific therapy in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis – attitudes and experiences of prescribing physicians in Croatia

Antea Marošević[1], Ana Marija Masle[1,2]✉, Dora Uršić[1,2], Višnja Prus[1,2], Simeon Grazio[3,5], Branimir Anić[4,5], Jasminka Milas Ahić[1,2]

[1] Odjel za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Osijek
[2] Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek
[3] Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb
[4] Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb
[5] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori
AKSIJALNI SPONDILOARTRITIS – farmakoterapija; PSORIJATIČNI ARTRITIS – farmakoterapija; ANTIREUMATICI – farmakologija, terapijska uporaba; BIOLOŠKI LIJEKOVI – farmakologija, terapijska uporaba; PROPISIVANJE LIJEKA – statistički podatci; REUMATOLOZI – statistički podatci; STAV ZDRAVSTVENIH DJELATNIKA; ANKETE I UPITNICI; HRVATSKA

SAŽETAK. *Uvod.* Klinička praksa propisivanja lijekova za pojedine bolesti ili skupine bolesti ovisi o različitim čimbenicima. Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi koja su obilježja biološkoga ili ciljanoga sintetskog antireumatskog lijeka koji modificira bolest važna prakticirajućim liječnicima u izboru specifične farmakoterapije za bolesnike sa psorijatičnim artritisom (PsA) i aksijalnim spondiloartritisom (axSpA). Ispitivanje je provedeno među hrvatskim specijalizantima i specijalistima reumatologije te kliničke imunologije različitoga radnog iskustva i geografskog mjesta rada. *Ispitanici i metode.* Presječno multicentrično istraživanje provedeno je primjenom dvodijelnog upitnika koji je sadržavao 40 pitanja o važnosti pojedinih obilježja lijeka (na ljestvici od 0 do 7) pri izboru specifične terapije u bolesnika sa PsA i axSpA. Intervjuiran je 91 liječnik u četirima hrvatskim geografskim regijama – Zagrebu, Slavoniji, Hrvatskom primorju i Dalmaciji, koji su podijeljeni u tri skupine ovisno o završenoj specijalizaciji i specijalističkom radnom iskustvu (specijalizanti – 33%, specijalisti s do pet godina profesionalnog iskustva – 25,3% i specijalisti s pet i više godina profesionalnog iskustva – 41,8%). *Rezultati.* Najvažnije obilježje za sve ispitanike pri propisivanju terapije za bolesnike sa PsA i axSpA bio je dobar sigurnosni profil, s niskom incidencijom zloćudnih bolesti i teških infekcija, što je odabralo 78 (86%) ispitanika u slučaju PsA i 71 (79%) ispitanika u slučaju axSpA. S druge strane, najmanje važna pri odabiru terapije bila je cijena lijeka, što je odabralo 12 (13%) ispitanika podjednako za PsA i za axSpA, s izuzetkom ispitanika iz Slavonije. *Zaključak.* U našem istraživanju obilježja važnih za odabir farmakoloških terapija za liječenje bolesnika sa PsA i axSpA pokazalo se kako su specijalizantima i specijalistima reumatologije i kliničke imunologije iz Hrvatske najvažniji dobar sigurnosni profil uz nisku incidenciju zloćudnih bolesti i teških infekcija. Međutim, cijena bioloških lijekova ostaje izazov u nekim gospodarski manje razvijenim regijama.

Descriptors
AXIAL SPONDYLOARTHRITIS – drug therapy; ARTHRITIS, PSORIATIC – drug therapy; ANTIRHEUMATIC AGENTS – pharmacology, therapeutic use; BIOLOGICAL PRODUCTS – pharmacology, therapeutic use; DRUG PRESCRIPTIONS – statistics and numerical data; RHEUMATOLOGISTS – statistics and numerical data; PRACTICE PATTERNS, PHYSICIANS – statistics and numerical data; ATTITUDE OF HEALTH PERSONNEL; SURVEYS AND QUESTIONNAIRES; CROATIA

SUMMARY. *Background.* Clinical practice of prescribing drugs in particular conditions or a group of diseases depends on different factors. The aim of this study was to evaluate the characteristics of biologic or targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs influencing the choice of treatment for patients with psoriatic arthritis (PsA) and axial spondiloartrhritis (axSpA). The study included Croatian rheumatology and clinical immunology residents and specialists with different professional experience and geographical place of work. *Participants and methods.* The cross-sectional multicentric study was performed using a two-part questionnaire containing 40 questions regarding the importance of certain drugs' characteristic (ranging from 0 to 7) in the selection of optimal therapy for PsA and axSpA patients. Ninety-one respondents were interviewed in four Croatian geographical areas (Zagreb, Slavonia, Croatian Littoral and Dalmatia) who were divided into three groups according to specialization status and the years of professional experience as specialists (residents 33%, specialists with less than five years of experience 25.3%, and specialists with five or more years of experience 41.8%). *Results.* The most important characteristics at prescribing therapies for patients with PsA and axSpA were a good safety profile with low incidence of malignancies and severe infections, which was the choice of 78 (86%) subjects in the case of PsA and 71 (79%) subjects for axSpA. On the other hand, the least important were costs of the drug chosen by

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Dr. sc. Ana Marija Masle, dr. med., Odjel za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Osijek, Medicinski fakultet Osijek, Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek, e-pošta: jmilasahic@gmail.com

Primljeno 9. rujna 2024., prihvaćeno 6. veljače 2025.

12 (13%) subjects for PsA and axSpA alike, except for the subjects from Slavonia region. *Conclusion.* In our study characteristics of pharmacotherapy relevant for treatment choice in PsA and axSpA patients were evaluated. We found that for residents and specialist of rheumatology and clinical immunology from Croatia the most important characteristics are good safety profile as well as low incidence of malignancies and severe infections. However, the price of biologics remains a challenge in less economically developed regions.

Seronegativni spondiloartritisi (SpA) predstavljaju skupinu bolesti koje odlikuju upala sakroilijakalnih zglobova, kralježnice i/ili perifernih zglobova, entezitis, nepostojanje serumskih protutijela (reumatoidnog faktora, skr. RF) i imunogenetska povezanost s antigenom HLA B27. Prema dominantnoj kliničkoj prezentaciji mogu se podijeliti u aksijalni (skr. axSpA, od engl. *axial spondyloarthritis*) i periferni spondiloartritis (skr. pSpA, od engl. *peripheral spondyloarthritis*). U potonje se uvrštava i psorijatični artritis (skr. PsA).[1,2] Ankilozantni spondilitis (skr. AS) s dokazanim radiografskim promjenama u smislu sakroileitisa tipičan je predstavnik radiografskoga axSpA. Ako promjene nisu uočljive na nativnim radiogramima, nego su vidljive samo magnetskom rezonancijom (MR), govori se o neradiografskom aksijalnom spondiloartritisu (nr-axSpA).[1] Periferne oblike SpA karakterizira zahvaćanje perifernih zglobova te uključuju PsA, reaktivni artritis i enteropatski artritis.[3] Ako pacijent ima obilježja SpA, no ne ispunjava klasifikacijske kriterije za određeni entitet, klasificira se kao nediferencirani spondiloartritis.[1] Uz prevladavajuće simptome poput upalne križobolje, perifernog artritisa i entezitisa, u SpA su od dijagnostičke i terapijske važnosti izvanzglobna očitovanja, kao što su uveitis, psorijaza i upalna crijevna bolest. Koštano-zglobna te izvanzglobna očitovanja SpA mogu biti vrlo raznolika, što predstavlja značajan dijagnostički izazov. Uz pravovremeno prepoznavanje kliničkih obilježja i slikovne/morfološke metode (nativni radiogram ili MR), pomoć u dijagnostici predstavljaju određena laboratorijska obilježja (negativan nalaz RF i protutijela na ciklički citrulinirani protein, pozitivan nalaz HLA-B27 i povišeni reaktanti akutne faze).[4,5] Nadalje, stručne međunarodne organizacije predložile su klasifikacijske kriterije koji se nerijetko koriste i u dijagnostičke svrhe. To su kriteriji ASAS (engl. *Assessment of SpondyloArthritis International Society*) za aksijalni i periferni SpA, dok su za PsA osmišljeni kriteriji CASPAR (engl. *ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis*).[4,5] Pristup liječenju SpA razlikuje se ovisno o tome je li riječ o aksijalnom ili perifernom obliku SpA. Nesteroidni protuupalni lijekovi (skr. NSAR), biološki ili ciljani sintetski antireumatski lijekovi koji modificiraju bolest (skr. DMARD, od engl. *disease-modifying antirheumatic drugs*) i fizikalna terapija predstavljaju temelj liječenja aksijalnih SpA.[6,7] Biološki lijekovi primjenjuju se u slučaju kad se konvencionalnom terapijom ne može postići zadovoljavajući terapijski odgovor. Ovi lijekovi u relativno kratkom razdoblju u većine pacijenata učinkovito djeluju na smanjenje simptoma i znakova upale, što potom ima povoljne učinke na funkcionalnu sposobnost i strukturne promjene.[7] Preporuke za terapijski pristup perifernim oblicima SpA jesu započinjanje terapije primjenom NSAR-a te, u slučaju neučinkovitosti, uvođenje konvencionalnoga sintetskog DMARD-a. Sljedeća je terapijska linija primjena biološkog DMARD-a (skr. bDMARD) ili ciljanog sintetskog DMARD-a (skr. tsDMARD od engl. *targeted synthetic DMARD*). U bolesnika s predominirajućim izvanzglobnim simptomima biološka terapija je prvi izbor liječenja.[6,7] Za razliku od aksijalnog oblika bolesti, u perifernom su SpA često korištena terapija konvencionalni sintetski DMARD (skr. csDMARD).[6] Prema preporukama Hrvatskoga reumatološkog društva (skr. HRD) preduvjet za liječenje biološkom terapijom jest prethodna primjena najmanje dva csDMARD-a u najvećoj podnošljivoj dozi i u trajanju od dva mjeseca po lijeku.[6,7] Koristan hodogram, poglavito pri odabiru napredne terapije, upravo su preporuke/smjernice HRD-a za liječenje odraslih bolesnika s axSpA i PsA biološkim lijekovima i ciljanim sintetskim molekulama (2017)[7] te dopune navedenoga nacionalnog prijedloga preporuka – tofacitinib u liječenju bolesnika s ankilozantnim spondilitisom (skr. AS) i upadacitinib u liječenju bolesnika s AS i PsA.[8] Unatoč tomu, u svakodnevnom radu često se susrećemo razlike u odnosu na praktičnu primjenu preporuka/smjernica, što je pak posljedica nepredvidljivosti slučajeva iz kliničke prak-

Tablica 1. Distribucija ispitanika prema kategoriji ekspertize i iskustva

Table 1. The distribution of respondents according to categories of expertise and experience

	Broj (%) ispitanika / Number % of respondents)
Radno mjesto / Workplace	
Specijalizant / Resident	30 (33,0)
Specijalist reumatologije s manje od 5 godina specijalističkog staža / Rheumatology specialist with <5 years of experience	23 (25,3)
Specijalist reumatologije s 5 i više godina specijalističkog staža / Rheumatology specialist with 5 and more years of experience	38 (41,8)
Ukupno / Total	91 (100)

se koji zahtijevaju individualni pristup liječenju te razlike u kliničkom iskustvu svakog reumatologa ili kliničkog imunologa.

Glavni je cilj ovog istraživanja bio ispitivanje mišljenja i stavova ključnih hrvatskih eksperata reumatologa/imunologa u Hrvatskoj (tj. propisivača bioloških ili ciljanih sintetskih lijekova u liječenju spondiloartritisa) o tome koja su obilježja tih lijekova njima važna pri izboru specifične terapije u bolesnika sa PsA i axSpA. Dodatno, ispitivanje je trebalo utvrditi postoje li sličnosti i razlike u odgovorima o važnosti pojedinih karakteristika lijekova pri izboru specifične terapije u bolesnika sa PsA i axSpA među specijalizantima i specijalistima reumatologije i kliničke imunologije te postoje li razlike među specijalizantima i specijalistima reumatologije te kliničke imunologije ovisno o radnom iskustvu ili o mjestu rada.

Ispitanici i metode

U ovom presječnom multicentričnom ispitivanju korišten je dvodijelni upitnik sastavljen od strane stručnjaka članova HRD-a uz potporu farmaceutske tvrtke Novartis, pri čemu potonja nije imala nikakav utjecaj na njegovo osmišljavanje, provođenje, analizu i interpretaciju rezultata. Upitnik je sadržavao 40 pitanja vezanih uz važnost obilježja bioloških i ciljanih sintetskih lijekova koji utječu na odabir istih pri liječenju bolesnika sa PsA i axSpA. Ispitanici su bili specijalizanti i specijalisti reumatologije te kliničke imunologije iz cijele Hrvatske. Bili su podijeljeni u tri skupine: specijalizanti (Grupa 1), specijalisti s do pet godina specijalističkog radnog iskustva (Grupa 2) i specijalisti s pet ili više godina specijalističkog radnog iskustva (Grupa 3). Treba naglasiti da za ispitanike iz Grupe 3 (preko pet godina specijalističkog iskustva) nije uzimana u obzir razlika između specijalista i užih specijalista, odnosno razlika u temeljnoj edukaciji (specijalizacija iz interne ili iz fizikalne medicine). U ostale dvije skupine ispitanika ova razlika nije relevantna (specijalizanti i specijalisti s manje od pet godina specijalističkog staža) jer sukladno zakonskim propisima uža specijalizacija iz ovih dviju struka (tj. reumatologije i kliničke imunologije) više nije moguća.

Odgovori su stupnjevani od 0 do 7, gdje 0 predstavlja „potpuno nevažno“, a 7 „iznimno važno“.

HRD je osigurao ažuriran popis svih specijalista i specijalizanata reumatologa te kliničkih imunologa u Republici Hrvatskoj. Podatci su prikupljeni na temelju podataka o članstvu HRD-a. Iz popisa članova HRD-a izdvojeni su specijalisti i specijalizanti reumatologije te specijalisti i specijalizanti kliničke imunologije. Na temelju dostupnih podataka elektroničkim putem poslan je navedeni upitnik na 134 adrese, a na koji je odgovorio 91 ispitanik. Istraživanje je provedeno u skladu s etičkim principima Helsinške deklaracije, a prije ispunjavanja upitnika ispitanici su dali informirani pristanak. Odgovor na anketu bio je dobrovoljan, a odgovori su anonimizirani.

Tablica 2. Distribucija ispitanika prema mjestu/regiji zaposlenja

Table 2. The distribution of respondents by city/region of employment

	Broj (%) ispitanika / Number % of respondents)
Mjesto stanovanja/rada / City/region of employment	
Nepoznato / Unknown	15 (16,5)
Slavonija / Slavonia	10 (11,0)
Zagreb / Zagreb	39 (42,9)
Primorje / Primorje	9 (9,90)
Dalmacija / Dalmatia	18 (19,8)
Ukupno / Total	91 (100)

Kategorički podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Kontinuirani podatci su opisani aritmetičkom sredinom ili medijanom i granicama interkvartilnog raspona, ovisno o normalnosti raspodjele. Za testiranje razlika kontinuiranih varijabli između tri i više nezavisnih skupina primijenjen je Kruskal-Wallis test. Sve P-vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $P < 0,05$. Za analizu podataka korišten je statistički program *MedCalc® Statistical Software version* 20.218 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; https://www.medcalc.org; 2023) i IBM SPSS 23 (IBM Corp. Released 2015. Armonk, NY: IBM Corp.).

Rezultati

Od 91 ispitanika 30 (33%) ih je bilo iz Grupe 1, njih 23 (25,3%) iz Grupe 2, dok ih je 38 (41,8%) bilo iz Grupe 3. (tablica 1)

U tablici 2 prikazana je raspodjela ispitanika prema mjestu stanovanja. Najviše ispitanika je iz Zagreba, njih 39 (42,9%), a najmanje iz područja Hrvatskog primorja, njih 9 (9,90%).

Podatci iz tablice 3 pokazuju kako su ispitanici promatrani kao jedinstvena skupina procijenili obilježja lijeka. Najbitnija karakteristika za sve ispitanike pri odabiru terapije u PsA bio je dobar sigurnosni profil uz nisku incidenciju maligniteta i teških infekcija, što je odabralo 78 (86%) ispitanika, dok je cijenu kao obilježje za odabir lijeka odabralo njih svega 10 (11%) (tablica 3). Slično kao kod PsA, svim ispitanicima najvažnija je karakteristika lijeka pri izboru specifične terapi-

Tablica 3. Važnost određenih obilježja lijeka pri izboru specifične terapije kod bolesnika s PsA* i axSpA†

Table 3. The importance of certain drug characteristics when choosing a specific therapy for patients with PsA* and axSpA†

Svi ispitanici / All respondents	Broj (%) ispitanika / Number % of respondents						
	Potpuno nevažno / Completely irrelevant	2	3	4	5	6	Iznimno važno / Extremely important
Koliko su važna sljedeća obilježja lijekova pri izboru specifične terapije kod bolesnika sa psorijatičnim artritisom / How important are the following drug characteristics when choosing a specific therapy for psoriatic arthritis patients							
Preporuke u smjernicama / Guidelines recommendations	0	0	0	1 (1,1)	9 (9,9)	39 (43)	42 (46)
Režim doziranja / Dosing regimen	0	2 (2,2)	4 (4,4)	6 (6,6)	21 (23,1)	31 (34)	27 (30)
Pozitivan stav mojih kolega reumatologa / Positive attitude of my fellow rheumatologists	0	3 (3,3)	4 (4,4)	11 (12,1)	19 (20,9)	33 (36)	21 (23)
Učinkovitost na nokte / Nail efficiency	0	1 (1,1)	3 (3,3)	8 (8,8)	29 (31,9)	28 (31)	22 (24)
Potpuna rezolucija daktilitisa / Complete resolution of dactylitis	0	0	1 (1,1)	1 (1,1)	12 (13,2)	30 (33)	47 (52)
Mogućnost titracije / Possibility of titration	0	0	1 (1,1)	9 (9,9)	24 (26,4)	28 (31)	29 (32)
Djelotvornost na aksijalnu komponentu PsA* / Efficacy on the axial PsA* component	0	0	0	0	7 (7,8)	27 (30)	56 (62)
Dobar sigurnosni profil, niska incidencija teških infekcija i maligniteta / Good safety profile, low occurence of severe infections and malignancies	0	0	0	0	1 (1,1)	12 (13)	78 (86)
Potpuna rezolucija entezitisa / Complete resolution of entesitis	0	0	0	3 (3,3)	8 (8,8)	35 (38)	45 (49)
Učinkovitost na zglobove / Joint efficacy	0	0	0	0	2 (2,2)	23 (25)	66 (73)
Učinkovit i na ostale manifestacije bolesti kao IBD§ i uveitis / Effectiveness on other disease manifestations such as IBD and uveitis	0	0	0	2 (2,2)	7 (7,7)	38 (42)	44 (48)
Vaše dobro, dugogodišnje iskustvo s lijekom / Your positive, long-term experience with the drug	0	0	4 (4,4)	5 (5,5)	16 (17,6)	39 (43)	27 (30)
Uz biološki lijek nije potreban metotreksat / Methotrexate is not required with the biologic	0	4 (4,5)	4 (4,5)	32 (36)	22 (24,7)	16 (18)	11 (12)
Mogućnost dostizanja minimalne/niske aktivnosti bolesti / The ability to achieve minimal/low disease activity	0	0	0	0	3 (3,3)	30 (33)	58 (64)
Nizak rizik imunogeničnosti/nizak rizik pojave neutralizirajućih protutijela na lijek (humano vs humanizirano) / Low risk of immunogenicity/low risk of neutralizing antibodies (human vs humanized)	0	1 (1,1)	1 (1,1)	5 (5,5)	14 (15,4)	37 (41)	33 (36)
Cijena terapije / The cost of therapy	0	4 (4,5)	9 (10,1)	18 (20,2)	28 (31,5)	20 (22)	10 (11)
Zaustavljanje progresije strukturalnog oštećenja / Stopping the progression of structural damage	0	0	0	0	4 (4,4)	25 (27)	62 (68)
Mogućnost postizanja čiste kože / The ability to achieve clear skin	0	0	1 (1,1)	2 (2,2)	10 (11)	43 (47)	35 (38)
Brzina djelotvornosti na simptome / The speed of effectiveness on symptome resolution	0	1 (1,1)	1 (1,1)	6 (6,6)	21 (23,1)	39 (43)	23 (25)
Način primjene – p.o.; s.c.; i.v. / Application method – p.o.; s.c.; i.v.	0	1 (1,1)	6 (6,6)	16 (17,6)	26 (28,6)	24 (26)	18 (20)

Tablica 3. Nastavak
Table 3. Continued

Svi ispitanici / All respondents	Broj (%) ispitanika / Number % of respondents						
	Potpuno nevažno / Completely irrelevant	2	3	4	5	6	Iznimno važno / Extremely important
Koliko su važna sljedeća obilježja lijekova pri izboru specifične terapije kod bolesnika s axSpA[†] / How important are the following drug characteristics when choosing a specific therapy in patients with axSpA							
Smanjuje spinalnu bol / Reduces spinal pain	0	0	0	1 (1,1)	8 (8,8)	32 (35)	50 (55)
Smanjuje upalne markere (hsCRP i CRP[‡]) / Reduces inflammatory markers (hsCRP and CRP)	0	1 (1,1)	1 (1,1)	7 (7,7)	19 (20,9)	31 (34)	32 (35)
Preporuke u smjernicama / Guidelines recommendations	0	0	0	4 (4,4)	16 (17,6)	33 (36)	38 (42)
Smanjuje težinu i duljinu jutarnje zakočenosti / Reduces the severity and longevity of morning stiffness	0	0	0	1 (1,1)	11 (12,1)	39 (43)	40 (44)
Smanjuje umor / Reduces fatigue	0	0	1 (1,1)	2 (2,2)	17 (18,7)	41 (45)	30 (33)
Pozitivan stav mojih kolega reumatologa / Positive attitude from my fellow rheumatologists	0	2 (2,2)	2 (2,2)	13 (14,3)	24 (26,4)	28 (31)	22 (24)
Zaustavljanje progresije strukturalnog oštećenja / Stopping the progression of structural damage	0	1 (1,1)	0	1 (1,1)	1 (1,1)	30 (33)	58 (64)
Omogućava bolju pokretljivost / Enables better mobility	0	0	0	2 (2,2)	4 (4,4)	32 (35)	53 (58)
Mogućnost postizanja inaktivnosti bolesti / The ability to achieve inactive disease	0	0	0	0	4 (4,4)	30 (33)	57 (63)
Indikacija i radiografskog i neradiografskog oblika bolesti / Indication for radiographic and non-radiographic form of disease	0	0	1 (1,1)	4 (4,4)	12 (13,2)	38 (42)	36 (40)
Učinkovit i na ostale manifestacije bolesti kao IBD[§] i uveitis / Effectiveness on other disease manifestations such as IBD and uveitis	0	0	0	3 (3,3)	8 (8,8)	37 (41)	43 (47)
Dobar sigurnosni profil, niska incidencija teških infekcija i maligniteta / Good safety profile, low occurence of severe infections and malignancies	0	0	0	0	0	19 (21)	71 (79)
Nizak rizik imunogeničnosti / nizak rizik pojave neutralizirajućih protutijela na lijek (humano vs humanizirano) / Low risk of immunogenicity/low risk of neutralizing antibodies (human vs humanized)	0	1 (1,1)	0	3 (3,3)	20 (22)	35 (38)	32 (35)
Cijena terapije / The cost of therapy	1 (1,1)	5 (5,5)	8 (8,8)	12 (13,2)	33 (36,3)	20 (22)	12 (13)
Režim doziranja / Dosing regimen	0	1 (1,1)	4 (4,4)	14 (15,6)	33 (36,7)	25 (28)	13 (14)
Brzina djelotvornosti na simptome / The speed of effectiveness on symptome resolution	0	0	1 (1,1)	8 (8,8)	21 (23,1)	36 (40)	25 (27)
Mogućnost titracije / Titration ability	0	0	1 (1,1)	13 (14,3)	26 (28,6)	29 (32)	22 (24)
Brzi početak djelovanja / Quick onset of effectiveness	0	0	3 (3,3)	7 (7,7)	20 (22)	38 (42)	23 (25)
Način primjene – p.o.; s.c.; i.v. / Application method – p.o.; s.c.; i.v.	0	1 (1,1)	5 (5,5)	19 (20,9)	26 (28,6)	26 (29)	14 (15)

* PsA – psorijatični artritis / psoriatic arthritis
† axSpA – aksijalni spondiloartritis / axial spondyloarthritis
‡ CRP – C-reaktivni protein / C reactive protein
§ IBD – upalne bolesti crijeva / inflammatory bowel disease

Tablica 4. Važnost određenih obilježja lijeka pri izboru specifične terapije kod bolesnika s PsA* i axSpA† – specijalizanti reumatologije/kliničke imunologije (Grupa 1)

Table 4. The importance of certain drug characteristics when choosing a specific therapy for patients with PsA* and axSpA† – rheumatology/clinical immunology residents (Group 1)

Specijalizanti reumatologije/kliničke imunologije (n=30) / Rheumatology/clinical immunology specialists	Broj (%) ispitanika / number % of respondents						
	Potpuno nevažno / Completely irrelevant)	2	3	4	5	6	Iznimno važno / Extremely important
Koliko su važna sljedeća obilježja lijekova pri izboru specifične terapije kod bolesnika sa psorijatičnim artritisom / How important are the following drug characeristics when choosing a specific therapy for psoriatic arthritis patients							
Preporuke u smjernicama / Guidelines reccomendation	0	0	0	0	2 (6,7)	11 (37)	**17 (57)**
Režim doziranja / Dosing regimen	0	0	0	2 (6,7)	4 (13,3)	14 (47)	10 (33)
Pozitivan stav mojih kolega reumatologa / Positive attitude of my fellow rheumatologists	0	1 (3,3)	0	2 (6,7)	4 (13,3)	12 (40)	11 (37)
Učinkovitost na nokte / Nail efficiency	0	0	2 (6,7)	3 (10)	9 (30)	11 (37)	5 (17)
Potpuna rezolucija daktilitisa / Complete resolution of dactylitis	0	0	1 (3,3)	1 (3,3)	6 (20)	9 (30)	13 (43)
Mogućnost titracije / Possibility of titration	0	0	1 (3,3)	2 (6,7)	6 (20)	8 (27)	13 (43)
Djelotvornost na aksijalnu komponentu PsA* / Efficacy on the axial PsA* component	0	0	0	0	3 (10)	8 (27)	**19 (63)**
Dobar sigurnosni profil, niska incidencija teških infekcija i maligniteta / Good safety profile, low occurence of severe infections and malignancies	0	0	0	0	1 (3,3)	6 (20)	**23 (77)**
Potpuna rezolucija entezitisa / Complete resolution of enthesitis	0	0	0	3 (10)	4 (13,3)	8 (27)	15 (50)
Učinkovitost na zglobove / Joint efficacy	0	0	0	0	2 (6,7)	10 (33)	**18 (60)**
Učinkovit i na ostale manifestacije bolesti kao IBD i uveitis / Effectiveness on other disease manifestations such as IBD and uveitis	0	0	0	1 (3,3)	5 (16,7)	9 (30)	15 (50)
Vaše dobro, dugogodišnje iskustvo s lijekom / Your positive, long-term experience with the drug	0	0	1 (3,3)	3 (10)	7 (23,3)	11 (37)	8 (27)
Uz biološki lijek nije potreban metotreksat / Methotrexate is not required with the biologic	0	1 (3,4)	4 (13,8)	13 (44,8)	4 (13,8)	4 (14)	3 (10)
Mogućnost dostizanja minimalne/niske aktivnosti bolesti / The ability to achieve minimal/low disease acitivity	0	0	0	0	1 (3,3)	13 (43)	16 (53)
Nizak rizik imunogeničnosti/nizak rizik pojave neutralizirajućih protutijela na lijek (humano vs humanizirano) / Low risk of immunogenicity/ low risk of neutralizing antibodies (human vs humanized)	0	0	0	3 (10)	6 (20)	11 (37)	10 (33)
Cijena terapije / The cost of therapy	0	0	4 (13,3)	7 (23,3)	7 (23,3)	7 (23)	5 (17)
Zaustavljanje progresije strukturalnog oštećenja / Stopping the progression of structural damage	0	0	0	0	0	7 (23)	**23 (77)**
Mogućnost postizanja čiste kože / The ability to achieve clear skin	0	0	0	1 (3,3)	6 (20)	14 (47)	9 (30)
Brzina djelotvornosti na simptome / The speed of effectiveness on symptome resolution	0	0	1 (3,3)	3 (10)	6 (20)	15 (50)	5 (17)
Način primjene – p.o.; s.c.; i.v. / Application method – p.o.; s.c.; i.v.	0	1 (3,3)	2 (6,7)	4 (13,3)	9 (30)	10 (33)	4 (13)

Tablica 4. Nastavak
Table 4. Continued

Specijalizanti reumatologije/kliničke imunologije (n=30) / Rheumatology/clinical immunology specialists	Broj (%) ispitanika / number % of respondents						
	Potpuno nevažno / Completely irrelevant)	2	3	4	5	6	Iznimno važno / Extremely important
Koliko su važna sljedeća obilježja lijekova pri izboru specifične terapije kod bolesnika s axSpA†? / How important are the following drug characteristics when choosing a specific therapy for axSpA patients?							
Smanjuje spinalnu bol / Reduces spinal pain	0	0	0	0	5 (16,7)	11 (37)	**14 (47)**
Smanjuje upalne markere (hsCRP i CRP‡) / Reduces inflammatory markers (hsCRP and CRP)	0	0	1 (3,3)	3 (10)	10 (33,3)	8 (27)	8 (27)
Preporuke u smjernicama / Guidelines recommendations	0	0	0	1 (3,3)	4 (13,3)	13 (43)	12 (40)
Smanjuje težinu i duljinu jutarnje zakočenosti / Reduces the severity and longevitiy of morning stiffness	0	0	0	0	6 (20)	13 (43)	11 (37)
Smanjuje umor / Reduces fatigue	0	0	0	0	9 (30)	14 (47)	7 (23)
Pozitivan stav mojih kolega reumatologa / Positive attitude from my fellow rheumatologists	0	0	0	3 (10)	5 (16,7)	13 (43)	9 (30)
Zaustavljanje progresije strukturalnog oštećenja / Stopping the progression of structural damage	0	0	0	0	0	11 (37)	**19 (63)**
Omogućava bolju pokretljivost / Enables better mobility	0	0	0	1 (3,3)	2 (6,7)	9 (30)	**18 (60)**
Mogućnost postizanja inaktivnosti bolesti / The ability to achieve inactive disease	0	0	0	0	2 (6,7)	10 (33)	**18 (60)**
Indikacija i radiografskog i neradiografskog oblika bolesti / Indication for radiographic and non-radiographic form of disease	0	0	0	2 (6,7)	3 (10)	12 (40)	13 (43)
Učinkovit i na ostale manifestacije bolesti kao IBD i uveitis / Effectiveness on other disease manifestations such as IBD and uveitis	0	0	0	1 (3,3)	3 (10)	13 (43)	13 (43)
Dobar sigurnosni profil, niska incidencija teških infekcija i maligniteta / Good safety profile, low occurence of severe infections and malignancies	0	0	0	0	0	9 (30)	**21 (70)**
Nizak rizik imunogeničnosti / nizak rizik pojave neutralizirajućih protutijela na lijek (humano vs humanizirano) / Low risk of immunogenicity/ low risk of neutralizing antibodies (humane vs humanized)	0	0	0	0	7 (23,3)	13 (43)	10 (33)
Cijena terapije / The cost of therapy	0	0	5 (16,7)	3 (10)	7 (23,3)	9 (30)	6 (20)
Režim doziranja / Dosing regimen	0	0	2 (6,9)	5 (17,2)	7 (24,1)	11 (38)	4 (14)
Brzina djelotvornosti na simptome / The speed of effectivenesson symptome resolution	0	0	1 (3,3)	4 (13,3)	6 (20)	15 (50)	4 (13)
Mogućnost titracije / Titration ability	0	0	1 (3,3)	4 (13,3)	6 (20)	10 (33)	9 (30)
Brzi početak djelovanja / Quick onset of effectiveness	0	0	2 (6,7)	4 (13,3)	6 (20)	13 (43)	5 (17)
Način primjene – p.o.; s.c.; i.v. / Application method – p.o.; s.c.; i.v.)	0	1 (3,3)	1 (3,3)	6 (20)	10 (33,3)	9 (30)	3 (10)

* PsA – psorijatični artritis / psoriatic arthritis
† axSpA – aksijalni spondiloartritis / axial spondyloarthritis
‡ CRP – C-reaktivni protein / C reactive protein
§ IBD – upalne bolesti crijeva / inflammatory bowel disease

Tablica 5. Važnost određenih obilježja lijeka pri izboru specifične terapije kod bolesnika s PsA* i axSpA† - specijalisti reumatologije/kliničke imunologije sa specijalističkim iskustvom do 5 godina (Grupa 2)

Table 5. The importance of certain drug characteristics when choosing a specific therapy for patients with PsA* and axSpA† – rheumatology/clinical immunology specialists with up to 5 years of work experience (Group 2)

Specijalisti reumatologije/kliničke imunologije sa specijalističkim iskustvom do 5 godina (n=23) / Rheumatology/clinical immunology specialists with up to 5 years of work experience	Broj (%) ispitanika / Number % of respondents						
	Potpuno nevažno / Completely irrelevant	2	3	4	5	6	Iznimno važno / Extremely important
Koliko su važna sljedeća obilježja lijekova pri izboru specifične terapije kod bolesnika sa psorijatičnim artritisom? / How important are the following drug characteristics when choosing a specific therapy for psoriatic arthritis patients?							
Preporuke u smjernicama / Guidelines recommendations	0	0	0	0	1 (4,3)	12 (52)	10 (43)
Režim doziranja / Dosing regimen	0	1 (4,3)	0	1 (4,3)	8 (34,8)	8 (35)	5 (22)
Pozitivan stav mojih kolega reumatologa / Positive attitude of my fellow rheumatologists	0	1 (4,3)	2 (8,7)	3 (13)	2 (8,7)	11 (48)	4 (17)
Učinkovitost na nokte / Nail efficiency	0	1 (4,3)	1 (4,3)	2 (8,7)	6 (26,1)	7 (30)	6 (26)
Potpuna rezolucija daktilitisa / Complete resolution of dactylitis	0	0	0	0	3 (13)	8 (35)	12 (52)
Mogućnost titracije / Possibility of titration	0	0	0	5 (21,7)	7 (30,4)	7 (30)	4 (17)
Djelotvornost na aksijalnu komponentu PsA* / Efficacy on the axial PsA* component	0	0	0	0	1 (4,3)	7 (30)	**15 (65)**
Dobar sigurnosni profil, niska incidencija teških infekcija i maligniteta / Good safety profile, low occurence of severe infections and malignancies	0	0	0	0	0	4 (17)	**19 (83)**
Potpuna rezolucija entezitisa / Complete resolution of enthesitis	0	0	0	0	2 (8,7)	11 (48)	10 (43)
Učinkovitost na zglobove / Joint efficacy	0	0	0	0	0	4 (17)	**19 (83)**
Učinkovit i na ostale manifestacije bolesti kao IBD i uveitis / Effectiveness on other disease manifestations such as IBD and uveitis	0	0	0	1 (4,3)	1 (4,3)	11 (48)	10 (43)
Vaše dobro, dugogodišnje iskustvo s lijekom / Your positive, long-term experience with the drug	0	0	1 (4,3)	1 (4,3)	6 (26,1)	10 (43)	5 (22)
Uz biološki lijek nije potreban metotreksat / Methotrexate is not required with the biologic	0	3 (13)	0	7 (30,4)	6 (26,1)	5 (22)	2 (9)
Mogućnost dostizanja minimalne/niske aktivnosti bolesti / The ability to achieve minimal/low disease activity	0	0	0	0	0	9 (39)	**14 (61)**
Nizak rizik imunogeničnosti/nizak rizik pojave neutralizirajućih protutijela na lijek (humano vs humanizirano) / Low risk of immunogenicity/low risk of neutralizing antibodies (human vs humanized)	0	1 (4,3)	1 (4,3)	1 (4,3)	4 (17,4)	9 (39)	7 (30)
Cijena terapije / The cost of therapy	0	2 (8,7)	3 (13)	4 (17,4)	9 (39,1)	3 (13)	2 (9)
Zaustavljanje progresije strukturalnog oštećenja / Stopping the progression of structural damage	0	0	0	0	2 (8,7)	5 (22)	**16 (70)**
Mogućnost postizanja čiste kože / The ability to achieve clear skin	0	0	1 (4,3)	1 (4,3)	2 (8,7)	11 (48)	8 (35)
Brzina djelotvornosti na simptome / The speed of effectiveness on symptome resolution	0	0	0	2 (8,7)	7 (30,4)	7 (30)	7 (30)
Način primjene – p.o.; s.c.; i.v. / Application method – p.o.; s.c.; i.v.	0	0	0	4 (17,4)	8 (34,8)	5 (22)	6 (26)

Tablica 5. Nastavak
Table 5. Continued

Specijalisti reumatologije/kliničke imunologije sa specijalističkim iskustvom do 5 godina (n=23) / Rheumatology/clinical immunology specialists with up to 5 years of work experience	Broj (%) ispitanika / Number % of respondents						
	Potpuno nevažno / Completely irrelevant	2	3	4	5	6	Iznimno važno / Extremely important
Koliko su važna sljedeća obilježja lijekova pri izboru specifične terapije kod bolesnika s axSpA[†] ? / How important are the following drug characteristics when choosing a specific therapy in patients with axSpA?							
Smanjuje spinalnu bol / Reduces spinal pain	0	0	0	0	2 (8,7)	10 (43)	**11 (48)**
Smanjuje upalne markere (hsCRP i CRP[‡]) / Reduces inflammatory markers (hsCRP and CRP)	0	1 (4,3)	0	1 (4,3)	5 (21,7)	10 (43)	6 (26)
Preporuke u smjernicama / Guidelines recommendations	0	0	0	0	2 (8,7)	11 (48)	10 (43)
Smanjuje težinu i duljinu jutarnje zakočenosti / Reduces the severity and longevity of morning stiffness	0	0	0	0	2 (8,7)	13 (57)	8 (35)
Smanjuje umor / Reduces fatigue	0	0	1 (4,3)	0	6 (26,1)	11 (48)	5 (22)
Pozitivan stav mojih kolega reumatologa / Positive attitude of my fellow rheumatologists	0	1 (4,3)	2 (8,7)	4 (17,4)	2 (8,7)	9 (39)	5 (22)
Zaustavljanje progresije strukturalnog oštećenja / Stopping the progression of structural damage	0	1 (4,3)	0	1 (4,3)	0	6 (26)	**15 (65)**
Omogućava bolju pokretljivost / Enables better mobility	0	0	0	0	2 (8,7)	8 (35)	**13 (57)**
Mogućnost postizanja inaktivnosti bolesti / The ability to achieve inactive disease	0	0	0	0	1 (4,3)	11 (48)	**11 (48)**
Indikacija i radiografskog i neradiografskog oblika bolesti / Indication for radiographic and non-radiographic form of disease	0	0	0	0	5 (21,7)	10 (43)	8 (35)
Učinkovit i na ostale manifestacije bolesti kao IBD[§] i uveitis / Effectiveness on other disease manifestations such as IBD and uveitis	0	0	0	2 (8,7)	2 (8,7)	9 (39)	10 (43)
Dobar sigurnosni profil, niska incidencija teških infekcija i maligniteta / Good safety profile, low occurrence of severe infections and malignancies	0	0	0	0	0	7 (30)	**16 (70)**
Nizak rizik imunogeničnosti / nizak rizik pojave neutralizirajućih protutijela na lijek (humano vs humanizirano) / Low risk of immunogenicity/low risk of neutralizing antibodies (human vs humanized)	0	1 (4,3)	0	1 (4,3)	8 (34,8)	7 (30)	6 (26)
Cijena terapije / The cost of therapy	0	3 (13)	2 (8,7)	4 (17,4)	9 (39,1)	3 (13)	2 (9)
Režim doziranja / Dosing regimen	0	1 (4,3)	0	4 (17,4)	9 (39,1)	6 (26)	3 (13)
Brzina djelotvornosti na simptome / The speed of effectiveness on symptome resolution	0	0	0	2 (8,7)	10 (43,5)	4 (17)	7 (30)
Mogućnost titracije / Titration ability	0	0	0	7 (30,4)	5 (21,7)	6 (26)	5 (22)
Brzi početak djelovanja / Quick onset of effectiveness	0	0	1 (4,3)	2 (8,7)	9 (39,1)	4 (17)	7 (30)
Način primjene – p.o.; s.c.; i.v. / Application method – p.o.; s.c.; i.v.	0	0	2 (8,7)	4 (17,4)	5 (21,7)	7 (30)	5 (22)

[*] PsA – psorijatični artritis / psoriatic arthritis
[†] axSpA – aksijalni spondiloartritis / axial spondyloarthritis
[‡] CRP – C-reaktivni protein / C reactive protein
[§] IBD – upalne bolesti crijeva / inflammatory bowel disease

Tablica 6. Važnost određenih obilježja lijeka pri izboru specifične terapije kod bolesnika s PsA* i axSpA† – specijalisti reumatologije/kliničke imunologije sa specijalističkim iskustvom ≥ 5 godina (Grupa 3)

Table 6. The importance of certain drug characteristics when choosing a specific therapy for patients with PsA* and axSpA† – rheumatology/clinical immunology specialists with ≥5 years of work experience (Group 3)

Specijalisti reumatologije/kliničke imunologije sa specijalističkim iskustvom od 5 i više godina (n=38) / Rheumatology/clinical immunology specialists with 5 or more years of work experience	Broj (%) ispitanika / Number % of respondents)						
	Potpuno nevažno / Completely irrelevant	2	3	4	5	6	Iznimno važno / Extremely important
Koliko su važna sljedeća obilježja lijekova pri izboru specifične terapije kod bolesnika sa psorijatičnim artritisom? / How important are the following drug characteristics when choosing a specific therapy for psoriatic arthritis patients?							
Preporuke u smjernicama / Guidelines recommendations	0	0	0	1 (2,6)	6 (15,8)	16 (42)	15 (39)
Režim doziranja / Dosing regimen	0	1 (2,6)	4 (10,5)	3 (7,9)	9 (23,7)	9 (24)	12 (32)
Pozitivan stav mojih kolega reumatologa / Positive attitude of my fellow rheumatologists	0	1 (2,6)	2 (5,3)	6 (15,8)	13 (34,2)	10 (26)	6 (16)
Učinkovitost na nokte / Nail efficiency	0	0	0	3 (7,9)	14 (36,8)	10 (26)	11 (29)
Potpuna rezolucija daktilitisa / Complete resolution of dactylitis	0	0	0	0	3 (7,9)	13 (34)	22 (58)
Mogućnost titracije / Possibility of titration	0	0	0	2 (5,3)	11 (28,9)	13 (34)	12 (32)
Djelotvornost na aksijalnu komponentu PsA* / Efficacy on the axial PsA* component	0	0	0	0	3 (8,1)	12 (32)	**22 (59)**
Dobar sigurnosni profil, niska incidencija teških infekcija i maligniteta / Good safety profile, low occurence of severe infections and malignancies	0	0	0	0	0	2 (5)	**36 (95)**
Potpuna rezolucija entezitisa / Complete resolution of enthesitis	0	0	0	0	2 (5,3)	16 (42)	20 (53)
Učinkovitost na zglobove / Joint efficacy	0	0	0	0	0	9 (24)	**29 (76)**
Učinkovit i na ostale manifestacije bolesti kao IBD i uveitis / Effectiveness on other disease manifestations such as IBD and uveitis	0	0	0	0	1 (2,6)	18 (47)	19 (50)
Vaše dobro, dugogodišnje iskustvo s lijekom / Your positive, long-term experience with the drug	0	0	2 (5,3)	1 (2,6)	3 (7,9)	18 (47)	14 (37)
Uz biološki lijek nije potreban metotreksat / Methotrexate is not required with the biologic	0	0	0	12 (32,4)	12 (32,4)	7 (19)	6 (16)
Mogućnost dostizanja minimalne/niske aktivnosti bolesti / The ability to achieve minimal/low disease activity	0	0	0	0	2 (5,3)	8 (21)	**28 (74)**
Nizak rizik imunogeničnosti/nizak rizik pojave neutralizirajućih protutijela na lijek (humano vs humanizirano) / Low risk of immunogenicity/low risk of neutralizing antibodies (human vs humanized)	0	0	0	1 (2,6)	4 (10,5)	17 (45)	16 (42)
Cijena terapije / The cost of therapy	0	2 (5,6)	2 (5,6)	7 (19,4)	12 (33,3)	10 (28)	3 (8)
Zaustavljanje progresije strukturalnog oštećenja / Stopping the progression of structural damage	0	0	0	0	2 (5,3)	13 (34)	**23 (61)**
Mogućnost postizanja čiste kože / The ability to achieve clear skin	0	0	0	0	2 (5,3)	18 (47)	18 (47)
Brzina djelotvornosti na simptome / The speed of effectiveness on symptome resolution	0	1 (2,6)	0	1 (2,6)	8 (21,1)	17 (45)	11 (29)
Način primjene – p.o.; s.c.; i.v. / Application method – p.o.; s.c.; i.v.)	0	0	4 (10,5)	8 (21,1)	9 (23,7)	9 (24)	8 (21)

Tablica 6. Nastavak
Table 6. Continued

Specijalisti reumatologije/kliničke imunologije sa specijalističkim iskustvom od 5 i više godina (n=38) / Rheumatology/clinical immunology specialists with 5 or more years of work experience	Broj (%) ispitanika / Number % of respondents)						
	Potpuno nevažno / Completely irrelevant	2	3	4	5	6	Iznimno važno / Extremely important
Koliko su važna sljedeća obilježja lijekova pri izboru specifične terapije kod bolesnika s axSpA? / How important are the following drug characteristics when choosing a specific therapy for axSpA patients?							
Smanjuje spinalnu bol / Reduces spinal pain	0	0	0	1 (2,6)	1 (2,6)	11 (29)	**25 (66)**
Smanjuje upalne markere (hsCRP i CRP‡) / Reduces inflammatory markers (hsCRP and CRP)	0	0	0	3 (7,9)	4 (10,5)	13 (34)	18 (47)
Preporuke u smjernicama / Guidelines recommendations	0	0	0	3 (7,9)	10 (26,3)	9 (24)	16 (42)
Smanjuje težinu i duljinu jutarnje zakočenosti / Reduces the severity and longevity of morning stiffness	0	0	0	1 (2,6)	3 (7,9)	13 (34)	21 (55)
Smanjuje umor / Reduces fatigue	0	0	0	2 (5,3)	2 (5,3)	16 (42)	18 (47)
Pozitivan stav mojih kolega reumatologa / Positive attitude from my fellow rheumatologists	0	1 (2,6)	0	6 (15,8)	17 (44,7)	6 (16)	8 (21)
Zaustavljanje progresije strukturalnog oštećenja / Stopping the progression of structural damage	0	0	0	0	1 (2,6)	13 (34)	**24 (63)**
Omogućava bolju pokretljivost / Enables better mobility	0	0	0	1 (2,6)	0	15 (39)	**22 (58)**
Mogućnost postizanja inaktivnosti bolesti / The ability to achieve inactive disease	0	0	0	0	1 (2,6)	9 (24)	**28 (74)**
Indikacija i radiografskog i neradiografskog oblika bolesti / Indication for radiographic and non-radiographic form of disease	0	0	1 (2,6)	2 (5,3)	4 (10,5)	16 (42)	15 (39)
Učinkovit i na ostale manifestacije bolesti kao IBD§ i uveitis / Effectiveness on other disease manifestations such as IBD and uveitis	0	0	0	0	3 (7,9)	15 (39)	20 (53)
Dobar sigurnosni profil, niska incidencija teških infekcija i maligniteta / Good safety profile, low occurence of severe infections and malignancies	0	0	0	0	0	3 (8)	**34 (92)**
Nizak rizik imunogeničnosti / nizak rizik pojave neutralizirajućih protutijela na lijek (humano vs humanizirano) / Low risk of immunogenicity/low risk of neutralizing antibodies (human vs humanized)	0	0	0	2 (5,3)	5 (13,2)	15 (39)	16 (42)
Cijena terapije / The cost of therapy	1 (2,6)	2 (5,3)	1 (2,6)	5 (13,2)	17 (44,7)	8 (21)	4 (11)
Režim doziranja / Dosing regimen	0	0	2 (5,3)	5 (13,2)	17 (44,7)	8 (21)	6 (16)
Brzina djelotvornosti na simptome / The speed of effectiveness on symptome resolution	0	0	0	2 (5,3)	5 (13,2)	17 (45)	14 (37)
Mogućnost titracije / Titration ability	0	0	0	2 (5,3)	15 (39,5)	13 (34)	8 (21)
Brzi početak djelovanja / Quick onset of effectiveness	0	0	0	1 (2,6)	5 (13,2)	21 (55)	11 (29)
Način primjene – p.o.; s.c.; i.v. / Application method – p.o.; s.c.; i.v.	0	0	2 (5,3)	9 (23,7)	11 (28,9)	10 (26)	6 (16)

* PsA – psorijatični artritis / psoriatic arthritis
† axSpA – aksijalni spondiloartritis / axial spondyloarthritis
‡ CRP – C-reaktivni protein / C reactive protein
§ IBD – upalne bolesti crijeva / inflammatory bowel disease

je za axSpA dobar sigurnosni profil, niska incidencija teških infekcija i maligniteta, kod 71 (79%) ispitanika, a najmanje važna cijena, navedena kod 12 (13%).

Tablice 4, 5 i 6 prikazuju rezultate prema pojedinim skupinama ispitanika.

Najvažnija obilježja pri odabiru terapije u liječenju PsA za 23 (77%) ispitanika iz Grupe 1 jesu sposobnost lijeka u zaustavljanju strukturalne progresije bolesti i dobar sigurnosni profil (tablica 4).

Za 19 ispitanika (63%) najvažnija je komponenta djelotvornost lijeka na aksijalnu komponentu bolesti, za 18 ispitanika (60%) učinak na zglobove, a usko ih slijede i preporuke u smjernicama, koje su najvažnije za 17 (57%) ispitanika. Najmanje važne karakteristike pri izboru specifične terapije za ispitanike iz Grupe 1 jesu činjenice da uz biološki lijek nije potreban metotreksat, zatim cijena terapije, način primjene lijeka, učinak na promjene noktiju te brzina djelovanja na simptome. Analizom dobivenih odgovora ispitanika iz Grupe 1 pokazalo se kako je najvažnija karakteristika lijekova pri izboru specifične terapije u bolesnika s axSpA dobar sigurnosni profil, niska incidencija teških infekcija i maligniteta, i to kod njih 21 (70%). Zaustavljanje progresije strukturalnog oštećenja najvažnija je karakteristika za 19 (63%) ispitanih, mogućnost postizanja inaktivnosti bolesti za 18 (60%) kao i bolja pokretljivost, dok je smanjenje spinalne boli najvažnija karakteristika za 14 (47%) ispitanih. Ispitanicima iz Grupe 1 najmanje je važan način primjene terapije, zatim cijena, režim doziranja, brzina početka djelovanja te brzina učinka na simptome.

Najvažnija obilježja pri odabiru terapije u liječenju axSpA u ispitanika Grupe 2 jesu: dobar sigurnosni profil kod njih 16 (70%), bolja pokretljivost kod 13 (57%), mogućnost postizanja inaktivnosti bolesti za 11 (48%), kod 11 (48%) smanjenje spinalne boli te zaustavljanje progresije strukturalnog oštećenja za 15 (65%) ispitanih (tablica 5).

Najmanje važne karakteristike lijekova pri izboru specifične terapije u liječenju aksijalnog spondiloartritisa za ispitanike iz Grupe 2 jesu: cijena terapije, režim doziranja, pozitivan stav kolega reumatologa, mogućnost titracije i način primjene samog lijeka. U slučaju PsA, zaustavljanje progresije strukturalnog oštećenja najvažnija je karakteristika lijeka za njih 16 (70%), dok su za 19 (83%) ispitanika najvažniji dobar sigurnosni profil uz nisku incidenciju maligniteta te učinkovitost na zglobove. Kod nešto manje ispitanika, njih 15 (65%), najvažnije obilježje je djelotvornost na aksijalnu komponentu SpA, a usko ju slijedi mogućnost dostizanja minimalne/niske aktivnosti bolesti kod 14 (61%) ispitanika. Pet najmanje važnih karakteristika lijekova pri izboru specifične terapije kod bolesnika s PsA za ispitanike Grupe 2 jesu: cijena terapije, činjenica da uz biološki lijek nije potreban metotreksat, pozitivan stav kolega reumatologa, zatim mogućnost titracije i učinak na primjene na noktima.

Za ispitanike iz Grupe 3 najvažnija obilježja pri odabiru lijeka jesu: dobar sigurnosni profil, za njih 36 (95%), zatim učinak na zglobove, mogućnost dostizanja niske aktivnosti bolesti te zaustavljanje progresije strukturalnog oštećenja za njih 23 (61%) (tablica 6).

Najmanje važnim obilježjem pokazala se cijena terapije, za 3 (8%) ispitanika. Pri odabiru terapije u liječe-

Tablica 7. Pet najvažnijih obilježja lijeka pri izboru specifične terapije kod bolesnika s axSpA[†]

Table 7. The five most important drug characteristics when choosing a specific therapy for patients with axSpA[†]

	Aritmetička sredina / Arithmetic mean
Specijalizanti (Grupa 1) / Residents – Group 1	
Dobar sigurnosni profil, niska incidencija teških infekcija i maligniteta / Good safety profile, low occurrence of severe infections and malignancies	6,70
Zaustavljanje progresije strukturalnog oštećenja / Stopping the progression of structural damage	6,63
Mogućnost postizanja inaktivnosti bolesti / The ability to achieve inactive disease	6,53
Omogućava bolju pokretljivost / Enables better mobility	6,47
Smanjuje spinalnu bol / Reduces spinal pain	6,30
Specijalisti s iskustvom do 5 godina (Grupa 2) / Specialists with up to 5 years of work experience – Group 2	
Dobar sigurnosni profil, niska incidencija teških infekcija i maligniteta / Good safety profile, low occurrence of severe infections and malignancies	6,70
Omogućava bolju pokretljivost / Enables better mobility	6,48
Mogućnost postizanja inaktivnosti bolesti / The ability to achieve inactive disease	6,43
Smanjuje spinalnu bol / Reduces spinal pain	6,39
Zaustavljanje progresije strukturalnog oštećenja / Stopping the progression of structural damage	6,39
Specijalisti s iskustvom od 5 i više godina (Grupa 3) / Specialists with 5 and more years of work experience – Group 3	
Dobar sigurnosni profil, niska incidencija teških infekcija i maligniteta / Good safety profile, low occurrence of severe infections and malignancies	6,92
Mogućnost postizanja inaktivnosti bolesti / The ability to achieve inactive disease	6,71
Zaustavljanje progresije strukturalnog oštećenja / Stopping the progression of structural damage	6,61
Smanjuje spinalnu bol / Reduces spinal pain	6,58
Omogućava bolju pokretljivost / Enables better mobility	6,53

[†] axSpA – aksijalni spondiloartritis / axial spondyloarthritis

Tablica 8. Procjena značenja individualnih tvrdnji pri izboru specifične terapije kod bolesnika sa psorijatičnim artritisom

Table 8. Assessment of the importance of individual statements in therapy selection for patients with psoriatic arthritis

Koliko su važna sljedeća obilježja lijekova pri izboru specifične terapije kod bolesnika sa psorijatičnim artritisom (PsA)? / How important are the following drug characteristics when choosing a specific therapy in patients with psoriatic arthritis (PsA?)	Medijan (interkvartilni raspon) / *Median (interquartile range)*	Minimum – maksimum / Minimum – maximum
Preporuke u smjernicama / Guidelines recommendations	6 (6 – 7)	4 – 7
Režim doziranja / Dosing regimen	6 (5 – 7)	2 – 7
Pozitivan stav mojih kolega reumatologa / Positive attitude from my fellow rheumatologists	6 (5 – 6)	2 – 7
Učinkovitost na nokte / Nail efficiency	6 (5 – 6)	2 – 7
Potpuna rezolucija daktilitisa / Complete resolution of dactylitis	7 (6 – 7)	3 – 7
Mogućnost titracije / Possibility of titration	6 (5 – 7)	3 – 7
Djelotvornost na aksijalnu komponentu PsA / Efficacy on the axial PsA component	7 (6 – 7)	5 – 7
Dobar sigurnosni profil, niska incidencija teških infekcija i maligniteta / Good safety profile, low occurrence of severe infections and malignancies	7 (7 – 7)	5 – 7
Potpuna rezolucija entezitisa / Complete resolution of enthesitis	6 (6 – 7)	4 – 7
Učinkovitost na zglobove / Joint efficacy	7 (6 – 7)	5 – 7
Učinkovit i na ostale manifestacije bolesti kao IBD i uveitis / Effectiveness on other disease manifestations such as IBD and uveitis	6 (6 – 7)	4 – 7
Vaše dobro, dugogodišnje iskustvo s lijekom / Your positive, long-term experience with the drug	6 (5 – 7)	3 – 7
Uz biološki lijek nije potreban metotreksat / Methotrexate is not required with the biologic	5 (4 – 6)	2 – 7
Mogućnost dostizanja minimalne/niske aktivnosti bolesti / The ability to achieve minimal/low disease activity	7 (6 – 7)	5 – 7
Nizak rizik imunogeničnosti/nizak rizik pojave neutralizirajućih protutijela na lijek (humano vs humanizirano) / Low risk of immunogenicity/low risk of neutralizing antibodies (human vs humanized)	6 (6 – 7)	2 – 7
Cijena terapije / Cost of therapy	5 (4 – 6)	2 – 7
Zaustavljanje progresije strukturalnog oštećenja / Stopping the progression of structural damage	7 (6 – 7)	5 – 7
Mogućnost postizanja čiste kože / The ability to achieve clear skin	6 (6 – 7)	3 – 7
Brzina djelotvornosti na simptome / The speed of effectiveness on symptome resolution	6 (5 – 7)	2 – 7
Način primjene – p.o.; s.c.; i.v. / Application method – p.o.; s.c.; i.v.	5 (4 – 6)	2 – 7

nju axSpA, dobar sigurnosni profil lijeka predstavlja najvažniju karakteristiku za 34 (92%) ispitanika. Mogućnost postizanja inaktivnosti bolesti najvažnija je karakteristika kod njih 28 (74%), a slijede je zaustavljanje progresije strukturalnog oštećenja kod 24 (63%), zatim smanjenje spinalne boli za 25 (66%) te bolja pokretljivost kod 22 (58%) ispitanika. Cijena terapije najmanje je važna karakteristika lijeka pri odabiru specifične terapije u axSpA kod specijalista s radnim iskustvom preko pet godina, a slijede ju način primjene, režim doziranja, pozitivan stav kolega reumatologa te mogućnost titracije lijeka.

Pet najvažnijih obilježja lijekova pri izboru specifične terapije kod bolesnika s axSpA jesu: dobar sigurnosni profil, sposobnost zaustavljanja progresije strukturalnog oštećenja, mogućnost postizanja inaktivnosti bolesti, bolja pokretljivost te smanjenje spinalne boli. Sve navedene karakteristike, bez iznimke, odabrane su kao najvažnije kroz tri ispitivane skupine (tablica 7).

Među najvažnijim postavljenim tvrdnjama u liječenju PsA kod svih ispitivanih skupina nalaze se redom: potpuno povlačenje daktilitisa, djelotvornost na aksijalnu komponentu, dobar sigurnosni profil, učinak na zglobove, mogućnost dostizanja niske aktivnosti bole-

Tablica 9. Procjena značenja individualnih tvrdnji pri izboru specifične terapije kod bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom
Table 9. Assessment of the importance of individual statements in therapy selection for patients with axial spondyloarthritis

Koliko su važna sljedeća obilježja lijekova pri izboru specifične terapije kod bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom? / How important are the following drug characteristics when choosing a specific therapy in patients with axial spondyloarthritis?		
Smanjuje spinalnu bol / Reduces spinal pain	7 (6 – 7)	4 – 7
Smanjuje upalne markere (hsCRP i CRP) / Reduces inflammatory markers (hsCRP and CRP)	6 (5 – 7)	2 – 7
Preporuke u smjernicama / Guidelines recommendations	6 (6 – 7)	4 – 7
Smanjuje težinu i duljinu jutarnje zakočenosti / Reduces the severity and longevity of morning stiffness	6 (6 – 7)	4 – 7
Smanjuje umor / Reduces fatigue	6 (6 – 7)	3 – 7
Pozitivan stav mojih kolega reumatologa / Positive attitude from my fellow rheumatologists	6 (5 – 6)	2 – 7
Zaustavljanje progresije strukturalnog oštećenja / Stopping the progression of structural damage	7 (6 – 7)	2 – 7
Omogućava bolju pokretljivost / Enables better mobility	7 (6 – 7)	4 – 7
Mogućnost postizanja inaktivnosti bolesti / The ability to achieve inactive disease	7 (6 – 7)	5 – 7
Indikacija i radiografskog i neradiografskog oblika bolesti / Indication for radiographic and non-radiographic form of disease	6 (6 – 7)	3 – 7
Učinkovit i na ostale manifestacije bolesti kao IBD i uveitis / Effectiveness on other disease manifestations such as IBD and uveitis	6 (6 – 7)	4 – 7
Dobar sigurnosni profil, niska incidencija teških infekcija i maligniteta / Good safety profile, low occurrence of severe infections and malignancies	7 (7 – 7)	6 – 7
Nizak rizik imunogeničnosti / nizak rizik pojave neutralizirajućih protutijela na lijek (humano vs humanizirano) / Low risk of immunogenicity/low risk of neutralizing antibodies (humane vs humanized)	6 (5 – 7)	2 – 7
Cijena terapije / The cost of therapy	5 (4 – 6)	1 – 7
Režim doziranja / Dosing regimen	5 (5 – 6)	2 – 7
Brzina djelotvornosti na simptome / The speed of effectiveness on symptome resolution	6 (5 – 7)	3 – 7
Mogućnost titracije / Titration ability	6 (5 – 6)	3 – 7
Brzi početak djelovanja / Quick onset of effectiveness	6 (5 – 7)	3 – 7
Način primjene – p.o.; s.c.; i.v. / Application method – p.o.; s.c.; i.v.	5 (4 – 6)	2 – 7

sti te zaustavljanje progresije strukturalnog oštećenja (tablica 8).

Slične karakteristike najvažnije su i pri liječenju axSpA, uz dodatak smanjenja spinalne boli te omogućavanja bolje pokretljivosti (tablica 9).

Slična obilježja od jednake su važnosti pri odabiru terapije u liječenju PsA kod sve tri skupine ispitanika u ovisnosti o radnom iskustvu, a to su djelotvornost na aksijalnu komponentu, učinkovitost za zglobove i mogućnost dostizanja niske aktivnosti bolesti (tablica 10). Iznimku čini pozitivan stav kolega reumatologa koji je značajno manje važan ispitanicima iz Grupe 3 u odnosu na preostale ispitivane skupine. Pri odabiru terapije u liječenju axSpA vidljivo je kako je ispitanicima iz Grupe 3 značajno važnija komponenta smanjenja umora, dobroga sigurnosnog profila te brzine učinka na simptome u odnosu na preostale ispitivane skupine.

Iz tablice 11 vidljivo je kako je cijena pri odabiru terapije u liječenju PsA važnija karakteristika kod ispitanika iz Dalmacije u odnosu na Zagreb i Hrvatsko primorje, a u Slavoniji značajno važnije obilježje u odnosu na Zagreb i Primorje. Slično kao pri odabiru specifične terapije u liječenju PsA, pri liječenju axSpA cijena je značajno manje važna ispitanicima iz Zagreba u odnosu na Slavoniju i Dalmaciju. Slično je vidljivo i kod ispitanika iz Hrvatskog primorja, kojima je cijena također značajno manje važno obilježje pri odabiru specifične terapije u liječenju axSpA u odnosu na Dalmaciju.

Rasprava

U ovom ispitivanju koje je obuhvatilo specijaliste i specijalizante reumatologije te kliničke imunologije iz Hrvatske ispitivani su stavovi u vezi utjecaja određenih obilježja bioloških DMARD-ova u odabiru lijeka za

liječenje bolesnika s PsA i axSpA. Najvažnijim obilježjem lijeka pokazao se dobar sigurnosni profil uz nisku incidenciju maligniteta i teških infekcija, a slijede ga učinkovitost na artritis i zaustavljanje progresije strukturalnog oštećenja. Slične karakteristike pokazale su se jednako važnima samim pacijentima u studiji Sumptona i suradnika iz 2021. godine, gdje su pacijenti kao prioritet pri odabiru terapije u liječenju PsA naveli izbjegavanje teških komplikacija i infekcija te održavanje sposobnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti i radnih obveza.[9] U liječenju axSpA najvažnijim karakteristikama pri odabiru terapije pokazali su se također dobar sigurnosni profil, niska incidencija teških infekcija i maligniteta, zaustavljanje progresije strukturalnog oštećenja, mogućnost postizanja inaktivnosti bolesti te omogućavanje bolje pokretljivosti. Jedna od najmanje važnih karakteristika u liječenju kako PsA, tako i axSpA, jest cijena terapije u naših ispitanika. Nasuprot tomu, u skupini od 122 reumatologa iz Indije u istraživanju iz 2021. godine čak 84,9 % ispitanika navelo je cijenu terapije kao glavni ograničavajući čimbenik pri nastavku liječenja pacijenta primjenom bioloških DMARD-ova (točnije TNFα-inhibitora).[10] Navedeno bi se moglo objasniti financijskim ograničenjima u pojedinim zemljama te nedostupnosti više razine zdravstvene zaštite i multidisciplinarnih timova. Nadalje, u analizi najvažnijih obilježja pri odabiru terapije za pojedine skupine ispitanika vidljivo je kako su slična obilježja jednako važna u svim navedenim skupinama liječnika – dobar sigurnosni profil, zaustavljanje progresije strukturalnih oštećenja, učinkovitost na zglobnu i na aksijalnu komponentu. Među najvažnijima od postavljenih tvrdnji za liječenje PsA kod svih ispitivanih skupina potpuno je povlačenje daktilitisa. Slični su rezultati dobiveni u istraživanju Rich-Garg i suradnika, koje je provedeno u suradnji s reumatolozima iz pet država, a u kojem je većina (50% i 60%) navela uveitis i daktilitis kao specifične odlike bolesti koje im pripomažu pri dijagnozi axSpA te samim time prilikom uvođenja odgovarajuće terapije.[11] Navedeno se može usporediti i s recentnim radom Liote i suradnika, u kojem tek 19 (20%) ispitanika ne bi promijenilo temeljnu terapiju pacijentima s daktilitisom/oligoartritisom i entezitisom.[12]

Zanimljivo je da su se, posebice za Grupu 1, pozicioniranje lijeka i preporuke za njegovo korištenje u smjernicama pokazale kao jedno od najvažnijih obilježja pri odabiru terapije u liječenju PsA. Takav je rezultat vjerojatno posljedica manjega osobnog kliničkog iskustva u odnosu na druge dvije ispitivane skupine. Slično je prikazano u poljskom istraživanju iz 2021. godine, gdje su smjernice EULAR-a i ACR-a bile glavne vodilje reumatolozima pri liječenju RA.[13] Nadalje, isto tako je u istraživanju iz Turske pokazana visoka razina slaganja stavova specijalista fizijatara sa smjernicama u liječenju reumatoidnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa.[14] S druge strane, za skupine specijalista (Grupe 2 i 3) mogućnost dostizanja niske aktivnosti odnosno inaktivne bolesti pokazala se važnijim obilježjem pri odabiru terapije nego ispitanicima iz Grupe 1, što se može povezati s manjom prvotnom dostupnosti i postojanjem bioloških lijekova na tržištu tijekom njihovoga specijalističkog usavršavanja u odnosu na sadašnje specijalizante. U tom se kontekstu može objasniti manja sklonost danas već standardiziranoj praksi brze zamjene bioloških lijekova (tzv. *switch*) u slučaju smanjene učinkovitosti, odnosno neučinkovitosti. Slično je nađeno i u radu Pereira-Gillion i suradnika na skupini od 42 ispitana reumatologa, gdje je vidljivo kako je visoka aktivnost bolesti kod približno 60% ispitanika jedan od glavnih razloga za uvođenje TNFα-inhibitora u liječenje spondiloartritisa.[15] Analizirajući prema skupinama lijekova u liječenju axSpA, sve su skupine ispitanika navele jednaka obilježja kao najbitnija pri odabiru terapije – smanjenje spinalne boli, dobar sigurnosni profil, zaustavljanje progresije strukturalnog oštećenja, mogućnost postizanja inaktivnosti bolesti te bolju pokretljivost bolesnika. Ovdje je vidljivo, za razliku od odgovora za liječenje PsA, kako je uz specijaliste (Grupe 2 i 3) i skupina specijalizanta (Grupa 1) kao jedno od najvažnijih obilježja izabrala mogućnost postizanja inaktivnosti bolesti. Vjerojatno je razlog u ograničenom terapijskom izboru u liječenju aksijalnog oblika SpA primjenom NSAR-a i bioloških lijekova, za razliku od PsA gdje se na aktivnost bolesti može utjecati i titracijom terapijske doze konvencionalnoga sintetskog DMARD-a.

Prema rezultatima prikazanima u tablici 8 može se uočiti kako su u svim ispitivanim skupinama slična obilježja među najmanje važnima pri odabiru terapije u liječenju PsA, uz pojedine iznimke. Tako je u Grupi 1 među najmanje važnim obilježjima bila brzina učinka na simptome, što se djelomično može objasniti činjenicom da je u novijoj eri reumatologije dostupno sve više različitih lijekova, što olakšava promjenu i prilagodbu terapije ako se u željenom vremenskom okviru ne postigne očekivan klinički učinak. Također, vidljivo je da u ispitanika Grupa 2 i 3 pozitivan stav kolega reumatologa predstavlja jedno od najmanje važnih obilježja pri odabiru terapije, što možemo povezati s većim kliničkim iskustvom navedenih skupina u odnosu na Grupu 1. Za razliku od navedenoga, u radu Almine Kalkan i suradnika nađeno je da je utjecaj starijih kolega bitna odrednica pri odlučivanju u uvođenju biološkog lijeka.[16] Razlike u rezultatu možda su posljedica činjenice kako se u tom usporednom istraživanju reumatologe nije dijelilo po godinama iskustva i radnog staža, kao što je to bio slučaj s našim istraživanjem. Nadalje, analizom najmanje važnih obilježja u liječenju axSpA vidljivo je kako su slični odgovori prisutni u sve tri ispitivane skupine i odnose se na cijenu

Tablica 10. Procjena značenja individualnih tvrdnji prema statusu specijalizacije i profesionalnom iskustvu specijalista

Table 10. The importance of individual statements according to specialty status and professional experience as specialists

Ocjena važnosti pojedine tvrdnje u vezi obilježja lijekova prema grupama ispitanika (Assessment of the importance of individual statements regarding drug characteristics according to groups of respondents) Koliko su važna sljedeća obilježja lijekova pri izboru specifične terapije kod bolesnika sa psorijatičnim artritisom (PsA)? / How important are the following drug characteristics when choosing a specific therapy for psoriatic arthritis patients (PsA)?	Medijan (interkvartilni raspon) / Median (interquartile range)			*P**
	Specijalizant / Resident	Specijalist do 5 godina / Specialist with up to 5 years of work experience	Specijalist s 5 i više godina / Specialist with 5 and more years of work experience	
Preporuke u smjernicama / Guidelines recommendations	7 (6 – 7)	6 (6 – 7)	6 (6 – 7)	0,24
Režim doziranja / Dosing regimen	6 (6 – 7)	6 (5 – 6)	6 (5 – 7)	0,22
Pozitivan stav mojih kolega reumatologa / Positive attitude from my fellow rheumatologists	6 (6 – 7)	6 (4 – 6)	5 (5 – 6)	**0,02**†
Učinkovitost na nokte / Nail efficacy	6 (5 – 6)	6 (5 – 7)	6 (5 – 7)	0,66
Potpuna rezolucija daktilitisa / Complete resolution of dactylitis	6 (5 – 7)	7 (6 – 7)	7 (6 – 7)	0,23
Mogućnost titracije / Possibility of titration	6 (5 – 7)	5 (5 – 6)	6 (5 – 7)	0,09
Djelotvornost na aksijalnu komponentu PsA / Efficacy on the axial PsA component	7 (6 – 7)	7 (6 – 7)	7 (6 – 7)	0,88
Dobar sigurnosni profil, niska incidencija teških infekcija i maligniteta / Good safety profile, low occurence of severe infections and malignancies	7 (6,75 – 7)	7 (7 – 7)	7 (7 – 7)	0,09
Potpuna rezolucija entezitisa / Complete resolution of enthesitis	6,5 (6 – 7)	6 (6 – 7)	7 (6 – 7)	0,61
Učinkovitost na zglobove / Joint efficacy	7 (6 – 7)	7 (7 – 7)	7 (7 – 7)	0,12
Učinkovit i na ostale manifestacije bolesti kao IBD i uveitis / Effectiveness on other disease manifestations such as IBD and uveitis	6,5 (6 – 7)	6 (6 – 7)	7 (6 – 7)	0,72
Vaše dobro, dugogodišnje iskustvo s lijekom / Your positive, long-term experience with the drug	6 (5 – 7)	6 (5 – 6)	6 (6 – 7)	0,18
Uz biološki lijek nije potreban metotreksat / Methotrexate is not required with the biologic	4 (4 – 6)	5 (4 – 6)	5 (4 – 6)	0,07
Mogućnost dostizanja minimalne/niske aktivnosti bolesti / The ability to achieve minimal/low disease activity	7 (6 – 7)	7 (6 – 7)	7 (6 – 7)	0,28
Nizak rizik imunogeničnosti/nizak rizik pojave neutralizirajućih protutijela na lijek (humano vs humanizirano) / Low risk of immunogenicity/low risk of neutralizing antibodies (humane vs humanized)	6 (5 – 7)	6 (5 – 7)	6 (6 – 7)	0,24
Cijena terapije / The cost of therapy	5 (4 – 6)	5 (4 – 5)	5 (4 – 6)	0,47
Zaustavljanje progresije strukturalnog oštećenja / Stopping the progression of structural damage	7 (6,8 – 7)	7 (6 – 7)	7 (6 – 7)	0,33
Mogućnost postizanja čiste kože / The ability to achieve clear skin	6 (5,8 – 7)	6 (6 – 7)	6 (6 – 7)	0,11
Brzina djelotvornosti na simptome / The speed of effectiveness on symptome resolution	6 (5 – 6)	6 (5 – 7)	6 (5 – 7)	0,51
Način primjene – p.o.; s.c.; i.v. / Application method – p.o.; s.c.; i.v.	5 (4,8 – 6)	5 (5 – 7)	5 (4 – 6)	0,65

Tablica 10. Nastavak
Table 10. Continued

Ocjena važnosti pojedine tvrdnje u vezi obilježja lijekova prema grupama ispitanika (Assessment of the importance of individual statements regarding drug characteristics according to groups of respondents) Koliko su važna sljedeća obilježja lijekova pri izboru specifične terapije kod bolesnika sa psorijatičnim artritisom (PsA)? / How important are the following drug characteristics when choosing a specific therapy for psoriatic arthritis patients (PsA)?	Medijan (interkvartilni raspon) / Median (interquartile range)			*P**
	Specijalizant / Resident	Specijalist do 5 godina / Specialist with up to 5 years of work experience	Specijalist s 5 i više godina / Specialist with 5 and more years of work experience	
Koliko su važna sljedeća obilježja lijekova pri izboru specifične terapije kod bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom? / How important are the following drug characteristics when choosing a specific therapy for axial spondyloarthritis patients?				
Smanjuje spinalnu bol / Reduces spinal pain	6 (6 – 7)	6 (6 – 7)	7 (6 – 7)	0,18
Smanjuje upalne markere (hsCRP i CRP) / Reduces inflammatory markers (hsCRP and CRP)	6 (5 – 7)	6 (5 – 7)	6 (6 – 7)	0,05
Preporuke u smjernicama / Guidelines recommendations	6 (6 – 7)	6 (6 – 7)	6 (5 – 7)	0,50
Smanjuje težinu i duljinu jutarnje zakočenosti / Reduces the severity and longevity of morning stiffness	6 (6 – 7)	6 (6 – 7)	7 (6 – 7)	0,23
Smanjuje umor / Reduces fatigue	5 (5 – 6,3)	5 (5 – 6)	6 (6 – 7)	**0,02**‡
Pozitivan stav mojih kolega reumatologa / Positive attitude from my fellow rheumatologists	6 (5 – 7)	6 (4 – 6)	5 (5 – 6)	0,09
Zaustavljanje progresije strukturalnog oštećenja / Stopping the progression of structural damage	7 (6 – 7)	7 (6 – 7)	7 (6 – 7)	0,99
Omogućava bolju pokretljivost / Enables better mobility	7 (6 – 7)	7 (6 – 7)	7 (6 – 7)	0,97
Mogućnost postizanja inaktivnosti bolesti / The ability to achieve inactive disease	7 (6 – 7)	6 (6 – 7)	7 (6 – 7)	0,13
Indikacija i radiografskog i neradiografskog oblika bolesti / Indication for radiographic and non-radiographic form of disease	6 (6 – 7)	6 (6 – 7)	6 (6 – 7)	0,85
Učinkovit i na ostale manifestacije bolesti kao IBD i uveitis / Effectiveness on other disease manifestations such as IBD and uveitis	6 (6 – 7)	6 (6 – 7)	7 (6 – 7)	0,54
Dobar sigurnosni profil, niska incidencija teških infekcija i maligniteta / Good safety profile, low occurence of severe infections and malignancies	6 (6 – 7)	6 (6 – 7)	7 (7 – 7)	**0,04**‡
Nizak rizik imunogeničnosti / nizak rizik pojave neutralizirajućih protutijela na lijek (humano vs humanizirano) / Low risk of immunogenicity/low risk of neutralizing antibodies (humane vs humanized)	6 (5,8 – 7)	6 (5 – 7)	6 (6 – 7)	0,15
Cijena terapije / The cost of therapy	5,5 (4 – 6)	5 (4 – 5)	5 (5 – 6)	0,17
Režim doziranja / Dosing regimen	6 (4,5 – 6)	5 (5 – 6)	5 (5 – 6)	0,89
Brzina djelotvornosti na simptome / The speed of effectiveness on symptome resolution	6 (5 – 6)	5 (5 – 7)	6 (6 – 7)	**0,04**§
Mogućnost titracije / Titration ability	6 (5 – 7)	5 (4 – 6)	6 (5 – 6)	0,43
Brzi početak djelovanja / Quick onset of effectiveness	6 (5 – 6)	5 (5 – 7)	6 (6 – 7)	0,06
Način primjene – p.o.; s.c.; i.v. / Application method – p.o.; s.c.; i.v.)	5 (4 – 6)	6 (4 – 6)	5 (4 – 6)	0,73

* Kruskal-Wallis test (*Post hoc Conover*)

† Na razini P<0,05 specijalistima s više od 5 godina iskustva značajno je manje važan pozitivan stav kolega reumatologa, u odnosu na specijalizante / At the P <0,05 level, for specialists with over 5 years of work experience, the positive opinion of fellow rheumatologists is significantly less important than for residents

‡ Na razini P<0,05 specijalistima s više od 5 godina iskustva značajno je važnije u odnosu na specijalizante i specijaliste s manje od 5 godina iskustva / At the P <0,05 level, it is significantly more important to specialists with over 5 years of work experience than to residents and specialist with under 5 years of work experience

§ Na razini P<0,05 specijalistima s više od 5 godina iskustva značajno je važnije u odnosu na specijalizante / At the P <0,05 level, it is significantly more important to specialists with over 5 years of work experience than to residents

Tablica 11. Procjena značenja individualnih tvrdnji prema mjestu/regiji zaposlenja
Table 11. The importance of individual statements in therapy selection regarding place of employment

Ocjena važnosti pojedine tvrdnje u odnosu na MJESTO / REGIJU RADA / Assessment of the importance of an individual claim in relation to the place/region of work Koliko su važne sljedeće karakteristike lijekova pri izboru specifične terapije kod bolesnika sa psorijatičnim artritisom (PsA)? /How important are the following drug characteristics when choosing a specific therapy for psoriatic arthritis (PsA) patients?	Medijan (interkvartilni raspon) / Median (interquartile range)				*P**
	Slavonija / Slavonia	Zagreb	Primorje	Dalmacija / Dalmatia	
Preporuke u smjernicama / Guidelines recommendations	7 (6 – 7)	6 (6 – 7)	6 (6 – 7)	7 (6 – 7)	0,21
Režim doziranja / Dosing regimen	6 (4,8 – 7)	6 (5 – 6)	5 (3,5 – 6,5)	7 (5 – 7)	0,22
Pozitivan stav mojih kolega reumatologa / Positive attitude of my fellow rheumatologists	6 (5,8 – 7)	5 (4 – 6)	6 (4 – 6,5)	6 (6 – 6,25)	0,07
Učinkovitost na nokte / Nail efficacy	6 (5 – 6,3)	6 (5 – 6)	5 (4 – 6,5)	6 (5 – 7)	0,36
Potpuna rezolucija daktilitisa / Complete resolution of dactilitis	6,5 (6 – 7)	7 (6 – 7)	6 (5,5 – 7)	7 (6 – 7)	0,91
Mogućnost titracije / Titration ability	6 (5 – 7)	6 (5 – 6)	7 (5 – 7)	6 (5 – 7)	0,51
Djelotvornost na aksijalnu komponentu PsA / Efficacy on the axial PsA component	7 (6 – 7)	7 (6 – 7)	6 (5,5 – 7)	7 (6,75 – 7)	0,28
Dobar sigurnosni profil, niska incidencija teških infekcija i maligniteta / Good safety profile, low occurence of severe infections and malignancies	7 (7 – 7)	7 (7 – 7)	7 (7 – 7)	7 (7 – 7)	0,23
Potpuna rezolucija entezitisa / Complete resolution of enthesitis	6,5 (5,8 – 7)	7 (6 – 7)	6 (5,5 – 7)	7 (6 – 7)	0,77
Učinkovitost na zglobove / Joint efficacy	7 (6 – 7)	7 (7 – 7)	7 (6,5 – 7)	7 (6,75 – 7)	0,75
Učinkovit i na ostale manifestacije bolesti kao IBD i uveitis / Effectiveness on other disease manifestations such as IBD and uveitis	6,5 (6 – 7)	6 (6 – 7)	7 (6 – 7)	7 (6 – 7)	0,52
Vaše dobro, dugogodišnje iskustvo s lijekom / Your positive, long-term experience with the drug	6 (6 – 7)	6 (5 – 7)	6 (4,5 – 6,5)	6 (6 – 7)	0,25
Uz biološki lijek nije potreban metotreksat / Methotrexate is not required with the biologic	4 (4 – 5,5)	5 (4 – 6)	5 (4 – 5,5)	5 (4 – 7)	0,71
Mogućnost dostizanja minimalne/niske aktivnosti bolesti / The ability to achieve minimal/low disease activity	7 (7 – 7)	7 (6 – 7)	7 (6 – 7)	7 (6 – 7)	0,43
Nizak rizik imunogeničnosti/nizak rizik pojave neutralizirajućih protutijela na lijek (humano vs humanizirano) / Low risk of immunogenicity/low risk of neutralizing antibodies (humane vs humanized)	7 (6 – 7)	6 (5 – 7)	6 (5 – 7)	6,5 (6 – 7)	0,07
Cijena terapije / The cost of therapy	6 (4,5 – 7)	5 (3,8 – 6)	4 (3,5 – 5)	5,5 (5 – 6)	**0,02**†
Zaustavljanje progresije strukturalnog oštećenja / Stopping the progression of structural damage	7 (6,8 – 7)	7 (6 – 7)	7 (6 – 7)	7 (6,75 – 7)	0,63
Mogućnost postizanja čiste kože / The ability to achieve clear skin	7 (6 – 7)	6 (6 – 7)	6 (5 – 7)	6 (6 – 7)	0,30
Brzina djelotvornosti na simptome / The speed of effectiveness on symptome resolution	6 (5,8 – 7)	6 (5 – 7)	6 (5 – 6,5)	6 (5,75 – 6,25)	0,74
Način primjene – p.o.; s.c.; i.v. / Application method – p.o.; s.c.; i.v.	4,5 (4 – 6)	5 (5 – 6)	5 (5 – 6)	6 (4,75 – 7)	0,50

Tablica 11. Nastavak
Table 11. Continued

Ocjena važnosti pojedine tvrdnje u odnosu na MJESTO / REGIJU RADA / Assessment of the importance of an individual claim in relation to the place/region of work Koliko su važne sljedeće karakteristike lijekova pri izboru specifične terapije kod bolesnika sa psorijatičnim artritisom (PsA)? /How important are the following drug characteristics when choosing a specific therapy for psoriatic arthritis (PsA) patients?	Medijan (interkvartilni raspon) / Median (interquartile range)				P*
	Slavonija / Slavonia	Zagreb	Primorje	Dalmacija / Dalmatia	
Koliko su važne sljedeće karakteristike lijekova pri izboru specifične terapije kod bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom? / How important are the following drug characteristics when choosing a specific therapy in axial spondyloarthritis patients?					
Smanjuje spinalnu bol / Reduces spinal pain	6,5 (5,8 – 7)	6 (6 – 7)	7 (6,5 – 7)	7 (6 – 7)	0,30
Smanjuje upalne markere (hsCRP i CRP) / Reduces inflammatory markers (hsCRP and CRP)	7 (6 – 7)	6 (5 – 7)	7 (5,5 – 7)	5 (5 – 7)	0,07
Preporuke u smjernicama / Guidelines recommendations	6,5 (5 – 7)	6 (6 – 7)	7 (6 – 7)	7 (5,75 – 7)	0,24
Smanjuje težinu i duljinu jutarnje zakočenosti / Reduces the severity and longevity of morning stiffness	6 (5,8 – 7)	6 (6 – 7)	7 (6 – 7)	7 (6 – 7)	0,63
Smanjuje umor / Reduces fatigue	6 (5,8 – 7)	6 (6 – 7)	7 (5,5 – 7)	6 (5 – 7)	0,67
Pozitivan stav mojih kolega reumatologa / Positive attitude from my fellow rheumatologists	6 (4,8 – 7)	5 (4 – 6)	6 (5 – 7)	6 (5,75 – 7)	0,06
Zaustavljanje progresije strukturalnog oštećenja / Stopping the progression of structural damage	7 (6,8 – 7)	7 (6 – 7)	7 (6 – 7)	7 (7 – 7)	0,31
Omogućava bolju pokretljivost / Enables better mobility	7 (6 – 7)	7 (6 – 7)	7 (6 – 7)	7 (7 – 7)	0,08
Mogućnost postizanja inaktivnosti bolesti / The ability to achieve inactive disease	7 (6 – 7)	7 (6 – 7)	7 (5,5 – 7)	7 (6,75 – 7)	0,48
Indikacija i radiografskog i neradiografskog oblika bolesti / Indication for radiographic and non-radiographic form of disease	6 (5,8 – 7)	6 (6 – 7)	6 (4,5 – 7)	6 (6 – 7)	0,78
Učinkovit i na ostale manifestacije bolesti kao IBD i uveitis / Effectiveness on other disease manifestations such as IBD and uveitis	6,5 (6 – 7)	6 (6 – 7)	7 (6,5 – 7)	6,5 (6 – 7)	0,36
Dobar sigurnosni profil, niska incidencija teških infekcija i maligniteta / Good safety profile, low occurence of severe infections and malignancies	7 (7 – 7)	7 (6 – 7)	7 (6,5 – 7)	7 (7 – 7)	0,13
Nizak rizik imunogeničnosti / nizak rizik pojave neutralizirajućih protutijela na lijek (humano vs humanizirano) / Low risk of immunogenicity/low risk of neutralizing antibodies (humane vs humanized)	6,5 (6 – 7)	6 (5 – 6)	6 (5,5 – 7)	6,5 (5 – 7)	0,20
Cijena terapije / The cost of therapy	5 (5 – 6,3)	4,5 (3 – 5)	5 (3,5 – 5)	6 (5 – 6)	**0,003**‡
Režim doziranja / Dosing regimen	5,5 (4,8 – 6)	5 (4 – 6)	5 (4 – 5,5)	5 (5 – 7)	0,19
Brzina djelotvornosti na simptome / The speed of effectiveness on symptome resolution	6 (5,8 – 7)	6 (5 – 7)	6 (4,5 – 7)	6 (5 – 6,25)	0,77
Mogućnost titracije / Titration ability	6 (4,8 – 6,3)	5 (5 – 6)	6 (5,5 – 7)	6 (5 – 7)	0,20
Brzi početak djelovanja / Quick onset of effectiveness	6 (5,8 – 7)	6 (5 – 7)	6 (4,5 – 6)	6 (5 – 6,25)	0,63
Način primjene – p.o.; s.c.; i.v / Application method – p.o.; s.c.; i.v.	5 (4 – 6)	5 (4 – 6)	6 (4 – 6)	6 (4,75 – 7)	0,42

* Kruskal-Wallis test (*Post hoc Conover*)

† Na razini P<0,05 značajno je važnija cijena terapije u Slavoniji u odnosu na Zagreb i Primorje, a ispitanicima iz Dalmacije cijena je važnija u odnosu na Zagreb i Primorje. / At the P<0,05 level the cost of therapy is significantly more important in Slavonia than in Zagreb and Primorje; the price is more important to respondents from Dalmatia than from Zagreb and Primorje.

‡ Na razini P<0,05 ispitanicima iz Zagreba je značajno manje važnija cijena (axSpA) u odnosu na Slavoniju i Dalmaciju, kao i ispitanicima iz Primorja u odnosu na Dalmaciju. / At the P <0,05 level the price is significantly less important to respondents from Zagreb (axSpA) than from Slavonia and Dalmatia, as well as respondents from Primorje than from Dalmatia.

terapije, način primjene te režim doziranja. Kao i kod PsA, pozitivan stav kolega reumatologa među najmanje važnim je karakteristikama u Grupama 2 i 3 u odnosu na odgovore ispitanika iz Grupe 1.

Prema rezultatima svih grupa ispitanika (sumirano u tablici 12) o važnosti pojedinih obilježja pri odabiru specifične terapije u liječenju PsA i axSpA, vidljivo je kako je u Grupi 3 značajno važnije da odabrana terapija smanjuje umor u pacijenta s axSpA u odnosu na preostale dvije ispitivane skupine, što se ponovno može povezati s većom količinom kliničkog iskustva i cjelovitim pristupom pacijentu, uzimajući u obzir psihološke aspekte kronične bolesti. Također, u toj ispitivanoj skupini pokazana je veća važnost brzine učinka na simptome u odnosu na Grupu 1.

Pri analizi važnosti pojedinog obilježja lijeka pri odabiru terapije u liječenju PsA i axSpA cijena terapije pokazala se značajno važnijom ispitanicima iz Slavonije u odnosu na Zagreb i Hrvatsko primorje, što se može objasniti time da je Slavonija ekonomski i gospodarski slabije razvijena regija. Isto se može utvrditi i za Dalmaciju, gdje je ispitanicima cijena također važnija u odnosu na Zagreb i Hrvatsko primorje. Sukladno navedenom, i u radu skupine europskih autora iz 2013. godine zaključeno je da je razvidno kako su u zemljama nižeg socioekonomskog standarda kriteriji za uvođenje biološkog lijeka stroži nego u razvijenijim zemljama.[17]

Jedno od ograničenja studije jest da centri u kojima rade ispitanici iz ovog istraživanja ne raspolažu s jednakim budžetom (što utječe na odabir terapije), niti svaki centar ima jednako kliničko iskustvo (uzimajući u obzir kako su ispitivanjem obuhvaćene kliničke i opće bolnice). Ove činjenice svakako utječu na odabir važnosti pojedinog obilježja, odnosno izabranog odgovora. Jedno od mogućih ograničenja provedenog istraživanja jest činjenica da su u istoj skupini ispitanika s duljim specijalističkim stažom (Grupa 3) bile dvije podskupine s različitom bazičnom edukacijom (internisti, fizijatri), no s obzirom na male brojeve nije bilo svrhovito praviti usporedbe između skupina s bazičnom internističkom i fizijatrijskom edukacijom.

Nadalje, rasprava i usporedba naših nalaza s drugim istraživanjima ograničena je relativno malim brojem ovakvih istraživanja, ali s druge strane nepostojanje mnogo radova kojima su se istraživala slična mišljenja ordinirajućih liječnika daje vrijednost ovom radu. Glavna je prednost ovog istraživanja relativno veliki uzorak ispitanika (bez obzira ne činjenicu da su autori ponovno ustanovili brojne nepodudarnosti u službenim evidencijama broja aktivnih specijalista i specijalizanata). Autori smatraju da analizirani uzorak predstavlja reprezentativni uzorak cijele populacije specijalista/specijalizanata reumatologa i kliničkih imunologa iz različitih regija Republike Hrvatske, što omogućuje kvalitetan uvid u njihove stavove i mišljenja kako na razini cijele države, tako i pojedinih regija.

Zaključno, na temelju rezultata istraživanja na uzorku specijalizanata i specijalista reumatologije te kliničke imunologije može se izvesti zaključak kako je najvažnije obilježje lijeka pri odabiru specifične terapije za liječenje PsA i axSpA dobar sigurnosni profil uz nisku incidenciju maligniteta i teških infekcija, dok je najmanje važna cijena lijeka. U skupini specijalizanata reumatologije te kliničke imunologije preporuke u smjernicama pokazale su se jednim od najvažnijih obilježja pri odabiru terapije u liječenju PsA, dok su specijalistima reumatologije te kliničke imunologije mogućnost dostizanja niske aktivnosti, odnosno inaktivne bolesti važnija obilježja pri odabiru terapije u liječenju PsA.

Specijalistima s pet i više godina iskustva značajno je važnija brzina učinka na simptome te smanjenje umora u pacijenata s axSpA. Cijena terapije značajno je važnija ispitanicima iz Slavonije u odnosu na ispitanike iz Zagreba i Hrvatskog primorja.

Ovo istraživanje na reprezentativnom uzorku liječnika različitog iskustva koji zbrinjavaju bolesnike s upalnim reumatskim bolestima u Hrvatskoj ukazuje na donekle različite stavove u izboru terapije. Istovremeno, istraživanje upućuje na važnost temeljne, ali i trajne edukacije te dopunjavanja znanja kao i na potrebu dobre međusobne komunikacije tih liječnika u odluci o izboru odgovarajuće terapije za pojedinog bolesnika.

ZAHVALA

Autori zahvaljuju članovima Savjetodavnog odbora prof. dr. sc. Branimiru Aniću, prof. dr. sc. Tatjani Kehler, prof. dr. sc. Jadranki Morović Vergles, prof. dr. sc. Porinu Periću, prof. dr. sc. Simeonu Graziju, prof. dr. sc. Srđanu Novaku, doc. dr. sc. Višnji Prus i prof. dr. sc. Dijani Perković na prijedlozima u osmišljavanju upitnika. Nadalje, autori zahvaljuju upravi Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora na podatcima o članstvu.

Konačno, autori posebno zahvaljuju svim kolegama specijalistima i specijalizantima reumatolozima i kliničkim imunolozima koji su odgovorili na pitanja iz istraživanja.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: VP, SG, BA

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: AM, AMM, DU, VP, SG, BA, JMA

Pisanje prve verzije rada: AM, AMM, DU, JMA

Kritička revizija: VP, SG, BA, JMA

LITERATURA

1. *Liew JW, Gensler LS.* Axial Spondyloarthritis & Arthritis Associated with Inflammatory Bowel Disease. U: Stone JH, ur. Current Diagnosis & Treatment: Rheumatology, 4. izd. McGraw Hill; 2021. [serial on the Internet]. Dostupno na: https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3017&sectionid=253715288 (Pristupljeno: 18. kolovoza 2023.)
2. *Husni M.* Psoriatic Arthritis. U: Stone JH, ur. Current Diagnosis & Treatment: Rheumatology, 4. izd. McGraw Hill; 2021. [serial on the Internet]. Dostupno na: https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3017&sectionid=253715465 (Pristupljeno: 18. kolovoza 2023.)
3. *Ocampo DV, Gladman D.* Psoriatic arthritis. F1000Res. 2019; 8:F1000 Faculty Rev-1665.
4. *Rudwaleit M, Heijde van der D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT i sur.* The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis. 2011;70:25-31.
5. *Rudwaleit M, Heijde van der D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J i sur.* The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009;68:777-83.
6. *Anić B, Padjen I.* Liječenje psorijatičnog artritisa biološkim i ciljanim sintetskim lijekovima. Reumatizam. 2017;64(Suppl 1):67–71.
7. *Grazio S, Novak S, Laktašić-Žerjavić N, Anić B, Babić-Naglić Đ, Grubišić F i sur.* Prijedlog preporuka za liječenje odraslih bolesnika sa spondiloartritisom biološkim lijekovima. Reumatizam. 2017;64(2):71–87.
8. *Hrvatsko reumatološko društvo.* Dostupno na: http://reumatologija.org/preporuke/. [Pristupljeno: 18. kolovoza 2023.].
9. *Sumpton D, Kelly A, Craig CJ, Hassett G, Kane B, Oliffe M i sur.* Preferences for biologic treatment in patients with psoriatic arthritis: A discrete choice experiment. Arthritis Care Res. 2022;74(8):1234-43.
10. *Pathak H, Ajmani S, Kumar A, Misra R.* Services provided for axial spondyloarthritis patients by rheumatologists in India: a survey. Rheumatol Adv Pract. 2021;5(2):rkab048.
11. *Rich-Garg N, Danve A, Choi D, Vakil-Gilani K, Akkoc N, Azevedo V i sur.* Assessing rheumatologists' attitudes and utilization of classification criteria for ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: a global effort. Clin Rheumatol. 2021; 40:949-54.
12. *Liote F, Constantin A, Dahan E, Quiniou JB, Frazier E, Sibilia J.* A prospective survey on therapeutic inertia in psoriatic arthritis (OPTI'PsA). Br J Rheumatol. 2023;63(2):1-9.
13. *Batko B, Korkosz M, Jus A, Wiland P.* Management of rheumatoid arthritis in Poland – where daily practice might not always meet evidence-based guidelines. Arch Med Sci. 2021;17 (5):1286-93.
14. *Ozgocmen S, Akgul O, Akinci A, Ataman S, Birtane M, Bodur H i sur.* Agreement of Turkish physiatrists with the assessment in spondyloarthritis international society and the European League against Rheumatism recommendations for the management of ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Open Rheumatol J. 2012;6:1-5.
15. *Pereira-Gillion C, Marot M, Griffoul-Espitalier I, Andras L, Goupille P, Salliot C.* Application of reccomendations regarding the use of subcutaneous tumor necrosis factor inhibitors in spondyloarthritis by rheumatologists in daily practice. J Rheumatol. 2018;45:4.
16. *Kalkan A, Roback K, Hallert E, Carlsson P.* Factors influencing rheumatologists' prescription of biological treatment in rheumatoid arthritis:an interview study. Implement Sci. 2014;9:153.
17. *Putrik P, Ramiro S, Kvien TK.* On behalf of Equity in Clinical Eligibility Criteria for RA treatment Working Group. Variations in criteria regulating treatment with reimbursed biologic DMARDs across European countries. Are differences related to country's wealth? Ann Rheum Dis. 2014;73:2010-21.

Liječ Vjesn 2025;147:122–130
https://doi.org/10.26800/LV-147-3-4-4

Izvorni rad | Original article

Kriobiopsije perifernih plućnih nodusa kod različitih modaliteta navigacijske bronhoskopije

The cryobiopsy of peripheral pulmonary nodules in different modalities of navigational bronchoscopy

Nevenka Piskač Živković[1,4], Maja Karaman Ilić[1,5,6], Sunčana Divošević[1], Hrvoje Feljan[1], Igor Nikolić[1,5,7], Hrvoje Kaučić[1], Zrinka Juroš[2], Sven Seiwerth[3], Dragan Schwarz[1,6], Ivica Mažuranić[1]

[1] Specijalna bolnica Radiochirurgia Zagreb
[2] Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb
[3] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[4] Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[5] Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
[6] Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
[7] Medicinski fakultet Mostar, Sveučilište u Mostaru, Bosna i Hercegovina

Deskriptori
PERIFERNI PLUĆNI NODULI – patologija, slikovna dijagnostika;
TUMORI PLUĆA – patologija, slikovna dijagnostika;
ENDOSONOGRAFIJA – metode;
BRONHOSKOPIJA – metode;
KRIOKIRURGIJA – metode;
BIOPSIJA – metode

SAŽETAK. *Uvod:* Periferni plućni nodusi (PPNs) mogu biti radiološka manifestacija ranog stadija tumora pluća, a patohistološka dijagnoza preduvjet je početka liječenja. *Postupci i metode:* U radu su prikazani prvi rezultati kriobiopsije PPNs pomoću 1,1 fleksibilne kriosonde u Specijalnoj bolnici Radiochirurgia Zagreb, uz različite modalitete navigacijske bronhoskopije. Za PPNs intermedijarne zone plućnog parenhima korištena je kombinacija *Virtual bronchoscopic navigation* (VBN), *Ultrathin bronchoscope* (UTB) i *Radial probe endobronchial ultrasound* (RP-EBUS), a za PPNs vanjske trećine plućnog parenhima *Electromagnetic navigational bronchoscopy with integrated digital tomosynthesis* (DT-ENB). *Rezultati:* Dijagnoza PPNs potvrđena je patohistološkom analizom kod 37/42 bolesnika (88%). Svi bolesnici su imali pozitivan nalaz RP-EBUS neposredno prije uzimanja uzoraka za histološku analizu, neovisno o modalitetu navigacije ili karakteristikama nodusa. U pet bolesnika kod kojih nije potvrđena patohistološka dijagnoza, neovisno o modalitetu navigacije, negativan nalaz radijalnog ultrazvuka imala su četiri bolesnika (80%). Prema CTCAE komplikacije gradusa 2 zabilježene su kod 12%, a gradus 3 kod 2% bolesnika. *Zaključak:* Primjenom navigacijske bronhoskopije i kriobiopsije PPNs postignuta je visoka razina uspješne dijagnostike ranog stadija tumora pluća.

Descriptors
MULTIPLE PULMONARY NODULES – diagnostic imaging, pathology;
LUNG NEOPLASMS – diagnostic imaging, pathology;
ENDOSONOGRAPHY – methods;
BRONCHOSCOPY – methods;
CRYOSURGERY- methods;
BIOPSY – methods

SUMMARY. *Introduction:* Peripheral pulmonary nodules (PPNs) can be a radiological manifestation of early-stage lung cancer. Pathohistological diagnosis is required before treatment. *Materials and methods:* We present the first results of PPNs cryobiopsy using a 1.1 mm flexible cryoprobe at Special Hospital Radiochirurgia Zagreb, with different modalities of navigational bronchoscopy. For nodules in the intermediate zone of the lung parenchyma, a combination of virtual bronchoscopic navigation (VBN), ultrathin bronchoscope (UTB), and radial probe endobronchial ultrasound (RP-EBUS) was used. For nodules in the peripheral, outer third of the lung parenchyma, electromagnetic navigational bronchoscopy with integrated digital tomosynthesis (DT-ENB) was employed. *Results:* A pathohistological diagnosis of PPNs was confirmed in 37 of 42 patients (88 %). All had a positive RP-EBUS finding immediately before sample collection for histological analysis, regardless of the navigation modality or nodule characteristics. Of the five patients in whom a histological diagnosis was not confirmed, four patients (80 %) had a negative radial ultrasound finding. According to CTCAE, grade 2 complications were recorded in 12 % of the patients, and grade 3 complications in 2 % of the patients. *Conclusion:* A high level of successful diagnosis of early-stage lung cancer was achieved using navigational bronchoscopy and cryobiopsy for PPNs.

Rani stadij tumora pluća (IA, IB) vidljiv je u nalazu LDCT-a toraksa (engl. *low dose computed tomography*) kao periferni plućni nodus, PPN promjera do 40 mm okružen zdravim plućnim parenhimom.[1] Prevalencija perifernih plućnih nodusa (PPNs) u programima ranog otkrivanja tumora pluća (engl. *lung cancer screening program*) kreće se od 17% do 54%.[2] U studiji Kissinger i suradnika[3] od ukupno 2.016 pacijenata koji su bili obuhvaćeni programom ranog otkrivanja

Ustanova u kojoj je rad ostvaren:
Specijalna bolnica Radiochirurgia Zagreb

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Nevenka Piskač Živković, dr. med., https://orcid.org/0000-0001-5377-0269
Specijalna bolnica Radiochirurgia Zagreb, Ulica Franje Tuđmana 4, 10431 Sveta Nedelja,
e-pošta: npiskac@gmail.com

Primljeno 18. rujna 2024., prihvaćeno 27. siječnja 2025.

tumora pluća 56% je imalo nodus manji od 5 mm i zahtijevali su daljnje praćenje, a 3,5% nastavak dijagnostičke obrade. Rani stadij tumora pluća dijagnosticiran je u 1,5% pacijenata. Patohistološka verifikacija bolesti sljedeći je korak u dijagnostičkom procesu. Prije odluke o invazivnim dijagnostičkim metodama potrebno je utvrditi vjerojatnost za malignost plućnog nodusa temeljem kliničkih pokazatelja i radioloških karakteristika, uključujući PET/CT skeniranje.[4] Endobronhalni pristup je prva metoda izbora zbog manje komplikacija i mogućnosti biopsije limfnih čvorova medijastinuma tijekom iste procedure (engl. *comcomitant EBUS*) ili citološke potvrde N stadija bolesti, prema Hereth i suradnicima.[5] Dijagnostička uspješnost bronhoskopije (engl. *diagnostic yield*, DY) za PPNs ovisi o njihovoj veličini, lokalizaciji i vidljivom bronhu koji vodi do lezije. Osim karakteristika nodusa, uspješnost pretrage danas uglavnom ovisi o korištenju različitih navigacijskih tehnika. Ako se tijekom fleksibilne bronhoskopije koriste slikovne metode navigacije (engl. *image guided bronchoscopy,* IGB) dijagnostička uspješnost je povećana sa 49% (konvencionalna bronhoskopija) do 74% uz različite kombinacije navigacijskih metoda (engl. *virtual bronchoscopic navigation,* VBN; *radial probe endobronchial ultrasound,* RP-EBUS; *flouroscopy,* F*; ultrathin bronchoscopy*, UTB).[6,7,8] Napredne metode navigacije poput ENB (engl. *electromagnetic navigation bronchoscopy*) i ssRAB (engl. *shape sensing robotic assisted bronchoscopy, ION™ endoluminal system*) dosežu uspješnost od 73% i 74%.[9,10] Kombinacijom digitalne tomosinteze i elektromagnetske navigacije (engl. *electromagnetic navigational bronchoscopy with integrated digital tomosynthesis – DT-ENB, ILLUMISITE™ Platform*) moguće je endobronhalnim pristupom potvrditi dijagnozu ranog stadija tumora pluća u 83% bolesnika.[11] Usporedba naprednih modaliteta navigacije za PPNs temeljem dostupnih podataka iz literature ne pokazuje statistički značajnu razliku[12], uz napomenu da je randomizirana prospektivna studija (*RELIANT study*) u tijeku.[13] Dijagnostička uspješnost je smanjena u prosjeku 10 – 15% neovisno o modalitetima navigacije u slučaju nodusa manjih od 20 mm, GGO (engl. *ground glass opacity*) ili nodusa smještenih ekscentrično uz bronh (engl. *eccentric ultrasound sign*). Tehnika uzimanja uzoraka za patohistološku analizu može promijeniti uspješnost metode. Kriobiopsija je etablirana dijagnostička metoda u slučaju intersticijskih bolesti pluća.[14] Prvi rezultati kriobiopsije PPNs objavljeni su u studiji Schumann i suradnika.[15] U odnosu na konvencionalnu biopsiju (engl. *forceps biopsy,* FB), metoda kriobiopsije (engl. *cryobiopsy,* CB) osigurala je veći uzorak tkiva dostatan za patohistološku i molekularnu analizu ($p < 0,001$).[16,17] Također nisu zabilježene značajne komplikacije, prije svega krvarenje i pneumotoraks, koje bi zahtijevale daljnju medicinsku intervenciju. Ipak, rezultati metaanalize primjene kriosonde 1,9 mm nisu pokazali statističku značajnu razliku dijagnostičke uspješnosti za ove dvije tehnike uzimanja uzoraka.[18] Tek prvi rezultati primjene fleksibilne kriosonde 1,1 mm (ERBECRYO™ 2) daju statistički značajnu razliku, osobito za dijagnostički zahtjevnu skupinu nodusa (< 20 mm, GGO, lokalizirani uz bronh, vanjska trećina plućnog parenhima).[19] Primjena fleksibilne kriosonde 1,1 mm doprinijela je statistički značajnom poboljšanju dijagnostičke uspješnosti kriobiopsije za PPNs kod različitih tehnika navigacije.[20,21] Osim dijagnostičke uspješnosti iznimno je važan sigurnosni profil za ovu dijagnostičku metodu. Rezultati publicirane metaanalize[18] zabilježili su 1,8% značajnih komplikacija prema CTCAE koje su zahtijevale medicinsku intervenciju, krvarenje u 1/222 bolesnika (0,4%), pneumotoraks u 3/222 bolesnika (1,3%). U radu su prikazani prvi rezultati kriobiopsije PPNs u Specijalnoj bolnici Radiochirurgia Zagreb (SB RCZ) s ciljem prikaza uspješnosti metode, učestalosti i težine komplikacija kod različitih tehnika navigacijske bronhoskopije.

Postupci i metode

Indikaciju za patohistološku analizu PPNs u SB RCZ donosi MDT u čijem su sastavu pulmolog s dugogodišnjim iskustvom u provođenju invazivnih dijagnostičkih procedura, torakalni kirurg, specijalist nuklearne medicine, torakalni radiolog, radioterapijski onkolog, uz ostale članove tima vezano uz tumore drugih lokalizacija.

Svi bolesnici imali su MSCT toraksa i pozitivan PET/CT sken za PPNs prije postavljanja indikacije za patohistološku analizu.

Nakon postavljene indikacije slijedio je dodatni pulmološki i anesteziološki pregled pacijenta. U slučaju da nije bilo medicinske kontraindikacije za planiranu proceduru u intravenskoj anesteziji bolesniku su objašnjene sve prednosti dijagnostičke metode kao i moguće komplikacije. Nakon potpisanog informiranog pristanka slijedila je priprema i izvođenje dijagnostičkog postupka.

Kod svih bolesnika korišten je endotrahealni tubus (*Univent* 8,0 – 8,5) s endobronhalnim blokerom, a sve su pretrage provedene u intravenskoj anesteziji *(engl. total intravenous anesthesia, TIVA)*. U slučaju navigacijske bronhoskopije (DT-ENB) prilikom pretraživanja perifernih dišnih puteva tlak na kraju ekspirija (PEEP) povećan je na 5–10 cm H_20 uz kratkotrajnu primjenu povećanoga transpulmonalnog tlaka (*engl. recruitment maneuver)* na početku procedure, kako bi se smanjila mogućnost razvoja atelektaza koje mogu onemogućiti pristup malim dišnim putevima, osobito kod duljeg trajanja pretrage.

Univent je jednoluminalni tubus s ekstraluminalno integriranim bronhalnim blokerom koji se može plasi-

rati 8–10 cm distalno od izlaznog dijela tubusa, a volumen zraka kojim će se ispuniti balon ovisi o promjeru bronha koji treba okuldirati nakon biopsije, prosječno 5–7 ml, a točan volumen zraka i lokalizacija balona provjere se prije procedure.

Za sve bolesnike kod kojih je indicirana biopsija PPNs korištena je fleksibilna kriosonda 1,1 mm (ERBECRYO™ 2) uz planirani broj do tri biopsije, a konačni broj uzoraka ovisio je o mogućnosti višekratne ciljane biopsije tijekom procedure.

Uređaj za kriobiopsiju ERBECRYO™ 2 (ERBE, Medizintechnik, Tübingen, Njemačka) koristi komprimirani plin (u ovom slučaju CO_2). Nagla dekompresija plina u distalnom metalnom dijelu kriosonde temeljem Joul-Thomsonova efekta dovodi do ekstremnog pada temperature (-70°C). Kada se vrh sonde prisloni uz tkivo, a nakon određenog vremena smrzavanja, dolazi do adhezije tkiva uz sondu. Naglim trzajem „smrznuto tkivo" može se otkinuti bez značajnog oštećenja uzorka. Priprema kriosonde počinje prije procedure uranjanjem u sterilnu fiziološku otopinu, čime se testira njezina ispravnost. Na uređaju se odredi vrijeme „smrzavanja" (optimalno vrijeme 5–7 sekundi).

Izbor navigacijske metode prema lokalizaciji plućnog nodusa

Za intermedijarnu zonu plućnog parenhima korištena je kombinacija IGB-a:

1. VBN (engl. *virtual bronchoscopic navigation*) Siemens Healthcare, Forchheim, Njemačka;
2. UTB (engl. *ultrathin bronchoscope*) Olympus Medical, Tokyo, Japan (BF-MP190F), OD (*engl. outer diameter*) 3,0 mm, ID (*engl. inner diameter*) 1,7 mm;
3. RP-EBUS (engl. *radial probe endobronchial ultrasound*), Olympus Medical (UM-S20-17S).

Intermedijarna zona definirana je na 2D i 3D rekonstrukcijama MSCT-a toraksa: udaljenost ≥ 4 cm od visceralne pleure do unutarnjeg ruba nodusa (endobronhalno 4–7 razina grananja bronha) (slika 1a). Kod izraženog emfizema udaljenost je ≥ 4,5 cm (Radial-Cryo grupa, RCg). Prva pretraga u SB RCZ učinjena je u kolovozu 2023. godine.

Za PPNs vanjske trećine plućnog parenhima korištena je napredna metoda navigacije DT-ENB (ILLUMISITE™ Platform, Minneapolis, SAD) koju čine EMN (*engl. electromagnetic navigation*) u stvarnom vremenu (*engl. real time)*, DT (engl. *digital tomosynthesis*) pomoću uređaja za flouroskopiju (C-Arm, Ziehm Vision RFD 3D SN, Nürnberg, Njemačka) RP-EBUS, Olympus Medical (UM-S20-17S).

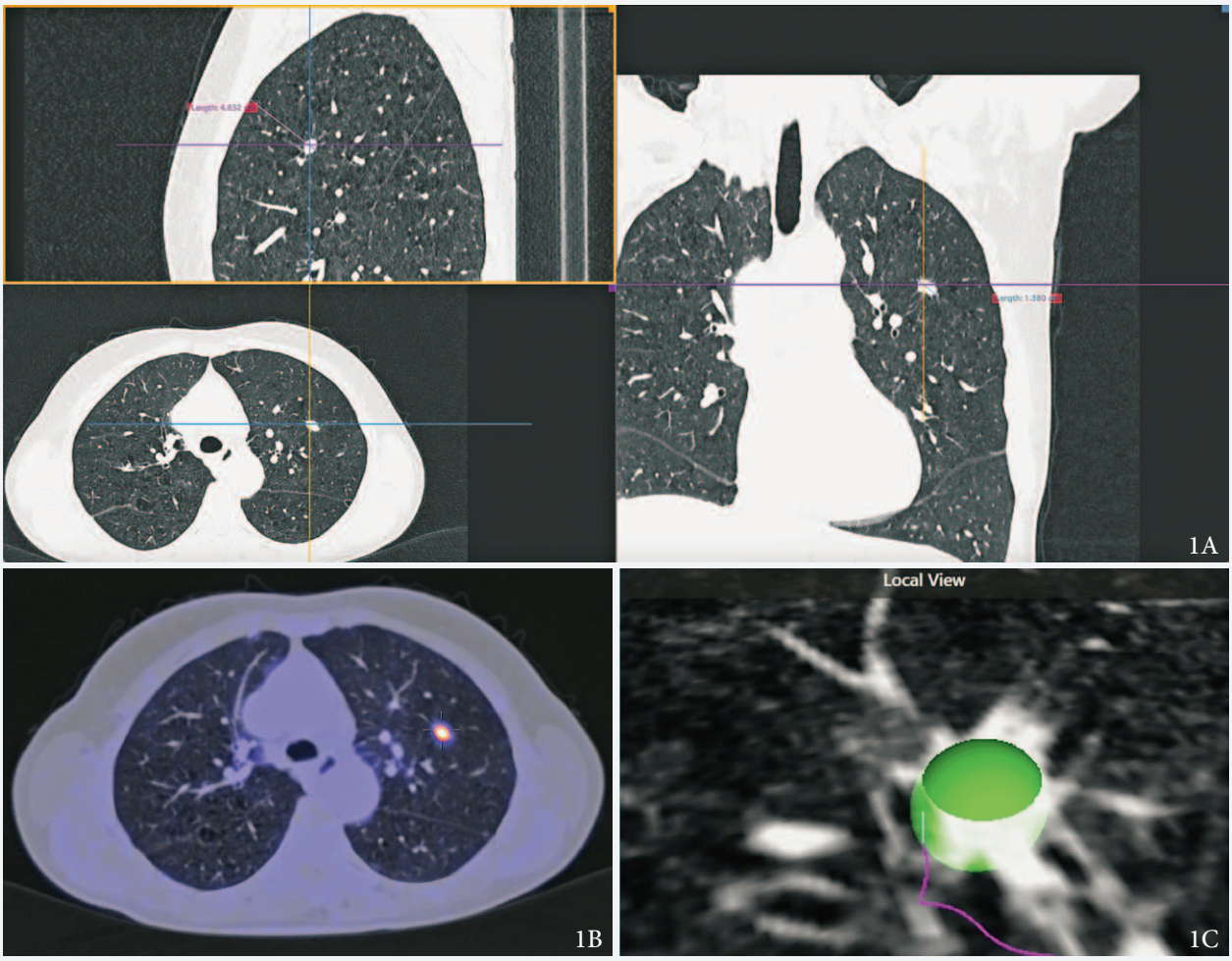
Prema odluci MDT-a pretraga je indicirana za PPNs vanjske trećine plućnog parenhima (na 2D i 3D rekonstrukcijama <4 cm od unutarnjeg ruba nodusa do visceralne pleure), a kod kojih transtorakalnom punkcijom (TTP) nije indicirana, najčešće zbog veličine nodusa ili lokalizacije nedostupne za punkciju pod kontrolom CT-a. Ova dijagnostička metoda nije izbor za noduse lokalizirane u vanjskom plaštu plućnog parenhima (10 mm do visceralne pleure) zbog visokog rizika za pneumotoraks koji zahtijeva drenažu prsišta (Illumisite-Cryo grupa, ILCg). Prva pretraga u SB RCZ-u učinjena je u prosincu 2023. godine.

Opis dijagnostičkog postupka (RCg)

Nakon potpisanoga informiranog pristanka slijedi priprema za TIVA-u, intubacija (Univent 8,0–8,5 mm) i inspekcija dišnih puteva pomoću UTB-a prema ranije provedenoj virtualnoj navigaciji, VBN. Pozitivan nalaz radijalnog ultrazvuka (RP-EBUS) označen je kao koncentrični ili ekscentrični znak. U slučaju koncentričnoga pozitivnog nalaza bronh je u potpunosti okružen infiltratom (slika 2a), a u slučaju ekscentričnog nalaza infiltrat je lokaliziran neposredno uz jedan dio stijenke bronha (slika 2b). Kada se potvrdi točna lokalizacija nodusa ultrazvučna sonda se makne iz radnog kanala, a uvede se kriosonda. Vrh sonde ili njezin bočni dio prisloni se uz stijenku bronha neposredno uz infiltrat i aktivira vrijeme „smrzavanja". Po isteku zadanog vremena (5 ili 7 s) slijedi *en-block* biopsija. Cilj je kod svakog bolesnika uzeti najmanje tri biopsije. U slučaju manje od tri uzorka, dodatno je korištena jedna od konvencionalnih metoda: TBNA *(*engl. *transbronchial needle aspiration),* bris bronha četkicom, BBČ (engl. *forceps biopsy,* FB). U slučaju pozitivnih limfnih čvorova medijastinuma i/ili plućnih hilusa tijekom istoga dijagnostičkog postupka učinjena je biopsija pod kontrolom endobronhalnog ultrazvuka, EBUS TBNB (engl. *endobronchial ultrasound transbronchial needle biopsy*).

Opis dijagnostičkog postupka (ILCg)

Nakon potpisanog informiranog pristanka slijedi priprema za dijagnostičku proceduru. Kada je MSCT toraksa prihvaćen za planiranje pretrage potrebno je na uređaju (ILLUMISITE™ Platform) definirati nodus, njegove rubove i vidljiv bronh koji je najbliže nodusu. Temeljem podataka softver uređaja ponudi put do lezije koji će slijediti tijekom pretrage u stvarnom vremenu (engl. *real time*). Nakon što je bolesnik intubiran (Univent tubusa 8,0–8,5 mm) na prsište se postave elektrode za elektromagnetsku navigaciju, a kroz radni kanal bronhoskopa uvede se kateter *Illumisite* koji sustav prati na putu prema zadanom cilju (nodusu) u stvarnom vremenu (slika 1c). Liječnik bronhoskopičar usklađuje napredovanje katetera s navigacijskim sustavom. Kada je dosegnut nodus, potrebno je prije uzimanja dijagnostičkih uzoraka potvrditi pozitivan nalaz pomoću radijalnog ultrazvuka (RP-EBUS). U slučaju



Slika 1a. Prikaz solitarnoga plućnog nodusa na 2D i 3D rekonstrukcijama MSCT-a toraksa. Veličina nodusa i prikaz udaljenosti visceralne pleure do unutarnjeg ruba nodusa
Figure 1a. A solitary lung nodule on 2D and 3D MSCT chest reconstructions. The size of the nodule and distance from the visceral pleura to the inner edge of the nodule

Slika 1b. Pozitivan nalaz Ultra HD (*high definition*) PET/CT skena za isti nodus plućnog parenhima
Figure 1b. Positive finding of ultra HD (high definition) PET/CT scan for the same lung parenchyma nodule

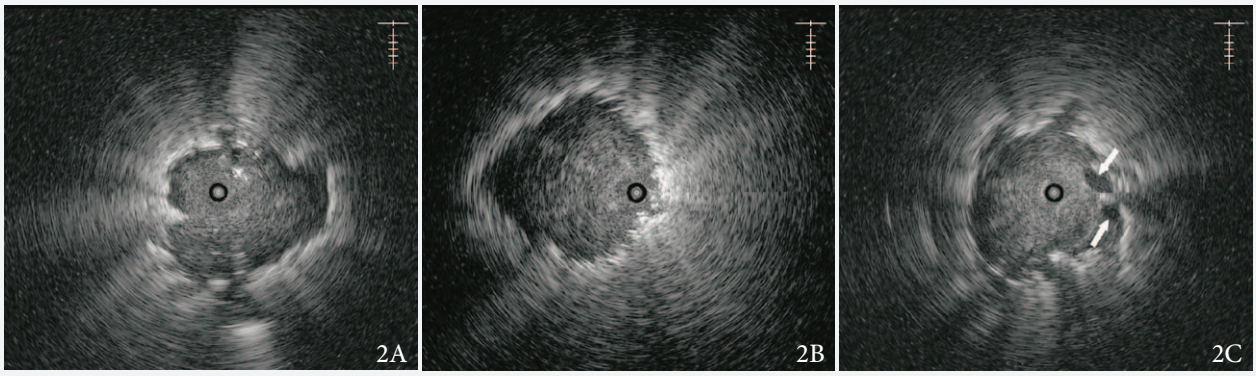
Slika 1c. Prikaz nodusa na periferiji plućnog parenhima tijekom DT-ENB dijagnostičke procedure
Figure 1c. The peripheral view of the lung nodule (green ball) during the DT-ENB diagnostic procedure

negativnog nalaza zbog otklona nodusa u stvarnom vremenu prema ranije učinjenom MSCT-u toraksa (engl. *CT-body divergence*) dodatna opcija je digitalna tomosinteza i renavigacija pomoću softvera *Illumisite platform*.[22] Kada je dosegnut cilj i potvrđen pozitivan nalaz pristupi se uzimanju dijagnostičkih uzoraka.

Patohistološki uzorci analizirani su u Zavodu za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, a otisak bioptata kao i ostali uzorci za citološku analizu (TBNA, BBČ) od strane nadležnog kliničkog citologa KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu. Molekularno-patološka analiza prediktivnih biomarkera učinjena je u Laboratoriju za molekularnu patologiju Zavoda za patologiju MEF-a i KBC-a Zagreb.

Po završetku dijagnostičkih procedura slijedi opservacija na Odjelu. U prosjeku traje 2 – 4 sata, nakon čega je bolesnik otpušten iz Dnevne bolnice. Kontrolni LDCT toraksa indiciran je u ILCg-u dva sata nakon pretrage, a u RCg-u u slučaju kliničke indikacije (umjerena postproceduralna hemoragija, neadekvatan oporavak 2 – 4 sata nakon procedure). Kod svih bolesnika u ILCg-u dijagnostički uzorci analizirani su brzom metodom citološke analize tijekom pretrage *(engl. rapid on site evaluation, ROSE)*.

Kako se sve pretrage provode u TIVA-i, priprema bolesnika je u skladu s anesteziološkim smjernicama.[23,24] Prema klasifikaciji *American Society of Anesthesiology* – ASA klasifikaciji, ASA IV je apsolutna



Slika 2a. Ultrazvučni nalaz radijalnog ultrazvuka (RP-EBUS): koncentrični prikaz nodusa prije uzimanja dijagnostičkih uzoraka

Figure 2a. The concentric sign of the lung nodule is confirmed by radial ultrasound (RP-EBUS) before taking diagnostic samples

Slika 2b. Ekscentrični prikaz nodusa neposredno uz bronh (R-EBUS)

Figure 2b. The lung nodule immediately adjacent to the bronchus (eccentric RP-EBUS sign)

Slika 2c. Prikaz plućnog nodusa (koncentrični ultrazvučni nalaz) i krvnih žila (strelice)

Figure 2c. The view of the lung nodule (concentric RP-EBUS sign) and blood vessels (white arrows)

kontraindikacija za pretragu, a ASA III relativna ovisno o prisutnim komorbiditetima. Dijagnostička bronhoskopija s uzimanjem uzoraka za patohistološku analizu (FB, CB) kontraindicirana je u sljedećim slučajevima: kombinirana antiagregacijska terapija (acetilsalicilna kiselina / klopidogrel) 4 – 5 dana prije planirane biopsije, niskomolekularni heparin (LMHW) do 12 h prije procedure, broj trombocita 50.000/mm^3 ili manje, INR 1,3 ili više vrijednosti, onkološka terapija; sunitinib, bevacizumab <4 tjedna prije dijagnostičke pretrage, kronična renalna insufucijencija (GFR <30 ml/min), jetrena insuficijencija praćena koagulacijskim poremećajem, kardijalna dekompenzacija i plućna hipertenzija (>55 mmHg u nalazu ultrazvuka srca). Monoterapija acetilsalicilnom kiselinom, NSAR u redovnoj kroničnoj terapiji ili granične vrijednosti plućne hipertenzije relativne su kontraindikacije.[25,26]

Podjela intenziteta krvarenja prema CTCAE (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events):* Gradus 1 *(*engl. *mild haemorrhage*) – blago krvarenje koje zahtijeva sukciju, s lokalnom aplikacijom adrenalina ili bez nje. Gradus 2 (engl. *moderate haemorrhage)* – umjereni simptomi, prolongirana inflacija balona blokera (>1 min). Gradus 3 (engl. *severe haemorrhage)* – značajno krvarenje koje zahtijeva hospitalizaciju, primjenu transfuzije ili kiruršku intervenciju. Gradus 4 i 5 značе vitalnu ugroženost bolesnika i smrt.[5,28] Prema istim kriterijima postproceduralni pneumotoraks podijeljen je u pet stupnjeva težine, pri čemu postavljanje torakalnog drena pripada Gradusu 3 i ubraja se u treću skupinu (*engl. severe pneumothorax).*

Retrospektivnu analizu podataka odobrilo je Etičko povjerenstvo ustanove u kojoj je rad proveden. Svi postupci su provedeni u skladu s Deklaracijom iz Helsinkija 2000. godine te dopunama iz 2002. i 2004. godine.

Statističke metode

Kategorički podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Podatci su opisani aritmetičkom sredinom i rasponom. Za analizu podataka korišten je statistički program *MedCalc® Statistical Software version 22.023* (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgija; https://www.medcalc.org; 2024).

Rezultati

U periodu od kolovoza 2023. do srpnja 2024. u SB RCZ-u u 42 bolesnika s PPN-om promjera 8–40 mm indicirana je navigacijska bronhoskopija i kriobiopsija pomoću 1,1 fleksibilne kriosonde. Demografske karakteristike bolesnika prikazane su u tablici 1.

Dijagnostička uspješnost od 91% (30/33 bolesnika) za intermedijarnu zonu (RCg) postignuta je kombinacijom IGB-a (VBN, UTB, RP-EBUS). U ovoj skupini bolesnika prosječna veličina nodusa bila je 24,6 mm. Bioptički uzorci uzeti pomoću kriosonde, bez dodatnih konvencionalnih metoda, bili su dostatni za patohistološku analizu i molekularno testiranje kod 93% bolesnika. U bolesnika s lokalizacijom nodusa u vanjskoj trećini plućnog parenhima (ILCg) dijagnostička uspješnost za ovu skupinu bolesnika bila je 78% (7/9 bolesnika), prosječna veličina nodusa 12,2 mm i ekscentričan ultrazvučni nalaz radijalnog ultrazvuka u 56% bolesnika. Ostale karakteristike bolesnika (RCg,

Tablica 1. Radiološke i ultrazvučne karakteristike perifernih plućnih nodusa

Table 1. Radiological and ultrasound characteristics of peripheral pulmonary nodules (PPNs)

Dijagnostičke procedure / Diagnostic procedure	RADIAL-CRYO (RCg)	ILLUMISITE-CRYO (ILCg)
Bolesnici / Patients, n	33	9
Podjela prema spolu (Ž/M) / Gender distribution (F/M), n	17/16	4/5
Prosječna dob (raspon godina) / Age mean (range)	68 (48-81)	65 (46-76)
Veličina PPNs u nalazu MSCT toraksa / Diameter of PPNs on CT scan (mm), mean (range)	24,6 (8-40 mm)	12,2 (8-18 mm)
Desni ili lijevi režanj gornji režanj / Lobar location, right or left upper lobe, n (%)	19 (58%)	5 (56%)
Karakteristike lezija / Character of lesions, n (%)		
Solidna / Solid	24 (73%)	6 (67%)
Djelomično solidne / Part-solid	7 (21%)	3 (33%)
GGO / Ground glass opacity	2 (6%)	-
Znak bronha / Bronchus sign, n (%)	25 (76%)	4 (44%)
R-EBUS ekscentrični nalaz / R-EBUS eccentric sign, adjacent to the bronchi, n (%)	9 (27%)	5 (56%)

Broj bolesnika / number (n), RCg (*Radial-Cryo group*): Za noduse u intermedijarnoj zoni plućnog parenhima korištena je kombinacija IGB / A combination of IGB (*image-guided bronchoscopy*) used for nodules in the intermediate zone of the lung parenchyma: VBN (*virtual bronchoscopic navigation*), UTB (*ultrathin bronchoscope*), RP-EBUS (*radial probe endobronchial ultrasound*). ILCg (*Illumisite Cryo group*): za noduse vanjske trećine plućnog parenhima korištena je DT-ENB / Navigational bronchoscopy DT-ENB (*electromagnetic navigational bronchoscopy with integrated digital tomosynthesis*) ILLUMISITE™ Platform was used for nodes of the outer third of the lung parenchyma.

Tablica 2. Dijagnostičke procedure i rezultati kriobiopsije (CB) kod različitih metoda navigacije

Table 2. Diagnostic procedures and cryobiopsy (CB) results by different navigational methods

Dijagnostičke procedure / Diagnostic procedures	RADIAL-CRYO	ILLUMISITE-CRYO
Veličina uzorka / Sample size (mm), (range)	3-7	2-5
Broj biopsija / Biopsy number, n (range)	1-5	1-3
Vrijeme smrzavanja / Freezing time (s)	5-7	3-5
Vrijeme do prve biopsije / Time to first biopsy (min)	12±5	22±7
Dijagnostička uspješnost / Diagnostic yield, n (%)	30/33 (91%)	7/9 (78%)
Uzorci kriobiopsije bez drugih konvencionalnih metoda uzimanja uzoraka / CB samples without additional conventional methods (FB, TBNA, brushing), n (%)	28/30 (93%)	5/7 (71%)
EBUS-TBNA tijekom iste procedure / Concomitant EBUS, n (%)	9/33 (27%)	2/9 (22%)
Maligna etiologija / Malignant, n (%)	26/30 (87%)	4/7 (57%)
Adenokarcinom / Adenocarcinoma pulmonum, n	13	n=2
Planocelularni karcinom / Squamous cell carcinoma, n	9	n=1
Ostali / Others, n	4*	1**
Benigna etiologija / Benign, n (%)	4/30 (13%)	3/7 (43%)
Granulomatona upala / Granulomatous inflammation, n	2	2
Hamartom / Hamartoma, n	1	0
Benigna limfocitna ili neutrofilna infiltracija / Benign lymphocytic or neutrophilic infiltration, n	1	1

* (NHL, *metastatic colorectal cancer, prostate cancer metastasis*)
** (*colon cancer metastasis*)

ILCg) prikazane su u tablici 1, 2. Kod 24 bolesnika (57%) nodusi su lokalizirani u gornjim režnjevima pluća, u srednjem režnju kod četiri bolesnika, a u donjim režnjevima kod 14/42 bolesnika (33%).

Negativan nalaz u RCg zabilježen je kod 3/33 (9%) bolesnika. Nodus nije prikazan u dva bolesnika uslijed deformantnih promjena bronha i nemogućnosti pristupa novonastalnom perifernom nodusu. Navedene promjene bronha posljedica su preboljele TB (jedan bolesnik) i stanja nakon lobektomije lijevoga donjeg režnja s atipičnom resekcijom anteriornog segmenta lijevoga gornjeg režnja (jedan bolesnik). Kod treće bolesnice nodus je prikazan, ali nije uzet adekvatan dijagnostički uzorak. Zbog umjerene hemoragije nakon prve biopsije kriosondom uzorkovanje je nastavljeno konvencionalnim metodama: citološkom punkcijom iglom (engl. *transbronchial needle aspiration*, TBNA) i brisom bronha četkicom (BBČ), koje nisu potvrdile dijagnozu.

Negativan nalaz u ILCg zabilježen je kod 2/9 bolesnika (22%). U oba slučaja nodus nije potvrđen pomoću radijalnog ultrazvuka neposredno prije uzimanja dijagnostičkih uzoraka, bilo kao ekscentrični ili koncentrični ultrazvučni nalaz, unatoč adekvatnoj lokalizaciji PPN-a prema DT-ENB navigaciji (veličina nodusa <10 mm).

Svi bolesnici (RCg, ILCg) u kojih je potvrđena patohistološka dijagnoza PPN imali su pozitivan nalaz RP-EBUS neposredno prije uzimanja uzoraka za histološku analizu pomoću kriosonde, neovisno o modalitetu navigacije, ekscentričnom (16/37 bolesnika, 43%) ili koncentričnom ultrazvučnom nalazu (21/37 bolesnika, 57%).

U 89% svih bolesnika s potvrđenom dijagnozom (RCg, ILCg, 33/37 bolesnika) uzorci dobiveni kriobiopsijom bili su dostatni za patohistološku analizu i molekularno testiranje. U četiri bolesnika (11%) za konačnu dijagnozu korišteni su uzorci dobiveni konvencionalnim metodama TBNA, BBČ. Manje od tri bioptička uzorka kriosondom, što se smatralo indikacijom za dodatno korištenje konvencionalnih metoda, zabilježeno je kod biopsije na četvrtoj razini grananja bronha (izražena hrskavična struktura) ili zbog umjerene hemoragije nakon uzimanja prvog uzorka. Kod dvoje bolesnika CB je indicirana zbog NGS-a (engl. *next generation sequencing*).

Komplikacije

U 36/42 bolesnika (86%) nisu zabilježene komplikacije. Umjereno krvarenje koje je zahtijevalo prolongirano korištenje endobronhalnog blokera i otpust iz bolnice nakon 24 sata opservacije, a bez drugih terapijskih postupaka, zabilježeno je kod četiri bolesnika. Svi bolesnici s umjerenim krvarenjem bili su u skupini RCg, dok je u skupini ILCg jedan bolesnik opserviran zbog parcijalnog pneumotoraksa uz spontanu reapsorpciju. Ukupno su komplikacije umjerenog stupnja prema CTCAE zabilježene u 5/42 bolesnika (12%). Nakon otpusta bolesnici nisu imali hemoptize, a kontrolni LDCT toraksa nakon dva dana pokazao je reapsorpciju intraalveolarne hemoragije > 50%. Pneumonija nije zabilježena. Svi bolesnici s umjerenom hemoragijom nakon otpusta primali su antibiotsku terapiju (ciprofloksacin tri bolesnika, levofloksacin jedan bolesnik). Kod jedne bolesnice RCg 1/42 (2%) zabilježeno je značajno krvarenje u bule emfizemom promijenjenoga plućnog parenhima desnoga gornjeg režnja, zbog čega je indicirana gornja lobektomija. U patohistološkom nalazu bioptičkog uzorka potvrđena je granulomatozna upala s kazeoznom nekrozom, nakon čega je uvedena ATL terapija.

Rasprava

Kriobiopsija (CB) perifernih plućnih nodusa pomoću 1,1 fleksibilne kriosonde omogućila je patohistološku dijagnozu u 91% bolesnika (30/33 bolesnika, RCg) i 78% (7/9 bolesnika, ILCg). Rezultati su u skladu s podatcima iz literature[19,20,21] uz napomenu da je odabir navigacijske bronhoskopije (IGB) u našem Centru (SB RCZ) temeljen na lokalizaciji nodusa (slike 1a, 1b), neovisno o njegovoj veličini (8 – 40 mm), prisutnosti znaka bronha ili radiološkim karakteristikama nodusa.

Svi bolesnici u kojih je potvrđena patohistološka dijagnoza, 37/42 bolesnika (88%), imali su pozitivan nalaz RP-EBUS neposredno prije uzimanja uzoraka za histološku analizu pomoću kriosonde, neovisno o modalitetu navigacije, ekscentričnom ili koncentričnom ultrazvučnom nalazu (slike 2a, 2b).

U 89% svih bolesnika s potvrđenom dijagnozom (RCg, ILCg, 33/37 bolesnika) uzorci dobiveni kriobiopsijom bili su dostatni za patohistološku analizu i molekularno testiranje (za 11% bolesnika korišteni su uzorci dodatnih konvencionalnih metoda TBNA, BBČ). Kod dvoje bolesnika CB je indicirana zbog NGS-a (engl. *next generation sequencing*).

Od ukupno pet bolesnika u kojih nije potvrđena histološka dijagnoza nodusa, negativan nalaz radijalnog ultrazvuka imala su četiri bolesnika (80%), RCg (dva bolesnika) zbog izraženih deformantnih promjena bronha i otežanog pristupa ultrazvučnom sondom, ILCg (dva bolesnika) unatoč potvrđenoj lokalizaciji nodusa prema DT-ENB navigaciji (veličina nodusa < 10 mm).

Prema podatcima iz objavljenih studija[20,21], kao i našim rezultatima, uspješnost patohistološke dijagnoze PPNs endobronhalnim pristupom temelji se na:

1) odabiru primjerene IGB koja daje najbolje rezultate za određenu lokalizaciju nodusa;
2) pozitivnom nalazu RP-EBUS-a neposredno prije uzimanja dijagnostičkih uzoraka koji ima dvojaku vrijednost: a) potvrda pozitivnog nalaza IGB-a, b) precizna lokalizacija nodusa u odnosu na lumen bronha i ciljano pozicioniranje fleksibilne kriosonde prije uzimanja uzoraka.

Fleksibilna kriosonda 1,1 mm na taj način povećava točnost u slučaju ekscentričnog nalaza radijalnog ultrazvuka i veličine nodusa <15 mm. Osobitu važnost ima i mogućnost izbjegavanja biopsije tkiva uz vidljivu krvnu žilu (slika 2c), čime je značajno smanjena mogućnost komplikacija.

Prema našem iskustvu CB je sigurna dijagnostička metoda. Kod 86% bolesnika nisu zabilježene komplikacije, 5/42 bolesnika (12%) zadržano je na opservaciji 24 sata bez drugih medicinskih intervencija zbog umjerene postproceduralne hemoragije i parcijalnog pneumotoraksa uz spontanu reapsorpciju. Kod jedne bolesnice RCg 1/42 (2%) zabilježeno je značajno krvarenje u bule emfizemom promijenjenoga plućnog parenhima desnoga gornjeg režnja, zbog čega je indicirana gornja lobektomija. Bulozni emfizem je opisani rizični faktor za razvoj postproceduralnih komplikacija kao što su pneumotoraks i plućna hemoragija.[29] Navedeni sigurnosni profil dijagnostičke metode u skladu je s rezultatom metaanalize za kriobiopsiju PPNs, u

kojoj su komplikacije gradusa 3 prema CTCAE zabilježene kod 1,8% bolesnika.[18]

Kako mali postotak bolesnika ipak može razviti ozbiljne komplikacije koje zahtijevaju daljnju medicinsku intervenciju, kriobiopsiju je potrebno provoditi u kontroliranim uvjetima u centru koji je u mogućnosti zbrinuti nastale komplikacije. U slučaju biopsije *en-block* važno je preventivno korištenje endobronhalnog blokera nakon svake biopsije.

U SB RCZ-u bolesnicima su dostupne napredne metode navigacijske bronhoskopije, što je značajan doprinos sveobuhvatnoj visokoj razini dijagnostike i liječenja ranog stadija tumora pluća u RH.

Zaključak

Kriobiopsija (CB) perifernih plućnih nodusa pomoću 1,1 fleksibilne kriosonde sigurna je metoda koja povećava dijagnostičku uspješnost različitih modaliteta navigacijske bronhoskopije. Svi bolesnici kod kojih je potvrđena patohistološka dijagnoza imali su pozitivan nalaz RP-EBUS neposredno prije uzimanja uzoraka za histološku analizu, neovisno o modalitetu navigacije, ekscentričnom ili koncentričnom ultrazvučnom nalazu. Primjenom navigacijske bronhoskopije i kriobiopsije PPNs postignuta je visoka razina uspješne dijagnostike ranog stadija tumora pluća.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: NPZ, HF, IN, SS, DS, IM

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: NPZ, MKI, SD, HF, IN, ZJ

Pisanje prve verzije rada: NPZ, HK

Kritička revizija: NPZ, MKI, SS, DS, IM

LITERATURA

1. *Rami-Porta R, Nishimura KK, Giroux DJ, Detterbeck F, Cardillo G, Edwards JG i sur.* The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groups in the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2024:S1556-0864(24)00079-0. doi: 10.1016/j.jtho.2024.02.011.
2. *Callister MEJ, Baldwin DR, Akram AR, Barnard S, Cane P, Draffan J i sur.* British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. Thorax. 2015;70(Suppl 2):ii1-ii54. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207168.
3. *Kinsinger LS, Anderson C, Kim J, Larson M, Chan SH, King HA i sur.* Implementation of lung cancer screening in the Veterans Health Administration. JAMA Intern Med. 2017;177:399-406.
4. *Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR i sur.* Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2024;22:249-274. doi: 10.6004/jnccn.2204.0023.
5. *Herath S, Wong C, Dawkins P, Veale A, Yap E, Ing A i sur.* Cryobiopsy with radial-endobronchial ultrasound (Cryo-Radial) has comparable diagnostic yield with higher safety in comparison with computed tomography-guided transthoracic biopsy for peripheral pulmonary lesions: an exploratory randomised study. Intern Med J. 2023;53:1390-9. doi: 10.1111/imj.15833.
6. *Mondoni M, Sotgiu G, Bonifazi M, Dore S, Parazzini EM, Centanni S i sur.* Transbronchial needle aspiration in peripheral pulmonary lesions: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2016;48:196-204. doi: 10.1183/13993003.00051-2016.
7. *Ali MS, Trick W, Mba BI, Mohananey D, Sethi J, Musani AI i sur.* Radial endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: A systematic review and meta-analysis. Respirology. 2017;22:443-53. doi: 10.1111/resp.12980.
8. *Oki M, Saka H, Ando M, Asano F, Kurimoto N, Miyazawa T i sur.* Ultrathin Bronchoscopy with Multimodal Devices for Peripheral Pulmonary Lesions. A Randomized Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192:468-76. doi: 10.1164/rccm.201502-0205OC.
9. *Folch EE, Pritchett MA, Nead MA, Bowling MR, Murgu SD, Khandhar SJ i sur.* Electromagnetic Navigation Bronchoscopy for Peripheral Pulmonary Lesions: One-Year Results of the Prospective, Multicenter NAVIGATE Study. J Thorac Oncol. 2019;14:445-58. doi: 10.1016/j.jtho.2018.11.013.
10. *Chen AC, Pastis Jr NJ, Mahajan AK, Khandhar SJ, Simoff MJ, Silvestri GA i sur.* Robotic Bronchoscopy for Peripheral Pulmonary Lesions: A Multicenter Pilot and Feasibility Study (BENEFIT). Chest. 2021;159(2):845-52. doi: 10.1016/j.chest.2020.08.2047.
11. *Avasarala SK, Roller L, Katsis J, Chen H, Lentz RJ, Maldonado F i sur.* Sight Unseen: Diagnostic Yield and Safety Outcomes of a Novel Multimodality Navigation Bronchoscopy Platform with Real-Time Target Acquisition. Respiration. 2022;101:166-73. doi: 10.1159/000518009.
12. *Low SW, Lentz RJ, Chen H, Katsis J, Aboudara MC, Maldonado F i sur.* Shape-sensing robotic-assisted bronchoscopy vs digital tomosynthesis-corrected electromagnetic navigation bronchoscopy: a comparative cohort study of diagnostic performance. Chest. 2022;S0012-3692:04032–6. doi: 10.1016/j.chest.2022.10.019.
13. *Paez R, Lentz RJ, Salmon C, Siemann JK, Low SW, Maldonado F i sur.* Robotic versus Electromagnetic Bronchoscopy for Pulmonary LesIon AssessmeNT: the RELIANT pragmatic randomized trial. Trials. 2024;25:66. doi: 10.1186/s13063-023-07863-3.
14. *Johannson KA, Marcoux VS, Ronksley PE, Ryerson CJ.* Diagnostic Yield and Complications of Transbronchial Lung Cryobiopsy for Interstitial Lung Disease. A Systematic Review and Meta analysis. Am Thorac Soc. 2016;13:1828-38. doi: 10.1513/AnnalsATS.201606-461SR.
15. *Schuhmann M, Bostanci K, Bugalho A, Warth A, Schnabel PA, Eberhardt R i sur.* Endobronchial ultrasound-guided cryobiopsies in peripheral pulmonary lesions: a feasibility study. Eur Resp J. 2014;43:233-9. doi: 10.1183/09031936.00011313.

16. *Arimura K, Kondo M, Nagashima Y, Kanzaki M, Kobayashi F, Tagaya E i sur.* Comparison of tumor cell numbers and 22C3 PD-L1 expression between cryobiopsy and transbronchial biopsy with endobronchial ultrasonography-guide sheath for lung cancer. Respir Res. 2019;20:185. doi: 10.1186/s12931-019-1162-3.
17. *Haentschel M, Boeckeler M, Ehab A, Wagner R, Spengler W, Hetzel J i sur.* Cryobiopsy increases the EGFR detection rate in non-small cell lung cancer. Cancer. 2020,141:56-63. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.12.008.
18. *Sryma PB, Mittal S, Madan NK, Tiwari P, Hadda V, Madan K i sur.* Efficacy of Radial Endobronchial Ultrasound (R-EBUS) guided transbronchial cryobiopsy for peripheral pulmonary lesions (PPLs): A systematic review and meta-analysis. Pulmonology. 2023;29:50-64. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.12.006.
19. *Kim SH, Mok J, Kim S, Yoo WH, Jo EJ, Eom JS i sur.* Clinical outcomes of transbronchial cryobiopsy using a 1.1-mm diameter cryoprobe for peripheral lung lesions – A prospective pilot study. Respir Med. 2023;217:107338. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107338.
20. *Zhang C, Xie F, Li R, Cui N, Herth FJF, Sun J.* Robotic-assisted bronchoscopy for the diagnosis of peripheral pulmonary lesions: A systematic review and meta-analysis. Thorac Cancer. 2024;15:505-12. doi: 10.1111/1759-7714.15229.
21. *Benn BS, Gmehlin CG, Kurman JS, Doan J.* Does transbronchial lung cryobiopsy improve diagnostic yield of digital tomosynthesis-assisted electromagnetic navigation guided bronchoscopic biopsy of pulmonary nodules? A pilot study. Respir Med. 2022;202:106966. doi: 10.1016/j.rmed.2022.106966.
22. *Pritchett MA, Schampaert S, de Groot JAH, Schirmer CC, van der Bom I.* Cone- beam CT with augmented fluoroscopy combined with electromagnetic navigation bronchoscopy for biopsy of pulmonary nodules. Bronchol Interv Pulmonol. 2018;25:274-82.
23. *Patolia S, Farhat R, Subramaniyam R.* Bronchoscopy in intubated and non-intubated intensive care unit patients with respiratory failure. J Thorac Dis. 2021;13(8):5125-34. doi: 10.21037/jtd-19-3709.
24. *Abdelmalak BB, Gildea TR, Doyle DJ.* Anesthesia for bronchoscopy. Curr Pharm Des. 2012;18:6314–24. doi: 10.2174/138161212803832290.
25. *Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, Becker HD, Herth FJF.* Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. Chest. 2006;129:734.
26. *Bernasconi M, Koegelenberg CFN, Koutsokera A, Ogna A, Casutt A, Lovis A i sur.* Iatrogenic bleeding during flexible bronchoscopy: risk factors, prophylactic measures and management. Europ Resp J Open Res. 2017;3:00084-2016. doi: 10.1183/23120541.00084-2016.
27. *Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, Wells AU, Colby TV, Poletti V i sur.* Transbronchial cryobiopsies for the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases: expert statement from the cryobiopsy working group on safety and utility and a call for standardization of the procedure. Respiration 2018;95:188-200.
28. *Kho SS, Chan SK, Yong MC, Tie ST.* Performance of transbronchial cryobiopsy in eccentrically and adjacently orientated radial endobronchial ultrasound lesions. Europ Resp J Open Res. 2019;5:00135-2019, doi: 10.1183/23120541.00135-2019.
29. *Zhu J, Qu Y, Wang X, Jiang C, Mo J, Xi J i sur.* Risk factors associated with pulmonary hemorrhage and hemoptysis following percutaneous CT-guided transthoracic lung core needle biopsy: a retrospective study of 1,090 cases. Quant Imaging Med Surg. 2020;10(5):1008-20, doi: 10.21037/qims-19-1024.

Liječ Vjesn 2025;147:131–137
https://doi.org/10.26800/LV-147-3-4-5

Kriterij odlučivanja u dentalnoj medicini: zub ili implantat?

Criteria of decision making in dental medicine: tooth or an implant?

Andreja Carek[1]✉, Filip Blažević[2]✉

[1] Zavod za fiksnu protetiku, Stomatološki fakultet Zagreb
[2] Privatna stomatološka ordinacija dr. Ivica Blažević, Zagreb

Deskriptori
BOLESTI ZUBA – patologija, liječenje; GUBITAK ZUBA – prevencija; ENDODONCIJA; ZUBNI IMPLANTATI; OSEOINTEGRACIJA; ODLUČIVANJE; ANALIZA PREŽIVLJENJA; SMJERNICE

SAŽETAK. Karijesi, parodontne bolesti i traume najčešće dovode do narušavanja biološke stabilnosti zuba. Narušavanjem biološke stabilnosti zuba može doći do njegova gubitka. Doktor dentalne medicine treba učiniti sve kako bi zub opstao što dulje u usnoj šupljini. Kriteriji odlučivanja opstanka zuba ili ugradnje implantata izrazito su složeni. Za uspješnost obiju terapija izrazito su važni klinički pregled, radiološka analiza te razgovor s pacijentom. Doktor dentalne medicine na temelju prikupljenih podataka iz anamneze i kliničkog pregleda treba procijeniti koji zub ima dugoročnu šansu preživljavanja u usnoj šupljini, a koji je indiciran za ekstrakciju te posljedičnu ugradnju dentalnog implantata. Iako je dentalna implantologija postala glavni terapijski postupak u nadoknađivanju izgubljenih zubi, ona nije uvijek indicirana. Zubi s dovoljnom količinom potporne kosti, povoljnim omjerom kliničke krune i korijena te dovoljnim tvrdim zubnim tkivom imaju veliku mogućnost opstanka u usnoj šupljini nakon pravilno provedenih endodontskih i parodontoloških zahvata. Istraživanja u ovom radu pokazuju da je dugoročni uspjeh implantata i kompromitiranog zuba sličan te se pravilno isplaniranom terapijom uvelike može povećati uspješnost obiju terapija, međutim prednost treba dati parodontološkim, konzervativnim i endodontskim postupcima koji za cilj imaju spašavanje kompromitiranog zuba. Svrha je ovog rada prikazati kriterije odlučivanja kod kompromitirajućih slučajeva: spašavati zub ili ga nadomjestiti implantatom. U ovom radu prikazane su smjernice koje terapeutu mogu pomoći u donošenju takve teške i zahtjevne odluke. Prikazani su pregledi, radiološke analize te kontraindikacije i indikacije za svaku terapiju. Za koju god se terapiju terapeut odlučio, ona mora biti napravljena propisno i u skladu s etičkim načelima.

Descriptors
TOOTH DISEASES – pathology, therapy; TOOTH LOSS – prevencija; ENDODONTICS; DENTAL IMPLANTS; OSSEOINTEGRATION; DECISION MAKING; SURVIVAL ANALYSIS; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC

SUMMARY. Caries, periodontal diseases and trauma most often lead to impaired biological stability of the teeth. Disruption of the biological stability of the tooth can lead to its loss. The dentist should do all he can to preserve the tooth as long as possible. The criteria for deciding on tooth survival or implant placement are extremely complex. Clinical examination, radiological analysis and a conversation with the patient are extremely important for the success of both therapies. Based on the collected data from the anamnesis and clinical examination, the dentist should assess which tooth has a long-term chance of survival in the oral cavity, and which one is indicated for extraction and subsequent implant placement. Although dental implantology has become the main therapeutic procedure in compensating for the lost teeth, it is not always indicated. Teeth with a sufficient amount of supporting bone, a favourable ratio of clinical crown and root, and sufficiently hard dental tissue have a high possibility of survival in the oral cavity after properly performed endodontic and periodontal procedures. Researches in this article show that the long-term success of an implant and a compromised tooth is similar, so properly planned therapy can greatly increase the success of both treatments. However, preference should be given to periodontal, conservative and endodontic procedures aimed at saving compromised teeth. The purpose of this article is to show the decision criteria in compromised cases: save the tooth or replace it with an implant. This article presents guidelines that can help the therapist in making such a difficult and demanding decision. Examinations, radiological analyzes and contraindications and indications for each therapy are presented. Whichever therapy the therapist chooses, it has to be done properly and in accordance with ethical principles.

Zubi su vitalni, osjetni organi koje koristimo u svakodnevnim životnim aktivnostima. Nažalost, zubi se vrlo lako mogu izgubiti uslijed nedovoljnog održavanja oralne higijene (karijes, parodontne bolesti) ili traume.[1] Karijes je najrasprostranjenija bolest u svijetu te je vodeći uzrok gubitka zuba. Ako se karijes rano ne prepozna, demineralizacija napreduje do dentina te može zahvatiti zubnu pulpu, pri čemu je već značajni dio tvrdoga zubnog tkiva izgubljen. Osim karijesa, traume i

Rad je ostvaren na Zavodu za fiksnu protetiku Stomatološkog fakulteta u Zagrebu.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Andreja Carek, dr. med.,
Zavod za fiksnu protetiku, Stomatološki fakultet Zagreb, Gundulićeva 5, 10000 Zagreb
e-pošta: acarek@szfg.hr

Primljeno 27. ožujka 2024., prihvaćeno 23. rujna 2024.

Tablica 1. Razlike prirodnog zuba i implantata
Table 1. Differences between natural tooth and implant [4]

	Zub/Tooth	Implantat/Implant
Duljina vezivnog pričvrstka / Length of connective attachment	1 mm	1 – 1,5 mm
Duljina epitelnog pričvrstka / Length of epithelial attachment	2 mm	2 mm
Dubina sondiranja / Probing depth	3 mm zdravo/ 3 mm healthy	2,5 – 5,0 mm
Spoj s kosti / Bone connection	Parodontalni ligament / Periodontal ligament	Oseointegracija / Osseointegration
Aksijalna pomičnost / Axial mobility	25 – 100 µm	3 – 5 µm
Parodontalna vlakna / Periodontal fibers	Inkorporirana u cement oko korijena zuba, okomita iz cementa, 13 različitih vlakana / Incorporated into the cement around the root of the tooth, vertically from the cement, 13 different fibers	Paralelna s površinom implantata/nosača iz periosta, 2 grupe različitih vlakana / Parallel to the surface of the implant/ periosteal support, 2 groups of different fibers
Sastav vezivnog tkiva / Composition of connective tissue	Bogati fibroblastima / Lots of fibroblasts	Siromašni fibroblastima / Few fibroblasts
Krvna opskrba / Blood supply	Supraperiostalne krvne žile, vaskularni pleksus / Supraperiosteal blood vessels, vascular plexus	Supraperiostalne krvne žile / Supraperiostal blood vessels

jatrogenog otvaranja pulpe, prilikom odstranjivanja karijesa najčešće dolazi do endodontskog liječenja, pri čemu je velik dio koronarnog dijela zuba nepovratno izgubljen. Endodontsko liječenje zbog potrebe odstranjivanja velikog dijela tvrdoga zubnog tkiva dovodi do slabljenja zuba te promjene njegovih mehaničkih svojstava, stoga je bitno nakon endodontskog liječenja pravilnom rekonstrukcijom umanjiti mogućnost loma zuba koji je uz rubno propuštanje najčešća postoperativna komplikacija loše provedene postendodontske opskrbe zuba.[2] Ciljevi današnje moderne stomatologije jesu vratiti normalnu funkciju, kontinuitet, estetiku te omogućiti normalan govor pacijentu bez obzira na ozbiljnost bolesti zuba i okolnog tkiva. U povijesti, prije razvitka implantologije, doktori dentalne medicine koristili su se konzervativnim i manje invazivnim metodama u cilju spašavanja postojećeg zuba, dok je vađenje zuba bio posljednji pokušaj kada sve druge opcije ne uspiju. Međutim, trendovi u stomatologiji su se promijenili te velik broj doktora dentalne medicine pribjegava opciji implantoprotetskog liječenja pacijenta koje sve više postaje novi standard u svijetu. Iako svojim razvitkom implantologija sve više daje pozitivne rezultate, uvijek se postavlja pitanje može li se pojedini zub spasiti i izbjeći ekstrakcija zuba te postavljanje implantata. Implantologija je invazivna procedura, klinički i financijski mnogo zahtjevnija od endodontskog i parodontološkog pokušaja liječenja.[3]

Razlike između zuba i implantata

Osim razlike u građi između zdravog zuba i materijala od kojih su građeni implantati, u tablici 1 prikazane su glavne razlike između implantata i zuba.

Uspoređivati razliku preživljavanja i uspjeha implantata i zuba vrlo je teško. Konvencionalna endodontska terapija ima visoki postotak uspjeha. Potrebno je razlikovati uspjeh (cijeljenje periapikalne lezije) od preživljavanja zuba (odsutnost simptoma s perzistirajućom periapikalnom lezijom).[5] Do danas postoji mnogo istraživanja koja su pokušala procijeniti ishod endodontskog liječenja te stopu preživljavanja endodontski liječenih zuba. Svako istraživanje daje različite rezultate, ali se sa sigurnošću može reći da pravilno liječeni zub ima izrazito visok postotak uspješnosti liječenja (>85%). Stopa preživljavanja zuba u usnoj šupljini nakon konvencionalne endodontske terapije još je i veća (>92%). Uporabom dentalnih mikroskopa, novih sustava i tehnika za ispiranje i obradu korijenskih kanala te bioaktivnih punila postotak uspjeha je još i veći. Osim konvencionalne endodontske terapije, visok postotak uspješnosti bilježi i endodontska kirurgija (apikotomija) koja je u 74% slučajeva uspješna, a zubi prežive u ustima u 91% slučajeva.[6] Za razliku od endodontski liječenih zubi, oseointegracija implantata je ključ dugoročnog opstanka implantata u ustima. Oseointegracija osigurava stabilnu, dugotrajnu i čvrstu vezu između implantata i okolnoga koštanog tkiva. Odsutnost oseointegracije rezultirala bi biološkim neuspjehom koji posljedično dovodi do neuspjeha i gubitka implantata.[7] Oseointegracija implantata definira se kao funkcionalna i strukturna veza između novonastale kosti i površine implantata. Oseointegracija je niz složenih fizioloških mehanizama te je najbitniji čimbenik za uspješno preživljavanje implantata. Nakon preparacije kosti i postavljanja implantata počinje zacjeljivanje rane. U početku mehanizmi stanič-

ne i plazmatske hemostaze dovode do polimerizacije fibrina i stvaranja krvnog ugruška koji služi kao matrica za neoangiogenezu, taloženje izvanstaničnog matriksa i migraciju stanica koje tvore novu kost. Kost raste apozicijski prema implantatu te implantat postaje oseointegriran s kosti.[8] Oseointegriran implantat s periimplantitisom ili bez njega uz gubitak kosti ne smatra se uspjehom već preživljavanjem implantata. Stoga je potrebno razlučiti uspjeh od preživljavanja implantata. Mnoga istraživanja govore samo o preživljavanju implantata u ustima, no ne i o njegovu uspjehu. Najnovije smjernice Akademije za oseointegraciju opisuju uspješnu implantoterapiju ne samo kao postizanje terapijskog cilja, već i održavanje stabilnosti, funkcionalnosti i estetike implantata kao zamjene za pacijentov zub. Za procjenu uspješnosti implantata koriste se Albrektssonovi kriteriji. Prema Albrektssonu, uspješnost je definirana kao odsutnost mobilnosti, bez radioloških znakova periimplantitisa, manje od 0,2 mm gubitka kosti u prvoj godini od ugradnje te odsutnost boli, infekcije, neuropatije i parestezije.[9] Ako samo jedan od ovih kriterija nije ispunjen, liječenje se može smatrati neuspješnim. Akademija za oseointegraciju objavila je 2006. godine sustavni pregledni rad sa 70 istraživanja koja su se bavila uspoređivanjem uspješnosti endodontske i implantoprotetske terapije i stope preživljavanja nadomjeska. Rad je pokazao da nema velike razlike u dugoročnom ishodu između ta dva načina liječenja. U jednome od radova uspoređivalo se 196 nadomjestaka na implantatima i 196 pravilno inicijalno endodontski liječenih zubi. Pacijente su klasificirali prema četiri moguća ishoda: uspjeh, preživljavanje bez intervencije, preživljavanje s intervencijom i neuspjeh. Endodontski liječeni zubi pokazali su veću stopu uspjeha (82,1%) naspram implantata (73,5%). 2,6% implantata i 8,2% liječenih zubi pokazalo je preživljavanje bez intervencije, dok je kod čak 17,9% implantata za preživljavanje bila potrebna intervencija naspram 3,6% intervencija kod liječenih zubi. Neuspjeh je bio identičan i iznosio je 6,1%. S obzirom na vrlo slične rezultate preživljavanja, odluka o endontskom liječenju ili ugradnji implantata mora se temeljiti na dugoročnom ishodu.[10] Istraživanje Iqbala i Kima također je pokazalo da nema velike razlike u dugoročnom preživljavanju implantata ili zuba. Pojedinačni implantati pokazali su malo veću stopu preživljavanja od 95%, dok su endodontski liječeni zubi u 94% preživjeli tijekom šest godina istraživanja.[9] Analizirajući literaturu i znanstvena istraživanja dolazimo do vrlo oprečnih stavova različitih kliničara koji svoju odluku temelje na svom prethodnom iskustvu, mjestu obrazovanja, preferencijama pacijenta i pacijentovom socioekonomskom statusu.[11] Sadowsky i Brunski, profesori s različitih fakulteta u Kaliforniji, zbog nedostatka smjernica i literature istraživali su odgovor implantata i zuba na biološka (zaštita parodontnog ligamenta i periimplantnog tkiva od bakterija) i mehanička opterećenja. Autori su došli do zaključka da parodontno kompromitirani zubi bolje podnose biološka opterećenja od implantata, dok implantati bolje podnose mehanička opterećenja odnosno pod velikim opterećenjima dolazi do manjeg gubitka kosti.[12]

Kako se odabir terapije razlikuje u različitim dijelovima svijeta, profesori s fakulteta u Thessalonikiju, Genevi i Bostonu pokušali su objediniti više relevantnih studija iz znanstvene zajednice diljem svijeta kako bi sistematično prikazali stope preživljavanja zuba i implantata u petogodišnjem praćenju pacijenata. Istraživanje je uključivalo parodonotloški kompromitirane pacijente s dubinom sondiranja većom od 5 mm i gubitkom pričvrstka većom od 4 mm. U istraživanje su uključene samo krunice trajno fiksirane na implantatu. Autori su također došli do zaključka da obje terapije dovode do visokih stopa preživljavanja u usnoj šupljini.[11]

Osim razlika u terapijskim metodama, između spašavanja kompromitiranog zuba i ugradnje implantata razlike su i u troškovima i utrošenom vremenu. Bruhnke, Naumann i suradnici u svojem su radu analizirali broj dolazaka pacijenta u ordinaciju dentalne medicine i troškove konzervativnog spašavanja zuba restuaracijama i ortodontskom ekstruzijom, odnosno troškove ekstrakcije zuba i ugradnje implantata. Istraživanje je dovelo do očekivanih rezultata. Ekstrakcija zuba i ugradnja implantata zahtjeva veće novčane izdatke za pacijenta na početku terapije i veći broj dolazaka, međutim vrijeme cijelokupnog liječenja je dulje kod konzervativnih metoda spašavanja zuba nego kod ugradnje implantata, što dovodi do sličnih troškova nakon završetka obiju terapija.[13]

Vjerojatnost opstanka kompromitiranog zuba

Postupak spašavanja kompromitiranog zuba nije nimalo jednostavan, on uključuje kombinaciju brojnih stomatoloških postupaka te ovisi o mnogo čimbenika. Opstanak zuba ovisi o stanju parodonta i ostalim raznim etiološkim čimbenicima kao što su traume, bolesti pulpe, karijesi i koštani defekti.[14] Zube koje nema nikakvog smisla liječiti potrebno je ekstrahirati što prije, kako bi proces cijeljenja kosti započeo. Zube s ponavljanim parodontnim apscesima, pulpo-parodontnim lezijama i gubitkom pričvrstka do apeksa zuba potrebno je što prije ekstrahirati jer takvi zubi nemaju dugoročnu prognozu. Također zubi s perforacijama korijena u apikalnoj trećini korijena, vertikalnim i horizontalnim frakturama koje su smještene ispod gingive nemaju zahvalnu dugoročnu prognozu te ih je potrebno ukloniti iz usne šupljine što je prije

moguće. Kliničkim pregledom i radiološkim tehnikama potrebno je ustvrditi:

a) gubitak kosti,
b) odnos krune i korijena,
c) duljinu kliničke krune,
d) postojanje periapikalnih lezija ili bolesti pulpe,
e) pacijentovo zdravlje, dob, navike i očekivanja.

Gubitak kosti najlakše je odrediti pomoću male periapikalne snimke ili ortopantomograma. Parodontološki pregled stanja parodonta uvelike pomaže u procjeni gubitka kosti. Ako je dubina sondiranja manja od 3 mm, gubitak pričvrstka manji od 25%, stupanj zahvaćenosti furkacije 0 ili 1 te je krvarenje odsutno, zub ima velike šanse za spašavanje.[10] Kliničkim pregledom potrebno je ustvrditi i pomičnost zuba. Prvi stupanj pomičnosti osjeti se kao vrlo mala pomičnost pri palpaciji zuba. Drugi stupanj je pomičnost koja je već vidljiva golim okom. Treći stupanj je vrlo velika pomičnost u aksijalnom smjeru, dok o četvrtom stupnju govorimo kada gubitak kosti seže do apeksa zuba. Prvi i drugi stupanj pomičnosti zuba relativna su kontraindikacija za spašavanje zuba i posljedičnu fiksnoprotetsku terapiju jer je obično riječ o reverzibilnim promjenama u parodontu koje se pravilnom parodontološkom terapijom mogu ispraviti. Treći i četvrti stupanj su apsolutna kontraindikacija za fiksnoprotetsku terapiju zbog narušene biomehaničke ravnoteže zuba. Takvi zubi su predodređeni za ekstrakciju.[15]

Odnos između kliničke krune i zubnog korijena najlakše je analizirati pomoću pojedinačnih periapikalnih snimki gdje se točno može odrediti duljina korijena i krune zuba.[14] Omjer 1:1 definira se kao minimalni prihvatljivi omjer kada je parodontno tkivo zdravo i okluzija normalna. Idealnim omjerom se smatra 2:1 u korist korijena zuba, međutim kod kompromitiranih zubi taj je omjer teško očekivati.[16] Ako je duljina i širina korijena smanjena te je korijen kraći od kliničke krune zuba, treba razmotriti implantoprotetsku terapiju. Spašavanje zuba s nepovoljnim omjerom krune i korijena može dovesti do još veće malokluzije zuba antagonista te razvoja ostalih parodontoloških problema.[10]

Duljina kliničke krune vrlo je važna kod odlučivanja hoće li se pojedini zub spasiti i opskrbiti protetskom nadogradnjom ili ne. Klinička kruna mora imati dovoljno preostaloga tvrdog zubnog tkiva kako bi osigurala dobru retenciju i rezistenciju budućega protetskog nadomjeska. Retencija je bitna jer se ona odupire silama koje su paralelne na os zuba, dok se rezistencija odupire svim ostalim silama koje djeluju na zub.[16] Zub mora osigurati najmanje 3 do 4 mm tvrdog zubnog tkiva u visinu i odgovarajuću konvergenciju aksijalnih stijenki nakon brušenja. Ako se zubi endodontski liječe te je značajno izgubljeno tvrdo zubno tkivo, potrebno je napraviti nadogradnju i osigurati efekt obruča („*ferrule* efekt").[10] Efekt obruča se definira kao postojanje obruča od tvrdoga zubnog tkiva u visini od najmanje 2 mm na cervikalnom dijelu bataljka izbrušenog zuba. Kada uspijemo osigurati efekt obruča, prijenos sile na korijen zuba mnogo je povoljniji jer su sile koncentrirane više u vratu zuba, gdje je i uobičajeno najveće opterećenje zuba pri funkciji. Ako efekt obruča ne postoji, prijenos sila je izravno na apikalni dio korijena te postoji velika mogućnost pucanja kolčića za nadogradnju zuba ili vertikalne frakture korijena.[16] Ako je osigurana retencija i rezistencija ili učinak obruča, zub se može i mora iskoristiti kao protetski nosač. Ako se navedene dimenzije ne uspiju osigurati, mogu se razmotriti i drugi dodatni zahvati kao što su kirurško produljenje kliničke krune ili ortodontsko izvlačenje zuba (ekstruzija).[10]

Postojanje periapikalnih lezija ili bolesti pulpe kao što su ireverzibilni pulpitisi, nekrotična ili gangrenozna pulpa zahtijevaju endodontsko liječenje. Restaurativna i endodontska terapija uključuje sanaciju svih karijesnih lezija i periapikalnih promjena, ne samo onih zuba koji su uključeni u protetsku terapiju. Sve zube s velikim karijesnim defektima potrebno je kvalitetno endodontski obraditi.[15] Revizija endodontskih punjenja preporučuje se kod neadekvatno napunjenih zuba s periapikalnim promjenama koji će biti nosači u budućoj protetskoj terapiji.[16] Kada kvaliteta i duljina punjenja ne zadovoljava u potpunosti, a zub nema periapikalnih promjena i subjektivnih smetnji u duljem vremenskom razdoblju, nema potrebe za ponovnim liječenjem zuba.[6] U slučaju da postoji veliki nagib zuba koji će nam u budućoj terapiji služiti kao nosač, zub je potrebno devitalizirati te adekvatno napuniti jer bi preparacijom i daljnjom preparacijom stijenki bataljka došlo do otvaranja pulpne komorice te velike neugodnosti za pacijenta.[16] Vijek trajanja zuba ovisi o stanju njegova parodonta.[14] Perzistiranjem svake upale dodatno se narušava statika zuba te vjerojatnost njegova opstanka u usnoj šupljini pada.

Pacijentovo zdravlje, dob, navike i očekivanja također treba uključiti u proces donošenja odluke hoće li se pojedini zub spasiti ili neće. Ako pacijent boluje od bolesti kod kojih je izričito kontraindicirana ugradnja dentalnih implantata, doktor dentalne medicine treba napraviti sve kako bi spasio svaki kompromitirani zub te pacijentu što dulje osigurao normalnu funkciju stomatognatog sustava. Kod svih mladih pacijenata koji nisu navršili 25 godina i nije završen rast i razvoj, prednost uvijek treba dati spašavanju zuba u odnosu na implantate. Takvim pacijentima je potrebno što dulje osigurati opstanak zuba u ustima. Pacijentove navike kao što su pušenje i neodržavanje oralne higijene bitni su čimbenici rizika za zadržavanje zuba u ustima. Pušenje je znatan čimbenik rizika za napredovanje parodontne bolesti koja narušava biomehaniku zuba.

Iako pokušaji spašavanja zuba kod pušača mogu predstavljati velik problem, potrebno je prvo uključiti parodontološku terapiju.[10] Neodržavanje dobre oralne higijene i samim time nakupljanje plaka, a posljedično i zubnog kamenca, pogoršava prognozu sačuvanog zuba. U takvim situacijama potrebno je uključiti velik napor u edukaciji pacijenta i poboljšanju njegove oralne higijene. Ako ne dođe do pomaka, indicirana je ekstrakcija zuba i implantoprotetska terapija u nadi da će pacijent promijeniti životne navike i poboljšati oralnu higijenu. Estetski zahtjevi pacijenta i njegova očekivanja od terapije često su nepravedno zapostavljeni u donošenju odluke o terapiji. Pacijentu je prije svake terapije potrebno objasniti prednosti i nedostatke svake terapije te prezentirati financijsku konstrukciju svakog zahvata. Ako pacijent izrazito želi da se pojedini zub spasi, treba uložiti maksimalne napore u tom smjeru, ali i informirati pacijenta o mogućim komplikacijama ili nuspojavama zubi s upitnom prognozom. Restauracija i liječenje kompromitiranih zubi može predstavljati velik izazov za kliničara te može ne ispuniti pacijentova visoka estetska očekivanja. Svakako, pacijentovo očekivanje treba pažljivo procijeniti prije započinjanja terapije.[10] Nakon detaljnog pregleda svakog zuba, prije izrade plana liječenja svaki zub treba procijeniti prema endodontskim i parodontološkim kriterijima. Zub treba klasificirati kao siguran, sumnjiv ili zub iracionalan za liječenje odnosno zub planiran za ekstrakciju.[17] Pod pojmom sigurnih zubi smatramo zube koji bi trebali još dugo vremena opstati u usnoj šupljini bez potrebe za značajnim ili složenim tretmanom. Gledano s endodontskog stajališta, to su zubi s intaktnom anatomijom korijenskih kanala sa simptoma koji trebaju primarno endodontsko liječenje ili bez njih.[17] Zube koji trebaju složene i opsežne zahvate da bi ostali u usnoj šupljini smatramo sumnjivim zubima. S dentalnog aspekta gledanja to su zubi koji su izgubili značajnu količinu tvrdog zubnog tkiva te je kod njih teško postići efekt obruča koji nam je toliko bitan za budući protetski nadomjestak. Zubi s klasom F2 i F3 zahvaćenosti furkacija i zubi s vertikalnom koštanom resorpcijom također se svrstavaju u zube sa sumnjivom prognozom. Iz endodontske perspektive gledanja, sumnjivi zubi su sa subjektivnim simptomima ili bez njih, s velikim periapikalnim lezijama vidljivim na RTG-u, zubi s izmijenjenom morfologijom korijenskih kanala i zubi kojima je potrebna periapikalna endodontska kirurgija odstranjenja vrška korijena i periapikalne lezije. Kod takvih zubi nikada ne možemo predvidjeti uspješnost terapije i kako će pojedini zub reagirati na liječenje. Velika većina sumnjivih zubi može se pravilnim liječenjem pretvoriti u sigurne zube.[17] Nedavna istraživanja pokazala su da je ishod selektivnoga ponovnog liječenja korijenskih kanala zahvaćenih perzistirajućom periapikalnom lezijom izrazito uspješan. Ako je revizija korijenskog kanala zahvaćenog upalom propisno napravljena, zubi su pokazali vrlo visoku stopu četverogodišnjeg preživljavanja (91,5%).[18] Zubi s velikim karijesnim lezijama, velikim periapikalnim promjenama, vertikalnim frakturama korijena i opsežnim gubitkom pričvrstka indicirani su za ekstrakciju. Vrijeme ekstrakcije takvih zubi može jedino ovisiti o postojanju infekcije, bolovima i pacijentovom zdravstvenom stanju.[17] Takve zube bilo bi najbolje što prije izvaditi te započeti s daljnjom terapijom. Daljnja terapija uključuje nadoknadu izgubljenog zuba. U današnje vrijeme implantati postaju zlatni standard u nadomještanju izgubljenih zubi zbog visokih estetskih mogućnosti, relativno jednostavne ugradnje te poštede susjednih zubi, što nije slučaj kod izrade mosta.

Tablica 2. Lokalni čimbenici koji utječu na oseointegraciju i preživljavanje implantata[7,19]
Table 2. Local factors affecting osseointegration and implant survival[7,19]

Dizajn implantata / Implant design
Promjer i duljina / Diameter and length
Kvaliteta kosti / Bone quality
Povijest parodontitisa / Periodontitis history
Kirurška tehnika ugradnje / Surgical techniques
Pušenje / Smoking
Oralna higijena / Oral hygiene
Parafunckijske navike pacijenta / Parafunctional habits of the patient

Tablica 3. Sistemski čimbenici koji utječu na oseointegraciju i preživljavanje implantata[7,19]
Table 3. Systemic factors affecting osseointegration and implant survival[7,19]

Dijabetes melitus / Diabetes mellitus
Nedavno završena radioterapija / Recently completed radiotherapy
Vrijeme ugradnje implantata / Implant placement time
Osteoporoza i bisfosfonatna terapija / Osteoporosis and bisphosphonate therapy
Pušenje / Smoking

Vjerojatnost opstanka implantata

Istraživanja pokazuju vrlo velik uspjeh i preživljavanje implantata u usnoj šupljini. Postotci se kreću između 92 i 95%. Prognozirati uspješnost implantološke terapije vrlo je teško zbog mnoštva čimbenika koji na to utječu. Postoje razni lokalni i sistemski čimbenici koji utječu na oseointegraciju, a samim time i na preživljavanje implantata (tablica 2 i 3).

Tablica 4. Klasifikacija različitih kliničkih stanja povezanih s implantatima[21]
Table 4. Classification of various clinical conditions associated with implants[21]

Uspjeh / Success	Zadovoljavajuće preživljavanje / Satisfying survival	Kompromitirano preživljavanje / Compromised survival	Gubitak implantata (neuspjeh) / Implant loss (failure)
• Nema boli / No pain • Nema pomičnosti / No mobility • ≤2 mm radiološki vidljivog gubitka kosti od inicijalne operacije / ≤2 mm of radiologically visible bone loss since the initial operation • Nema eksudata / No exudate • Dubina sondiranja u normalnim rasponima / Probing depth in normal ranges • Nema krvarenja nakon sondiranja / No bleeding after probing	• Nema boli / No pain • Nema pomičnosti / No mobility • 2 – 4 mm radiološki vidljivog gubitka kosti / 2 – 4 mm radiologically visible bone loss • Nema eksudata / No exudate	• Povećana osjetljivost / Increased sensitivity • Nema pomičnosti / No mobility • Radiološki vidljiv gubitak kosti > 4 mm (manje od ½ duljine implantata) / Radiologically visible bone loss > 4 mm (less than ½ length of the implant) • Eksudat / Exudate	• Bol / Pain • Pomičnost / Mobility • Gubitak kosti veći od ½ duljine implantata / Bone loss greater than ½ length of the implant • Eksudat / Exudate

Nedavna istraživanja koja su pokušala procijeniti stopu preživljavanja implantata navode da se približno 2 – 3% umetnutih implantata izgubi tijekom faze cijeljenja. Štoviše, godišnja stopa neuspjeha nakon opterećenja je između 0,3% i 1,3%, što predstavlja desetogodišnju stopu preživljavanja od 95,2% za implantate koju podupiru samostalnu krunicu, 93,1% za implantate koji podupiru fiksnu protezu te 82,1% za proteze koju su poduprte kombinacijom prirodnog zuba i implantata. Iako istraživanja pokazuju vrlo visoke stope preživljavanja, samo 61,3% pacijenata s fiksnim zubnim protezama nošenim implantatima tijekom pet godina bilo je izuzeto od bilo kakvih komplikacija. Studija provedena na Sveučilištu u Bernu izvijestila je o postotku gubitka implantata od 2,5%, dok je 16,8% ispitanih imalo neku vrstu bioloških ili tehničkih problema (tablica 4).[17]

Komplikacije se obično dijele na: biološke komplikacije (nedostatak oseointegracije, periimplantatni mukozitis i periimplantitis), tehničke komplikacije (prijelom implantata, gubitak retencije nadomjeska, lom suprastrukture...) te estetske komplikacije (recesija gingive oko implantata). Periimplantatni mukozitis i periimplantitis najčešće su komplikacije vezane uz dentalne implantate. Slabim održavanjem oralne higijene i stvaranjem biofilma na implantatu dolazi do niza upalnih reakcija koje se prvotno zbivaju u mekom tkivu, ali mogu napredovati i dovesti do gubitka kosti.[20] Periimplantatni mukozitis je reverzibilna upalna reakcija smještena u mekom tkivu bez znakova gubitka potporne kosti. Napredovanjem upale nastaje periimplantitis koji je upalni patološki proces koji okružuje oseointegrirane implantate te uzrokuje gubitak potporne kosti, a posljedično može dovesti i do gubitka implantata. Incidencija periimplantitisa kreće se u rasponu od 2% do 10% te se pokazalo da se periimplantitis češće dijagnosticira u pacijenata koji su preboljeli ili se u tom trenutku liječe od parodontitisa. Osim parodontitisa, loša oralna higijena, pušenje, uživanje alkohola, okluzijska preopterećenja i korozija implantata dovode do bržeg razvoja periimplantitisa. Neuspjeh implantoprotetske terapije može biti povezan i s jatrogenim čimbenicima poput neposredne blizine i neparalelnosti susjednih implantata, pukotinama između implantata i suprastrukture te prisutnošću zaostalog cementa subgingivno. Periimplantatni mukozitis jednostavno se dijagnosticira te ga karakterizira krvarenje nakon sondiranja. Periimplantatni mukozitis je reverzibilna pojava za razliku od periimplantitisa kod kojega je prisutno krvarenje tijekom sondiranja, dubina sondiranja veća od 4 mm, radiološki vidljiv gubitak kosti te može biti prisutan gnojni eksudat. Liječenje periimplantatnih bolesti je nepredvidljivo zbog moguće reinfekcije. Liječenje treba biti usmjereno dvama osnovnim pristupima: uputama pacijentu o oralnoj higijeni i pravilnom održavanju implantata te subgingivnom odstranjenju patogenog biofilma. Lang i suradnici predložili su sustav održavanja i liječenja periimplantatnih bolesti poznat kao CIST ili kumulativna interceptivna potporna terapija prema kojoj lezije s početnim dubinama ≤5 mm treba liječiti nekirurškim metodama (mehanički debridman, poliranje, antiseptici) dok bi lezije ≥5 mm trebale biti liječene primjerenim kirurškim metodama (antibiotska, resektivna ili regenerativna terapija).[21]

Zaključak

Dentalna implantologija je grana stomatologije koja se najbrže razvija u današnje vrijeme. Ekstrakcija zuba te ugradnja implantata postali su zahvati koje obavlja gotovo svaka ordinacija dentalne medicine u dnevnoj praksi. Brojni terapeuti u današnje vrijeme, u želji za

brzom zaradom ekstrahiraju zube koji možda i imaju dugoročnu prognozu opstanka te ugrađuju implantate. Istraživanja su pokazala da je ugradnja implantata od strane neiskusnog kliničara uspješna 73%, dok kod iskusnih kliničara taj postotak raste na 95,5%. S obzirom na rezultate istraživanja, endodontski i parodontološki liječeni zubi pokazuju sličnu stopu preživljavanja kao i dentalni implantati ako su zahvati propisno napravljeni. Stoga, cilj terapeuta uvijek mora biti spašavanje kompromitiranog zuba ako je to moguće te smanjiti rizik neuspjeha i komplikacija. Nema doživotnog jamstva ni za prirodni zub ni za implantat. Implantologija te endodontski i parodontološki zahvati ne trebaju se gledati kao konkurenti, već se trebaju međusobno nadopunjavati u svrhu pacijentovog zdravlja. Za postizanje pacijentovog zdravlja terapeuti moraju biti potpuno svjesni nedostatka i prednosti svake terapije te u skladu sa svojim mogućnostima procijeniti jesu li educirani za odabrani zahvat. Zaključno, liječenje kompromitiranih zubi mora biti primarna metoda i održiva alternativa dugi niz godina prije nego što se pristupi vađenju zuba i ugradnji implantata.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

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

LITERATURA

1. *Clark D, Levin L.* In the dental implant era, why do we still bother saving teeth? Dent Traumatol. 2019;35:368–75.
2. *Žarow M.* Jesu li endodontski liječeni zubi podložniji lomovima od vitalnih zubi? U: Žarov M, ur. Postendodontska opskrba zubi – vodič za kliničare. Zagreb: Media ogled; 2017, str. 2–6.
3. *Sethi A, Kaus A.* Praktična implantologija. Zagreb: Media ogled; 2009, str. 5–7.
4. *Chandki R, Kala M.* Natural tooth versus implant: a key to treatment planning. J Oral Implantol. 2012;38(1):95–100.
5. *Greenstein G, Cavallaro J, Tarnow D.* When to save or extract a tooth in the esthetic zone: a commentary. Compend Contin Educ Dent. 2008;29(3):136–45.
6. *Moghaddam AS, Radafshar G, Taramsari M, Darabi F.* Long-term survival rate of teeth receiving multidisciplinary endodontic, periodontal and prosthodontic treatments. J Oral Rehabil. 2014;41(3):236–42.
7. *Bazli L, Khoramabadi H, Cahardehi A, Arsad H, Malekpouri B, Asgari Jazi M i sur.* Factors influencing the failure of dental implants: A Systematic Review. Journal of Composites and Compounds. 2020;18–25.
8. *Smeets R, Stadlinger B, Schwarz F, Beck-Broichsitter B, Jung O, Precht C i sur.* Impact of Dental Implant Surface Modifications on Osseointegration. Biomed Res Int. 2016;2016:6285620.
9. *Setzer FC, Kim S.* Comparison of Long-term Survival of Implants and Endodontically Treated Teeth. J Dent Res. 2014;93 (1):19–26.
10. *Paniz G.* Kriteriji odlučivanja u upitnim slučajevima: Je li implantat bolji od zuba? U: Žarov M, ur. Postendodontska opskrba zubi – vodič za kliničare. Zagreb: Media ogled; 2017, str. 293–307.
11. *Sarafidou K, Lazaridi I, Gotsis S, Kirmanidou Y, Vasilaki D, Hirayama H i sur.* Tooth preservation vs. extraction and implant placement in periodontally compromised patients: A systematic review and analysis of studies. J Prosthodont. 2022;31(8):e87–e99.
12. *Sadowsky SJ, Brunski JB.* Are teeth superior to implants? A mapping review. J Prosthet Dent. 2021;126(2):181–7.
13. *Bruhnke M, Naumann M, Beuer F, Böse MWH, von Stein-Lausnitz M, Schwendicke F.* Implant or tooth? – A cost-time analysis of managing "unrestorable" teeth. J Dent. 2023;136: 104646.
14. *Davarpanah M, Donath K.* Planiranje implantološkog liječenja. U: Davarpanah M, Martinez H, ur. Priručnik dentalne implantologije. Zagreb: InTri; 2006, str. 13–38.
15. *Uhač I.* Pretprotetska priprema pacijenta. U: Ćatović A, Komar D, Ćatić A i sur. Klinička fiksna protetika – krunice. Zagreb: Medicinska naklada; 2015, str.11–19.
16. *Bergman L.* Pretprotetička sanacija pacijenta. U: Jakovac M, Kranjčić J i sur. Preklinička i laboratorijska fiksna protetika. Zagreb: Školska knjiga; 2020, str. 33-8.
17. *Pjetursson BE, Heimisdottir K.* Dental implants – are they better than natural teeth?. Eur J Oral Sci. 2018;126(1):81–7.
18. *Brochado Martins JF, Guerreiro Viegas O, Cristescu R, Diogo P, Shemesh H.* Outcome of selective root canal retreatment – A retrospective study. Int Of Endod J. 2022;56:345-55.
19. *Naghshbandi J.* The influence of local and systemic factors upon dental implant osseointegration: A critical review. Saudi J Oral Sci. 2020;7(2):65-75.
20. *Albrektsson T, Berglundh T, Lindhe J.* Oseointegracija: povijesna pozadina i sadašnja shvaćanja. U: Lindhe J, Karring T, Lang N, ur. Klinička parodontologija i dentalna implantologija. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2004, str. 809-20.
21. *Roncati M.* Nekirurška parodontološka terapija. Zagreb: Media ogled; 2020, str. 113-40.

Liječ Vjesn 2025;147:138–141
https://doi.org/10.26800/LV-147-3-4-6

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Dislocirani unutarmaternični uložak u pacijentice sa sumnjom na tumorski proces mokraćnog mjehura: prikaz slučaja i pregled literature

Dislocated Intrauterine device in the patient with suspected urinary bladder tumor: a case report and literature review

Porin Mašić[1]✉, Martina Baličević Bošnjak[2], Ivan Jandrić[1], Tomislav Vlajnić[1]

[1] Odjel za ginekologiju i opstetriciju, Opća bolnica „Dr. Josip Benčević", Slavonski Brod
[2] Specijalistička ambulanta ginekologije i opstetricije, Dom zdravlja Osječko-baranjske županije, Đakovo

Deskriptori
MIGRACIJA UNUTARMATERNIČNOG ULOŠKA – komplikacije; MIGRACIJA STRANOG TIJELA – kirurgija; PERFORACIJA MATERNICE – etiologija; MOKRAĆNI MJEHUR – kirurgija; TUMORI MOKRAĆNOG MJEHURA – dijagnoza

SAŽETAK. Unutarmaternični ulošci (engl. *intrauterine devices*, IUD) danas su jedna od najčešće primjenjivanih metoda kontracepcije zbog visoke sigurnosti i vrlo niske stope komplikacija. Najozbiljnija komplikacija pri ovoj metodi kontracepcije jest perforacija stijenke maternice s potencijalnom dislokacijom IUD-a u trbušnu šupljinu i oštećenjem visceralnih organa. Ovaj prikaz opisuje 37-godišnju bolesnicu s kroničnom suprapubičnom boli posljednjih osam mjeseci i sumnjom na tumorski proces mokraćnog mjehura, a kojoj je prije jedanaest godina u svrhu kontracepcije postavljen bakreni IUD. Tri mjeseca nakon insercije IUD-a pacijentica je zanijela, a trudnoća je dovršena instrumentalnim putem zbog inkompletnog pobačaja tijekom kojeg se pretpostavilo da je došlo do spontane ekspulzije IUD-a. Iduća trudnoća također je dovršena instrumentalno, ali na zahtjev pacijentice, dok je posljednja trudnoća postignuta nakon postavljanja IUD-a protekla uredno te je pacijentica rodila vaginalno u terminu bez komplikacija. Nakon učinjene laboratorijske, citološke i radiološke obrade aktualnih tegoba, CT-om je otkriven dislocirani IUD u mokraćnom mjehuru. Tumorska tvorba u lumenu mokraćnog mjehura prikazana za vrijeme cistoskopije bioptirana je, a u hitnom intraoperativnom nalazu patologa nisu opisane maligne promjene. Potom se u istom aktu pristupom preko otvorenog trbuha unutar omentuma djelomično navučenog na mokraćni mjehur prikazalo strano tijelo koje je odgovaralo IUD-u. Na vanjskoj stijenci maternice nije bilo znakova svježe perforacije. Mokraćni mjehur i zahvaćeni dio omentuma sa stranim tijelom resecirani su. Rani postoperativni tijek protekao je uredno, pacijentica je otpuštena kući osmoga dana po učinjenom zahvatu. U pacijentica u kojih se pri ginekološkom pregledu ne prikazuje končić IUD-a potrebno je slikovnim metodama prvo isključiti njegovu dislokaciju prije nego li se pretpostavi spontana ekspulzija, a kirurško uklanjanje dislociranog IUD-a predstavlja konačno terapijsko rješenje izbjegavajući time potencijalno opasne komplikacije.

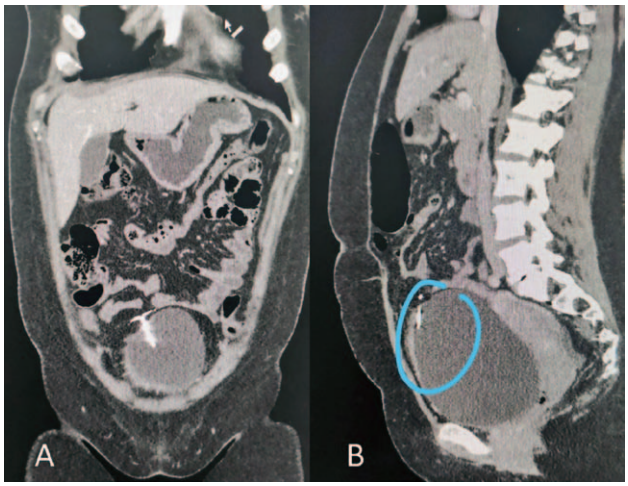
Descriptors
INTRAUTERINE DEVICE MIGRATION – adverse effects; FOREIGN-BODY MIGRATION – surgery; UTERINE PERFORATION – etiology; URINARY BLADDER – surgery; URINARY BLADDER NEOPASMS – diagnosis

SUMMARY. Intrauterine devices (IUD) are one of the most commonly used methods of contraception today, due to their safety and low complication rate. The most serious complication of this contraception method is the uterine wall perforation with possible migration of the IUD into the abdominal cavity, and the damage of the visceral organs. This case report presents a 37-year-old patient with eight months long chronic suprapubic pain that rose a suspicion for neoplastic process. Eleven years ago she had a copper IUD insertion. Three months after the IUD insertion the patient got pregnant. The pregnancy ended up as an incomplete abortion that required dilatation and curettage. It was assumed that the IUD was spontaneously expulsed from the uterus. The following pregnancy was an induced abortion that was terminated via dilatation and curettage. The third pregnancy was successful and the patient had an uncomplicated term vaginal birth. The patient's complaint of pain triggered an extensive diagnostic work up. She underwent laboratory tests, urine cytology and CT study which revealed an IUD partially embedded in the patient's bladder. Cystoscopic biopsy ruled out malignant process while the IUD was removed from the bladder and surrounding omentum via open abdomen. There were no signs of perforation on the uterine wall. The resected portions of the bladder and omentum were benign. Early postoperative course was uncomplicated and the patient was discharged from the hospital on postoperative day eight. In patients in whom one cannot visualise the IUD string during the gynecological examination, it is necessary to rule out the IUD dislocation before assuming spontaneous expulsion. Surgical removal of a dislocated IUD is curative and prevents potentially dangerous complications.

Unutarmaternični ulošci (engl. *intrauterine devices*, IUD) danas su jedna od najčešće primjenjivanih metoda kontracepcije zbog visoke sigurnosti, bezbolnog postavljanja i niske cijene.[1] Komplikacije pri ovoj metodi kontracepcije su rijetke, a najozbiljnija je perforacija stijenke maternice s incidencijom od 1,2 na 1.000

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Porin Mašić, dr. med., https://orcid.org/0009-0003-6642-2476
Odjel za ginekologiju i opstetriciju, Opća bolnica „Dr. Josip Benčević",
Andrije Štampara 42, 35000 Slavonski Brod, e-pošta: porinmasic1611@gmail.com

Primljeno 5. travnja 2024., prihvaćeno 30. prosinca 2024.



Autor: Porin Mašić

Slika 1. CT prikaz IUD-a koji se svojim proksimalnim dijelom nalazi intraabdominalno, a distalnim dijelom prolazi kroz mokraćni mjehur te se nalazi intraluminalno u gornjem polu, parasagitalno desno: A) koronalni presjek, B) sagitalni presjek

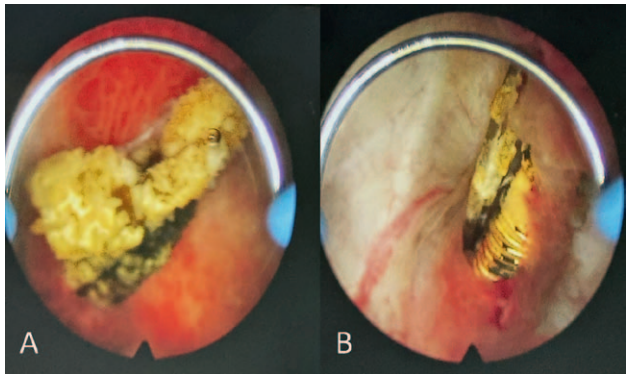
Figure 2. CT image of an IUD whose proximal part is located intra-abdominally, and whose distal part passes through the bladder and is located intraluminally in the upper pole, parasagittal right: A) coronal section, B) sagittal section



Autor: Porin Mašić

Slika 2. Ultrazvučni prikaz intraluminalnog dijela IUD-a u mokraćnom mjehuru

Figure 2. Ultrasound image of intraluminal part of the IUD in the bladder



Autorica: Martina Baličević Bošnjak

Slika 3. Cistoskopski prikazi: A) kalcificirana tumorska tvorba na fundusu mokraćnog mjehura s okolno promijenjenom sluznicom, B) dio bakrenog IUD-a koji se prikazao nakon litotripsije

Figure 3. Cystoscopy images: A) calcified tumor formation on the fundus of the urinary bladder with the change of surrounding mucosa, B) part of the copper IUD that was shown after lithotripsy

slučajeva.[2] Perforacija maternice IUD-om može biti kompletna i parcijalna, a u slučaju kompletne perforacije dolazi do dislokacije IUD-a u trbušnu šupljinu te potencijalne perforacije visceralnih organa. Migracija IUD-a u mokraćni mjehur vrlo je rijetka te se javlja u 2% slučajeva dislociranih IUD-a u trbušnu šupljinu.[3] Navedena komplikacija može uzrokovati suprapubičnu bol, dizurične tegobe, rekurentne infekcije urotrakta te formiranje mokraćnih kamenaca. Prikazat ćemo slučaj pacijentice s kroničnom suprapubičnom boli i sumnjom na tumorski proces mokraćnog mjehura, a kojoj je CT-om otkriven dislocirani IUD u mokraćnom mjehuru postavljen prije jedanaest godina.

Prikaz bolesnice

Pacijentica u dobi od 37 godina hospitalizirana je u našoj bolnici zbog sumnje na tumorski proces mokraćnog mjehura. Do sada pacijentica nije teže bolovala te je rodila pet puta uredno vaginalno u terminu. Prije jedanaest godina, odnosno dva mjeseca nakon četvrtog poroda i u vrijeme laktacije, u svrhu kontracepcije postavljen joj je bakreni unutarmaternični uložak (Nova T380). Nakon insercije IUD-a pacijentica je zanijela tri puta te je već nakon tri mjeseca od postavljanja IUD-a kiretirana zbog inkompletnog pobačaja. Tada ultrazvučnim pregledom i prilikom kiretaže u materištu nije pronađen IUD te je pretpostavljena njegova spontana ekspulzija s ugruščima za vrijeme krvarenja. Nakon toga iduća trudnoća je u ranom stadiju dovršena instrumentalno na zahtjev pacijentice, dok su posljednja trudnoća, kao i porođaj protekli uredno. Posljednih osam mjeseci, od studenog 2022. godine do lipnja 2023. godine pacijentica trpi suprapubičnu bol i osjeća povremene dizurične tegobe.

Inicijalno je učinjen ultrazvuk abdomena na kojem je desno u području gornje stijenke mokraćnog mjehura opisano prokrvljeno, ehogenije izbočenje veličine oko 8 mm. Citološkom analizom urina nisu pronađene maligne stanice, a cistoskopijom u lokalnoj anesteziji desno na prijelazu prednje stijenke mjehura u fundus prikazana je nekrotična, kalcificirana tumorska tvorba veličine oko 2 cm suspektna na malignu bolest. Na CT-u abdomena i zdjelice kao nusnalaz opisan je dislocirani IUD u prednji dio mokraćnog mjehura koji se manjim dijelom nalazi unutar, a većim dijelom izvan njega uz okolno zadebljanu stijenku mjehura (slika 1a i 1b). Ginekološki nalaz bio je uredan, a na 3D ultrazvučnom prikazu mokraćnog mjehura intralumi-

nalno je uočeno izduljeno strano tijelo (slika 2). Tijekom ponovljene cistoskopije u općoj anesteziji nakon litotripsije kalcifciranog dijela tumorske tvorbe u stijenci mokraćnog mjehura prikazan je dio stranog tijela sa spiralnom metalnom ovojnicom (slika 3a i 3b). Učinjena je i biopsija nekrotičnog dijela tumorske tvorbe, a u hitnom intraoperativnom nalazu patologa opisane su samo upalne promjene u tkivu uz strano tijelo bez znakova maligniteta. U istom se aktu potom pristupom preko otvorenog trbuha prikazalo strano tijelo unutar omentuma djelomično navučenog na mokraćni mjehur. Na maternici nije bilo znakova svježe perforacije. Mokraćni mjehur i zahvaćeni dio omentuma sa stranim tijelom resecirani su. Rani postoperativni tijek protekao je uredno i pacijentica je otpuštena kući osmi dan po učinjenom zahvatu.

Rasprava

Unutarmaternični ulošci danas su jedna od najčešće upotrebljavanih metoda kontracepcije, čineći 9,4% kontracepcijskog izbora među ženama u razvijenim zemljama svijeta.[1] Bakreni IUD-i posebno su popularna dugodjelujuća, reverzibilna metoda kontracepcije zbog niske cijene i visoke sigurnosti zahvaljujući promjenama koje uzrokuju na endometriju i spermicidnom djelovanju.[4] Postotak zakazivanja bakrenog IUD-a kao metode kontracepcije iznosi od 0,1 do 2,2/100 žena godišnje i najčešće je posljedica njegove spontane ekspulzije ili dislokacije.[5] Dislokaciji IUD-a uvijek prethodi perforacija maternice koja može biti kompletna ili parcijalna. Kompletna perforacija maternice IUD-om najčešće nastupa prilikom njegove insercije čime on odmah prolazi kroz sva tri sloja maternice u trbušnu šupljinu, dok u slučaju parcijalne perforacije IUD inicijalno manjim ili većim dijelom leži unutar miometrija te može sekundarno, kontrakcijama maternice biti izbačen u trbušnu šupljinu nakon određenog vremena. S obzirom na to da uvidom u medicinsku dokumentaciju naše pacijentice nije razvidno je li učinjen kontrolni ultrazvučni pregled nakon insercije IUD-a, ne možemo sa sigurnošću odrediti je li perforacija inicijalno bila kompletna ili parcijalna. Najvjerojatnije je perforacija nastupila odmah prilikom postavljanja IUD-a, čime je on dislociran u trbušnu šupljinu, uz gubitak kontracepcijskog učinka. Tako možemo objasniti kako je pacijentica uspjela zanijeti tri puta nakon insercije IUD-a te kako on nije bio vidljiv na ultrazvuku niti prilikom kiretaža. U 90% slučajeva perforacija prilikom insercije IUD-a ostaje neprepoznata, a preko 50% njih dijagnosticira se nakon više od godinu dana od insercije.[6] Posebno je zanimljiv slučaj opisan u literaturi u kojem je dislocirani IUD otkriven 43 godine nakon njegove insercije.[7,8] Za razliku od perforacije drugih organa, perforacija maternice češće je asimptomatska ili se očituje tek blagim simptomima poput nepravilnog krvarenja i blagim bolovima.[9] Dislocirani IUD u trbušnoj šupljini najčešće se pronalazi slobodan u Douglasovom prostoru[3], a rjeđe nošen kontrakcijama maternice i mokraćnog mjehura te crijevnom peristaltikom zahvati omentum i uzrokuje perforaciju visceralnih organa. U našem slučaju perforacija mokraćnog mjehura najvjerojatnije je nastupila istodobno s početkom sadašnjih tegoba, dakle prije osam mjeseci, što je u skladu s drugim opisanim slučajevima perforacije visceralnih organa koje su nastupile i do nekoliko godina nakon insercije. Čimbenici rizika povezani s većom vjerojatnošću za perforaciju maternice uključuju veličinu i položaj maternice, njezine kongenitalne anomalije, vrijeme insercije te prijašnje operativne zahvate na maternici.[10] U Anderssonovom istraživanju iz 1998. godine čak je 80% pacijentica s perforacijom maternice IUD-om bilo u periodu laktacije prilikom njegova postavljanja.[11] Vjeruje se da tijekom laktacije hipoestrogenizmom potaknuta atrofija endometrija uz ubrzane involutivne promjene maternice može dovesti do veće vjerojatnosti perforacije.[9,11] Također, smatra se da je insercija IUD-a u žena koje doje manje bolna zbog povišenih vrijednosti beta-endorfina.[11] Naša pacijentica također je bila u periodu laktacije prilikom insercije IUD-a koji je osim toga postavljen unutar prvih šest postpartalnih mjeseci, što je prema nekim istraživanjima povezano s većom vjerojatnošću za perforaciju.[12] Ipak, prema velikoj prospektivnoj studiji koja je uključivala bakrene IUD-e, iskustvo operatera u postavljanju IUD-a označeno je ključnim čimbenikom rizika za perforaciju.[6] Prema velikim novozelandskim istraživanjima bakreni IUD-i povezani su s većom vjerojatnošću za perforaciju maternice u odnosu na unutarmaternične uloške koji otpuštaju hormone (engl. *intrauterine systems*, IUS).[6,13] Za pravovremeno dijagnosticiranje dislociranog IUD-a osobito je važno učiniti kontrolni ultrazvučni pregled odmah nakon njegova postavljanja ili tijekom prvih redovnih ginekoloških kontrola. Prije nego li se pretpostavi spontana ekspulzija, u pacijentica u kojih se u spekulima ne prikazuje končić IUD-a potrebno je učiniti transvaginalni ultrazvuk. Ako se niti ultrazvukom IUD ne prikazuje unutar materišta, daljnjim radiološkim pretragama, uključujući nativni RTG i CT abdomena, potrebno je isključiti dislokaciju IUD-a u trbušnu šupljinu. Perforacija mokraćnog mjehura IUD-om može uzrokovati suprapubičnu bol, dizurične tegobe, rekurentne uroinfekcije, a u nekim slučajevima intraluminalni dio dislociranog IUD-a može biti osnova za razvoj mokraćnih kamenaca.[14] Vrlo je rijetka komplikacija opisana u literaturi formiranje vezikouterine fistule koja se očituje menourijom, odnosno makrohematurijom za vrijeme menstruacije.[15] Iako pregledom literature nije pronađen niti jedan slučaj koji bi povezao dislocirani IUD u mokraćnom mjehuru s većom

vjerojatnošću malignog obolijevanja, smatrali smo kako je u slučaju naše pacijentice, s obzirom na izgled tumorske tvorbe prikazane za vrijeme cistoskopije, potrebno prvo isključiti maligne promjene u njoj prije nego li se pristupi kirurškom uklanjanju dislociranog IUD-a. Kirurško uklanjanje dislociranog IUD-a predstavlja konačno terapijsko rješenje.[16] Odluku o obliku kirurškog liječenja operater treba donijeti uzimajući u obzir poziciju i oblik IUD-a te opće stanje pacijentice.[17] U većini slučajeva opisanih u literaturi dislocirani IUD u mokraćnom mjehuru uspješno je odstranjen cistoskopijom.[14] U slučajevima u kojima se dio dislociranog IUD-a nalazi u trbušnoj šupljini, kakav je bio slučaj i u naše pacijentice, obično se pristupa laparoskopskom zahvatu ili zahvatu preko otvorenog trbuha.[17] Iako se dio kliničara zalaže za konzervativni pristup liječenja dislociranog IUD-a, pogotovo u slučajevima asimptomatskih pacijentica, većina smatra kako je potrebno kirurški ukloniti svaki dislocirani IUD zbog potencijalnih ozbiljnih komplikacija. U slučaju bakrenog IUD-a, osim perforacije visceralnih organa, potencijalna komplikacija je i stvaranje intraabdominalnih priraslica uslijed lokalnog djelovanja bakrenih iona, što može naposljetku dovesti do nastanka mehaničkog ileusa.[9]

Zaključak

Unutarmaternični ulošci predstavljaju jednu od najsigurnijih metoda kontracepcije s niskom stopom komplikacija. U pacijentica s postavljenim IUD-om nužne su redovite ginekološke kontrole kako bi se potvrdio njegov pravilan položaj u materištu. Prije nego li se pretpostavi spontana ekspulzija IUD-a, u pacijentica u kojih se ne prikazuje končić IUD-a potrebno je detaljnim transvaginalnim i transabdominalim ultrazvučnim pregledom male zdjelice, a po potrebi i ostalim slikovnim metodama isključiti njegovu dislokaciju. Kirurško uklanjanje dislociranog IUD-a predstavlja konačno terapijsko rješenje izbjegavajući time potencijalno opasne komplikacije.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: PM, MBB, IJ

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: PM, MBB

Pisanje prve verzije rada: PM

Kritička revizija: PM, MBB, IJ, TV

LITERATURA

1. *Akpinar F, Ozgur EN, Yilmaz S, Ustaoglu O.* Sigmoid colon migration of an intrauterine device. Case Rep Obstetr Gynecol. 2014;2014:1–3.
2. *Heinberg EM, McCoy TW, Pasic R.* The perforated intrauterine device: endoscopic retrieval. J Soc Laparoendosc Surg. 2008;12:97–100.
3. *Zakin D, Stern WZ, Rosenblatt R.* Complete and partial uterine perforation and embedding following insertion of intrauterine devices. I. Classification, complications, mechanism, incidence and missing string. Obstetr Gynecol Surv. 1981;36: 335–53.
4. *Ortiz ME, Croxatto HB.* Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: biological bases of their mechanism of action. Contraception. 2007;75(Suppl 6):16–30.
5. *Bahamondes L, Fernandes A, Monteiro I, Bahamondes MV.* Long-acting reversible contraceptive (LARCs) methods. Best Pract Res Clin Obstetr Gynaecol. 2002;66:28–40.
6. *Harrison-Woolrych M, Ashton J, Coulter D.* Uterine perforation on intrauterine device insertion: is the incidence higher than previously reported?. Contraception. 2003;67:53–6.
7. *Bjornerem A, Tollan A.* Intrauterine device-primary and secondary perforation of the urinary bladder. Acta Obstetr Gynecol Scand. 1997;76(4):383–5.
8. *Kho KA, Chamsy DJ.* Perforated intraperitoneal intrauterine contraceptive devices: diagnosis, management, and clinical outcomes. J Min Inv Gynecol. 2014;21:596–601.
9. *Benacerraf BR, Shipp TD, Bromley B.* Three-dimensional ultrasound detection of abnormally located intrauterine contraceptive devices which are a source of pelvic pain and abnormal bleeding. Ultrasound Obstetr Gynecol. 2009;34(1): 110–5.
10. *Tuncay YA, Tuncay E, Guzin K, Ozturk D, Omurcan C, Yucel N.* Transuterine migration as a complication of intrauterine contraceptive devices: six case reports. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2004;9:194–200.
11. *Andersson K, Ryde-Blomqvist E, Lindell K, Odlind V, Milsom I.* Perforations with intrauterine devices. Report from a Swedish survey. Contraception. 1998;57(4):251–5.
12. *Boortz HE, Margolis DJA, Ragavendra N, Patel MK, Kadell BM.* Migration of intrauterine devices: radiologic findings and implications for patient care. Radiographics. 2012;32 (2):335–52.
13. *Zhou L, Harrison-Woolrych M, Coulter DM.* Use of the New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme to study the levonorgestrel-releasing intrauterine device (Mirena). Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2003;12:371–7.
14. *Sano M, Nemoto K, Miura T, Suzuki Y.* Endoscopic treatment of intrauterine device migration into the bladder with stone formation. J Endourol Case Rep. 2017;3(1):105–7.
15. *Schwartzwald D, Mooppan UM, Tancer ML, Gomez-Leon G, Kim H.* Vesicouterine fistula with menouria: a complication from an intrauterine contraceptive device. J Urol. 1986;136 (5):1066–7.
16. *Adiyeke M, Sanci M, Karaca I, Gokcu M, Toz E, Ocal E.* Surgical management of intrauterine devices migrated towards intra-abdominal structures: 20-year experience of a tertiary center. Clin Exp Obstetr Gynecol. 2015;42:358–60.
17. *Jin C, Fan Y, Zhang Q, Wang Y, Wu S, Jin J.* Removal of foreign bodies embedded in the urinary bladder wall by a combination of laparoscopy and carbon dioxide cystoscopic assistance: Case report and literature review. Investig Clin Urol. 2016;57(6):449–52.

Liječ Vjesn 2025;147:142–148
https://doi.org/10.26800/LV-147-3-4-7

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Ascites u ordinaciji obiteljskog liječnika – važnost primjene ultrazvuka

Ascites in a Family Medicine Practice – The Importance of Ultrasound Application

Ema Dejhalla[1]✉, David Zahirović[2], Tina Zavidić[3]

[1] Ordinacija obiteljske medicine, Zdravstvena ustanova za medicinu rada Rijeka
[2] Dom zdravlja Primorsko-goranske županije, Rijeka
[3] Katedra za obiteljsku medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Deskriptori
ASCITES – etiologija, slikovna dijagnostika;
TUMORI JAJNIKA – patologija, slikovna dijagnostika;
EPITELNI KARCINOM JAJNIKA – slikovna dijagnostika;
OBITELJSKA MEDICINA – metode;
ULTRASONOGRAFIJA – metode;
ZDRAVSTVENA USLUGA NA MJESTU PRUŽANJA SKRBI;
LIJEČNICI OBITELJSKE MEDICINE – edukacija

SAŽETAK. Cilj ovoga rada je prikazati slučaj bolesnice s kliničkom prezentacijom ascitesa kao znaka novotvorina jajnika, s naglaskom na važnost korištenja orijentacijskog ultrazvuka u ordinacijama obiteljske medicine. 72-godišnja bolesnica javlja se u ordinaciju obiteljske medicine zbog bolova u abdomenu unazad tri dana. Posljednjih mjesec dana primijetila je povećanje opsega trbuha i započela s dijetnom prehranom. Inače boluje od arterijske hipertenzije, kroničnoga bubrežnog zatajenja te ima hijatalnu herniju. Obiteljska anamneza je bez osobitosti. Prilikom fizikalnog pregleda abdomen je iznad razine toraksa, napete stijenke, bezbolan na palpaciju. Peristaltika je čujna, a koža i sluznice prokrvljene. Učine se laboratorijske pretrage u kojima se izdvaja povišen CRP. Učini se ultrazvuk abdomena koji pokazuje masivni ascites. Ne uspijeva se prikazati prostor male zdjelice te se hitno upućuje na odjel gastroenterologije. Daljnja obrada bolničkih specijalista uključuje CT abdomena i zdjelice, RTG grudnih organa, EGDS i kolonoskopiju. Indicira se analiza ascitesa te tumorski markeri i serumski albumini. Biokemijskom analizom ascitesa zaključuje se da je sadržaj tipa eksudata. U laboratorijskom nalazu povišene su razine CEA i CA 19-9. CT abdomena i zdjelice pokazuje u području zdjelice cističnu ekspanzivnu tvorbu sa septama i manjom solidnom komponentom koja ima polazište od desnog jajnika te ispunjava cijeli abdomen, što prvenstveno odgovara ovarijalnom seroznom cistadenomu. Nalazi ostalih dijagnostičkih postupaka bili su uredni. Bolesnica je upućena na daljnje kirurško liječenje na odjel ginekologije. Novotvorine jajnika imaju nespecifične simptome. Uz redovite ginekološke preglede, treba istaknuti važnost temeljite anamneze i fizikalnog pregleda u ordinacijama obiteljske medicine te potrebu da se poveća dostupnost ultrazvučnih pregleda u ordinacijama obiteljske medicine.

Descriptors
ASCITES – diagnostic imaging, etiology;
OVARIAN NEOPLASMS – diagnostic imaging, pathology; CARCINOMA, OVARIAN EPITHELIAL – diagnostic imaging; FAMILY PRACTICE – methods;
ULTRASONOGRAPHY – methods;
POINT-OF-CARE SYSTEM;
PHYSICIANS, FAMILY – education

SUMMARY. The aim of this paper is to present the case of a patient with the clinical presentation of ascites as a sign of ovarian neoplasms, emphasizing the importance of using point-of-care ultrasound in family medicine practices. The 72-year-old female patient visited the family medicine office because of abdominal pain for the past three days. In the last month, she noticed an increase in the growth of her stomach and started a diet. She has a hiatal hernia, chronic renal failure and arterial hypertension. The family history is unremarkable. During the physical examination the abdomen was above the level of the thorax, the wall was taut, painless. Peristalsis was audible, and the skin and mucous membranes were well perfused. Following laboratory testing, an increased CRP was identified. Abdominal ultrasound was performed which showed massive ascites. It was not possible to display the area of the lesser pelvis. The patient was urgently referred to the gastroenterology department. CT scans of the abdomen and pelvis, X-ray of chest organs, EGDS, and colonoscopy were performed. Ascites analysis, tumor markers, and serum albumins test were indicated. Biochemical analysis of ascites concluded that the content was of the exudate type. CEA and CA 19-9 levels were elevated. CT scans of the abdomen and pelvis showed a cystic expansion formation in the pelvic region with septa and a smaller solid component that originated from the right ovary and filled the entire abdomen, which primarily corresponded to an ovarian serous cystadenoma. Other diagnostic procedures were normal. The patient was sent to the gynecology department for further surgical treatment. The symptoms of ovarian neoplasms are nonspecific. In addition to routine gynecological examinations, family medicine offices should emphasize the value of a comprehensive physical examination and history, as well as the necessity of expanding the availability of ultrasound examinations.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Ema Dejhalla, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-0873-1257, Verdijeva 8, 51000 Rijeka, e-pošta: emadejhalla@gmail.com

Primljeno 25. lipnja 2024., prihvaćeno 1. veljače 2025.

Ascites je patološko nakupljanje tekućine u slobodnoj trbušnoj šupljini.[1] Etiologija ascitesa je vrlo široka, ali se najviše povezuje s cirozom jetre. Međutim, može biti uzrokovan intraabdominalnim neoplazmama, a time i neoplazmama jajnika.[2] Kod pojave ascitesa najčešće se radi o uznapredovaloj ili proširenoj bolesti, a prognoza je loša.[3] Većina istraživanja ascitesa usredotočena je na serozni karcinom jajnika visokog stupnja, ali ascites može biti prisutan kod svih podtipova novotvorina jajnika, uključujući serozni karcinom niskog stupnja povezan s kraćim preživljenjem bez progresije, karcinom svijetlih stanica jajnika, mucinozni karcinom jajnika i endometrioidni karcinom jajnika.[4] Budući da se većina bolesnika najprije javi na pregled svojem odabranom liječniku obiteljske medicine, od važnosti je kontinuirana edukacija liječnika, ali i što bolje opremljena ordinacija, kako bi se pravovremeno moglo prepoznati bolest i čim prije započeti liječenje.

Prikaz bolesnika

U ordinaciju obiteljske medicine javlja se 72-godišnja bolesnica zbog bolova u abdomenu unazad tri dana. Bolove je najprije osjetila paraumbilikalno uz prisutnu napetost trbušne stijenke, a zatim su se proširili pod lijevi te pod desni rebreni luk. Unatrag mjesec dana primijetila je povećanje opsega trbuha te je započela provoditi dijetnu prehranu. Stolice su unazad mjesec dana bile proljevaste, ponekad uz primjese sluzi, a navodi da i inače često ima proljeve. Mučninu i povraćanje negira, a apetit joj je uredan. Također, negira recentni febrilitet i zaduhu te dobro tolerira napor. Ne puši i ne konzumira alkohol. Od prijašnjih bolesti u zdravstvenom kartonu su zapisi o hladnim čvorovima štitnjače, hipofunkciji desnog bubrega, kroničnoj bubrežnoj bolesti (G3), arterijskoj hipertenziji, hiperuricemiji, hijatalnoj herniji i ventrikularnim ekstrasistolama. Od terapije uzima valsartan, bisoprolol i pantoprazol.

Pri pregledu je dobroga općeg stanja, pri svijesti, orijentirana u sva tri pravca, kardijalno i respiratorno kompenzirana. Akcija srca je ritmična, puls dobro punjen, 90 otkucaja u minuti. Auskultatorno uredan šum disanja. Koža i sluznice su dobro prokrvljene, anikterične. Limfni čvorovi se ne palpiraju. Abdomen je napet, bezbolan na palpaciju, zbog prisutnost ascitesa ne može se isključiti organomegalija. Peristaltika je čujna. Prisutni su edemi gležnjeva.

Učine se laboratorijske pretrage u kojima se izdvaja blago povišen C-reaktivni protein (12,7) uz uredne leukocite (9,2 x 10^9/L), sedimentaciju (19), trombocite (316 x 10^9/L), hemoglobin (127 g/L) i hematokrit (0,375 L/L).

U ordinaciji obiteljske medicine učini se i ultrazvuk abdomena na kojem se uočava masivni ascites. Jetra je primjerene veličine, homogene strukture parenhima. Nema znakova dilatacije intrahepatalnih žučnih vodova. Glavni žučni vod je urednog toka i širine lumena. Žučni mjehur je primjerene veličine, uredne debljine stijenke, bez intraluminalno vidljivoga patološkog sadržaja. Gušterača je uredno smještena, primjereno velika, oštrih i pravilnih kontura, primjerene strukture parenhima. Slezena se ne uspije prikazati. Lijevi bubreg je uredne veličine, značajno reduciranog parenhima. Desni bubreg je korugiran, bez znakova proširenja pijelokalicealnog sustava i znakova litijaze. Abdominalnu aortu nije moguće prikazati zbog masivnog ascitesa, a nije moguć niti uvid u malu zdjelicu.

Na temelju navedene obrade bolesnica je upućena na hitnu gastroenterološku obradu gdje je učinjena evakuacijska paracenteza, a uzorci su poslani na biokemijsku, bakteriološku i citološku analizu. Također, upućena je na kompjuteriziranu tomografiju (CT) abdomena i zdjelice, RTG srca i pluća, ezofagogastroduodenoskopiju (EGDS), kolonoskopiju te je uzorkovana krv radi analize tumorskih markera CEA, CA 19-9, CA 15-3, CA 72-4, CA 125, HE4 i serumskih albumina.

Citološkom analizom ascitesa dobije se tamnožuta, lagano zamućena tekućina s obilnijim celularnim sedimentima, nalaze se pretežno fagociti s nešto limfocita i mezotelnih stanica. Zaključuje se da se radi o miješanom tipu izljeva. Mikrobiološka pretraga pokazuje sterilan uzorak. Biokemijska analiza pokazuje da se radi o eksudatu. Vrijednosti tumorskih markera su uredne.

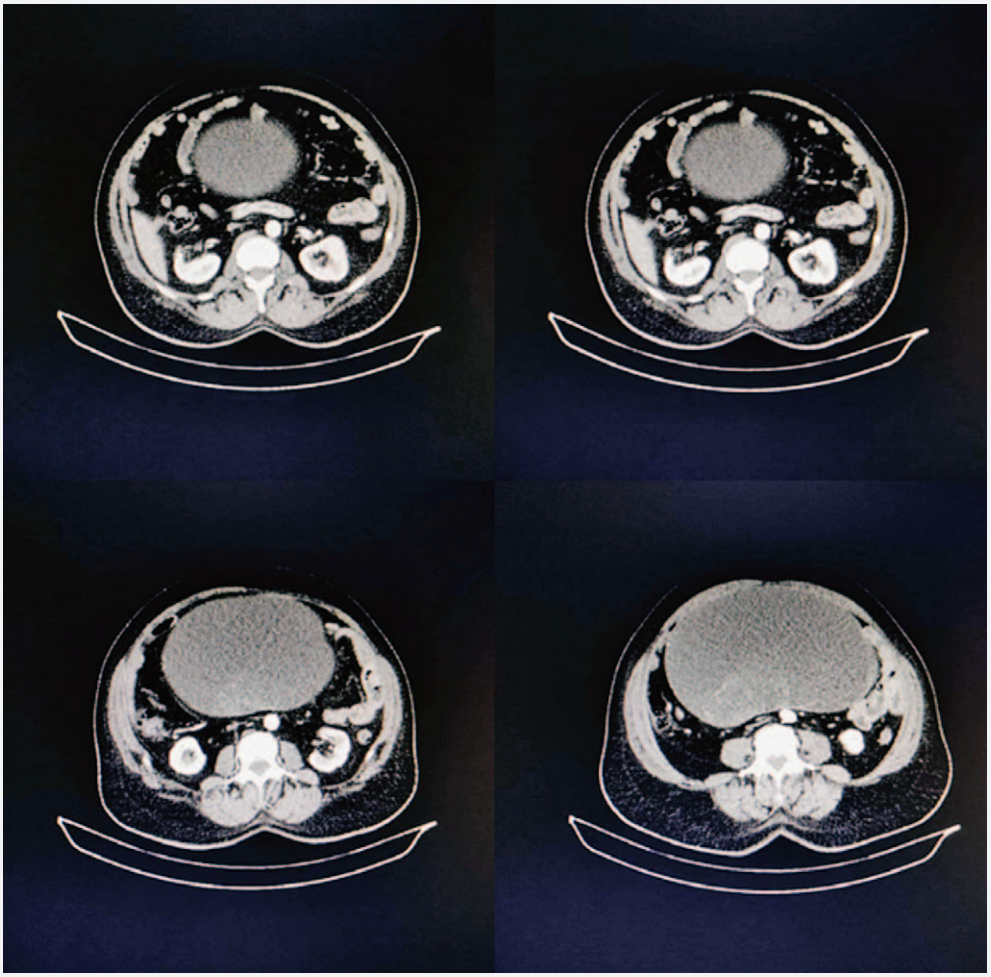
EGDS pokazuje polipoznu promjenu veličine 5 mm. CT-om abdomena i zdjelice vidi se u području zdjelice pretežito cistična ekspanzivna tvorba sa septama i manjom solidnom komponentom koja ima polazište od desnog ovarija, ispunjava cijeli abdomen, mjeri 13 x 24 x 22 cm, a odgovara prvenstveno ovarijalnom seroznom cistadenomu (slika 1).

Bolesnica je upućena na daljnju ginekološku obradu te se učini totalna abdominalna histerektomija s obostranom adneksektomijom i apendektomijom, omentektomijom i peritonealnom biopsijom. Patohistološki nalaz pokazuje da se radi o mucinoznom tumoru jajnika graničnog maligniteta. Nakon zahvata bolesnica se uredno oporavila te su joj preporučene ginekološke kontrole svakih šest mjeseci.

Rasprava

Ascites je prekomjerno nakupljanje tekućine u peritonealnoj šupljini.[5] Potječe iz grčke riječi *askites*, što znači „poput vrećice“, a najčešće ga uzrokuje ciroza jetre, koja čini 81% slučajeva.[6] Ostali uzroci uključuju zatajenje srca (3%) i tuberkulozu (2%), a znatnih 10% povezano je s malignom bolešću.[7]

Najčešće primarno sijelo karcinoma koje je povezano s ascitesom jest jajnik, čineći 38% malignih ascitesa koji se javljaju kod žena.[8] Najčešće je znak uzna-



Slika 1. CT abdomena i zdjelice 72-godišnje bolesnice
Figure 1. CT scan of the abdomen and pelvis of a 72-year-old patient

predovale bolesti i loše prognoze, pri čemu samo 11% bolesnika preživi dulje od šest mjeseci. Može uzrokovati i simptome poput abdominalne boli i poremećaja disanja.[9]

Prema podatcima Globocana iz 2020. godine, karcinom jajnika je sedmi po učestalosti rak kod žena i osmi uzrok smrti od raka globalno. Godišnje oboli oko 314.000 žena, a umre njih 207.000.[10] Podatci Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo pokazuju da od karcinoma jajnika u Hrvatskoj godišnje obolijeva između 400 i 450 žena, a svake godine umire njih oko 300. U 2021. godini od karcinoma jajnika oboljelo je 418 žena, dok je u 2022. godini umrlo njih 305. Unatoč tomu što se češće javlja kod starijih žena, u više od trećine slučajeva dijagnosticiran je prije 60. godine života.[11]

Rizik za nastanak karcinoma jajnika čine brojni čimbenici poput pušenja, pretilosti, nezdrave prehrane, izloženost herbicidima i pesticidima, no točan uzrok nastanka nije poznat.[12] Najčešće se javlja u žena nakon menopauze, gdje je porast u dobi povezan s povećanjem broja slučajeva, napredovanjem u stadiju ove bolesti i vrlo malo slučajeva preživljavanja.[13] Čimbenik koji najviše utječe na razvoj karcinoma jajnika svakako je pozitivna obiteljska anamneza na karcinom jajnika ili dojke te prisutnost mutacija BRCA.[14]

Simptomi karcinoma jajnika su nespecifični te ih je jednostavno previdjeti u ranijim fazama i pripisati bilo kojem drugom poremećaju. Često se simptomi ni ne pojavljuju do kasnog stadija (stadij 3 ili stadij 4).[15] Najčešći simptomi su osjećaj rane sitosti i nadutost, no može se pronaći i palpabilna masa u području zdjelice, ascites ili tiši šum disanja zbog pleuralnih izljeva. Rijetko se može uočiti umbilikalna kvržica, tj. čvor sestre Mary Joseph (engl. *Sister Mary Joseph*) zbog metastaza u pupku. Može se pojaviti i Lesar-Trélatov znak, koji se definira kao nagli porast pojave seboreičnih keratoza.[16]

Transvaginalni ultrazvuk i/ili ultrazvuk abdomena i zdjelice primjenjuje se kod bolesnica koje imaju visoku kliničku sumnju. Ultrazvuk pruža uvid u veličinu,

položaj i složenost mase jajnika.[17] Dodatne slikovne pretrage, kao što su MRI zdjelice, PET skeniranje i/ili CT skeniranje prsnog koša i abdominalne zdjelice koriste se za definiranje širenja tumora.[18] Uz slikovne pretrage, određuju se i serumske razine tumorskog markera CA-125. Većina epitelnih tumora jajnika ima sveukupno povećane razine CA-125, dok samo 50% onih s epitelnim ranim stadijem karcinoma jajnika ima povećanu razinu CA-125.[19]

Zbog nespecifičnih simptoma koji se mogu previdjeti ili zamijeniti s drugim stanjima, važno je naglasiti potrebu za redovitim ginekološkim kontrolama, edukacijom žena i kontinuiranim pozivanjima na preglede. Za ordinacije obiteljske medicine bitna je opremljenost ultrazvučnim uređajem, posebno u dislociranim ordinacijama, ali i unutar samog doma zdravlja. Samo 40% žena koje osjete jedan od nespecifičnih simptoma karcinoma jajnika prvu liječničku pomoć potraži kod ginekologa, stoga iznimno važnu ulogu imaju liječnici obiteljske medicine. Oni su osobe prvog kontakta s bolesnicama, a uzimanjem detaljne anamneze i fizikalnog pregleda trebaju pravovremeno posumnjati na određena stanja.[20] Edukacija liječnika i opremljenost ordinacija od visoke su značajnosti za rano prepoznavanje i postavljanje pravovremene i ispravne dijagnoze kod svih uzroka boli u trbuhu. Kod bolesnice se pojavio nespecifični simptom abdominalne boli te je u ordinaciji obiteljske medicine odmah učinjen ultrazvuk abdomena i uočen masivni ascites, što je skratilo vrijeme čekanja na ultrazvučnu pretragu u sekundarnoj konzilijarnoj zdravstvenoj zaštiti i postavljanje sumnje na dijagnozu.

Ultrazvuk je neinvazivna, pristupačna i učinkovita dijagnostička metoda koja sve više pronalazi svoje mjesto u obiteljskoj medicini. Njegova primjena omogućuje liječnicima obiteljske medicine bržu i precizniju dijagnostiku i orijentaciju, poboljšava skrb za bolesnike te smanjuje potrebu za upućivanjem na daljnje specijalističke preglede.[21] Primjena ultrazvuka na mjestu pružanja skrbi (engl. *point of care ultrasonography*, POCUS) značajno varira među europskim zemljama. Dok je u nekim zemljama integracija ultrazvuka u svakodnevnu praksu obiteljskih liječnika već postala stvarnost, u drugima je to još uvijek razvojni projekt ili povremena, izolirana pojava. Čak i u zemljama sa sličnom strukturom organizacije obiteljske medicine, kao što su Danska, Nizozemska i Norveška, postoje značajne razlike u primjeni POCUS-a.[22] Danska uključuje POCUS u dodiplomski medicinski kurikulum i nudi formalizirane programe obuke za liječnike opće prakse. Nizozemska zahtijeva obaveznu certifikaciju i recertifikaciju svakih pet godina, dok u Norveškoj ne postoji formalna obveza certifikacije, a obuka nije dio specijalizacije za obiteljsku medicinu.

Što se tiče kliničke primjene, u Danskoj i Norveškoj POCUS se koristi za širok spektar pregleda (abdomen, kardiovaskularni sustav, pluća, meka tkiva), dok se u Nizozemskoj prvenstveno koristi za abdominalne preglede, a pacijenti sami plaćaju muskuloskeletne preglede.

U financijskom smislu, Danska ne osigurava plaćanje za POCUS preglede, dok u Nizozemskoj certificirani liječnici dobivaju 60–70 eura po pregledu. U Norveškoj se određeni pregledi (npr. sumnja na aneurizmu aorte ili DVT) refundiraju, dok se ostali naplaćuju privatno.

Kao glavne prepreke širem prihvaćanju POCUS-a, u sve tri zemlje ističu se nedostatak vremena, financijska pitanja i potreba za dodatnim treningom. Norveška, zbog svoje geografske specifičnosti, koristi POCUS u ruralnim područjima kako bi smanjila potrebu za putovanjem pacijenata, ali nailazi na otpor zbog tradicionalne uloge radiologa u dijagnostici.[22]

Ove razlike pokazuju da, unatoč sličnim zdravstvenim sustavima, organizacija, edukacija, financiranje i primjena POCUS-a značajno variraju među zemljama. Drugi aspekti, poput geografskog položaja, tradicije, političkih i financijskih prioriteta, kao i zanimanje za korištenje POCUS-a u zajednici obiteljske medicine također mogu biti važni.[22] Tradicije medicinskih društava također mogu imati svoju važnost u odnosu na to tko izvodi ultrazvučni pregled. U nekim zemljama žene s ginekološkim problemima obično konzultiraju ginekologa (bez upućivanja), dok u drugim zemljama to čine kod svog obiteljskog liječnika. U Njemačkoj obiteljski liječnici uče obavljati ultrazvučne preglede tijekom svoje specijalizacije, a upućivanje bolesnika na radiološke ultrazvučne preglede gotovo da i ne postoji. U mnogim drugim zemljama radiolozi obavljaju sve ultrazvučne preglede. Međutim, važno je primijetiti razliku između POCUS-a i dijagnostičkog ultrazvuka. POCUS izvodi kliničar uz bolesnikov krevet, s fokusiranim pristupom, kao dio fizikalnog pregleda. S druge strane, dijagnostički ultrazvuk obično se obavlja u radiološkoj službi koristeći vrhunsku opremu kao vrlo precizan i temeljit pregled organa ili anatomske regije.[22]

Integracija ultrazvuka u ordinacije obiteljske medicine donosi brojne prednosti. Mogućnost trenutačnog pregleda omogućuje liječnicima da odmah postave ili potvrde dijagnozu, što je ključno u hitnim situacijama. Ultrazvuk pruža detaljne slike unutarnjih struktura, što pomaže u otkrivanju patologija koje možda nisu vidljive kliničkim pregledom. Rana dijagnostika i liječenje mogu smanjiti potrebu za skupljim dijagnostičkim metodama i hospitalizacijama. Također, bolesnici cijene mogućnost obavljanja dijagnostičkih postupaka unutar poznatog okruženja svoje ordinacije.[23] S obzirom na duljinu čekanja specijalističkih pregleda, ali i dijagnostičkih pretraga te na sve manji broj liječnika, opremljenost ordinacija i edukacija postojećih liječ-

nika sve su nužniji i smatraju se ulaganjem u održivu zdravstvenu budućnost.

Kako bi liječnici obiteljske medicine učinkovito koristili ultrazvuk u praksi, potrebno je steći određene kompetencije. Temeljnu edukaciju predstavlja završetak osnovnog tečaja ultrazvuka, obuhvaćajući teorijske osnove, ali i praktične vještine.[23] Osim toga, liječnici moraju imati i praktično iskustvo koje obuhvaća klinički rad pod vodstvom i nadzorom iskusnih ultrasonografista radi stjecanja sigurnosti u primjeni. Nužna je i kontinuirana edukacija redovitim sudjelovanjem na naprednim tečajevima i radionicama kako bi se pratili najnoviji trendovi i tehnologije te izmjenjivala iskustva. Edukacija ne bi smjela biti ograničena samo na liječnike na specijalizaciji, već bi trebala biti dostupna i specijalistima s dugogodišnjim iskustvom. Takva edukacija može dovesti do promjena u kliničkoj praksi i značajno unaprijediti sposobnost rješavanja trenutačnih zdravstvenih problema bolesnika. Od iznimne je važnosti i posjedovanje komunikacijskih vještina kako bi liječnici objašnjasnili nalaze bolesnicima na razumljiv način.[24] Obiteljske liječnike karakterizira biopsihosocijalni pristup koji imaju prema svojim bolesnicima, oni poznaju svoje bolesnike i njihove obitelji, najčešće dulji niz godina, holistički im pristupaju, što čini bolesnicima ugodniju sredinu za obavljanje ultrazvučnog pregleda. Uvođenje orijentacijskog ultrazvuka u rutinsku praksu obiteljske medicine može značajno unaprijediti dijagnostičke mogućnosti ordinacije. Povećana dijagnostička točnost, odnosno mogućnost vizualizacije organa i struktura u stvarnom vremenu svakako omogućuje precizniju dijagnostiku.[25]

Mnogi slučajevi mogu se riješiti unutar ordinacije obiteljske medicine, smanjujući potrebu za upućivanjem bolesnika na daljnje pretrage. Poboljšana je skrb za bolesnike jer brza dijagnostika omogućuje pravovremeno započinjanje terapije.

Uz mnoge pozitivne aspekte, javljaju se i neki izazovi uvođenja orijentacijskog ultrazvuka. Potrebno je osigurati adekvatnu edukaciju i kontinuirano usavršavanje liječnika, zatim sama integracija ultrazvuka u svakodnevnu praksu zahtijeva dodatno vrijeme tijekom pregleda, a nabava i održavanje ultrazvučnih uređaja predstavljaju financijski izazov.[26]

Orijentacijski ultrazvuk u ordinaciji obiteljske medicine fokusira se na osnovnu procjenu i brzo prepoznavanje potencijalnih problema. S druge strane, specifični ultrazvučni pregledi, koje obavljaju bolnički specijalisti, pružaju detaljnu analizu i interpretaciju.[27] No, važnost ultrazvuka u ordinaciji obiteljske medicine značajna je, posebno u ranoj dijagnostici i trijaži. Omogućuje liječnicima da brzo procijene stanje bolesnika i donesu odluku o daljnjem postupanju. No, važno je prepoznati granice orijentacijskog ultrazvuka i, kada je potrebno, uputiti bolesnika na specijalistički pregled radi detaljnije evaluacije.[28]

Integracija ultrazvuka u obiteljsku medicinu predstavlja značajan korak naprijed u pružanju sveobuhvatne i kvalitetne zdravstvene skrbi. Uz odgovarajuću edukaciju i resurse, liječnici obiteljske medicine mogu učinkovito koristiti ultrazvuk kao alat za poboljšanje dijagnostike i liječenja svojih bolesnika.[29]

Andersen i suradnici objavili su sustavni pregled s metaanalizom čiji je cilj bio pregledati literaturu o obuci i primjeni POCUS-a od strane liječnika obiteljske medicine.[30] Pratile su se Cochrane smjernice za provođenje istraživanja i PRISMA smjernice za izvještavanje. Pretražene su baze podataka MEDLINE, EMBASE, CINAHL, *Web of Science* i *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Pregled je uključio ukupno 51 članak u punom tekstu. POCUS se primjenjivao u različite svrhe, pri čemu je većina pregleda bila usmjerena na abdominalne i opstetričke indikacije. Duljina programa edukacije varirala je od 2 do 320 sati. Kompetencija za određene vrste fokusiranih ultrazvučnih pregleda mogla se postići uz samo nekoliko sati edukacije. Fokusirani POCUS pregledi pokazali su veću dijagnostičku točnost u usporedbi s opsežnijim pregledima ili probirnim pregledima.[30]

Buduća istraživanja trebala bi procijeniti kvalitetu ultrazvučnih pregleda u širim skupinama liječnika obiteljske medicine, dodatno istražiti način njihove edukacije i evaluirati klinički tijek bolesnika koji prolaze ultrazvučne preglede od strane liječnika obiteljske medicine.

Weemer i suradnici ispitivali su trenutačnu uporabu POCUS-a i percepciju buduće uporabe među sadašnjim specijalizantima obiteljske medicine i liječnicima koji su nedavno specijalizirali obiteljsku medicinu.[31] Provedena je elektronička anketa kako bi se ispitale razlike u percepcijama vezanim uz vrijednost POCUS aplikacija, koristi od njihove uporabe i moguće prepreke za implementaciju.[31] Edukacija za POCUS općenito je poželjna među trenutnim specijalizantima i specijalistima koji smatraju da je njegova primjena potrebna u praksi. Također, smatraju da bi uvođenje POCUS-a u kurikulum specijalizacije obiteljske medicine bilo od velike koristi te da bi se kurikulum trebao usmjeriti na primjene koje su označene kao prioritetne na temelju učestalosti njihove uporabe.[31]

POCUS je alat koji može spasiti život i ima široku primjenu u dijagnostici i probiru. Pravovremena dijagnoza i započinjanje liječenja doprinose smanjenju morbiditeta, mortaliteta i troškova zdravstvene skrbi. Nedostatak edukacije za POCUS, visoka cijena ultrazvučnih uređaja, niski povrat troškova te dulje trajanje pregleda, što može usporiti protok bolesnika u ordinacijama primarne zdravstvene zaštite, neki su od najčešćih izazova.[32] Formalna edukacija studenata medi-

cine, specijalizanata i specijalista pomaže povećati koristi od primjene POCUS-a. Integracija POCUS-a u primarnu zdravstvenu skrb osigurava kvalitetu skrbi, sigurnost bolesnika i otvorenost prema medicinskoj tehnologiji. Veća suradnja s dionicima i kontinuirano istraživanje temeljeno na dokazima ključni su za implementaciju POCUS-a u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.[33] Kako bi se osigurala optimalna primjena ove metode, ključna je suradnja između obiteljskih liječnika i radiologa.

Radiolozi posjeduju specijalizirano znanje i iskustvo u interpretaciji ultrazvučnih nalaza, što može značajno doprinijeti edukaciji obiteljskih liječnika i poboljšanju točnosti dijagnostičkih postupaka. Edukacijski programi, radionice i mentorski sustavi omogućili bi liječnicima obiteljske medicine sigurnije i učinkovitije korištenje ultrazvuka u svakodnevnoj praksi. Također, standardizacija protokola i smjernica za izvođenje ultrazvučnih pregleda u primarnoj zdravstvenoj zaštiti smanjila bi varijabilnost u interpretaciji nalaza i povećala dijagnostičku pouzdanost.

Osim edukacije, važan je aspekt suradnje i sustav konzultacija. U slučajevima kada liječnik obiteljske medicine uoči sumnjiv nalaz ili nije siguran u interpretaciju, brza mogućnost savjetovanja s radiologom omogućila bi precizniju dijagnostiku i smanjenje broja nepotrebnih upućivanja bolesnika na dodatne preglede. Telemedicina i digitalni sustavi za dijeljenje slika mogli bi dodatno unaprijediti ovu suradnju, omogućujući brzu i učinkovitu komunikaciju između razina zdravstvene skrbi.

Na kraju, važno je istaknuti da cilj primjene ultrazvuka u obiteljskoj medicini nije zamjena radioloških pregleda, već nadopuna dijagnostičkog procesa kroz brzu i orijentacijsku procjenu bolesnika. Integracija ultrazvuka u primarnu zdravstvenu zaštitu, uz podršku i suradnju s radiolozima, može značajno poboljšati dostupnost dijagnostike, smanjiti opterećenje sekundarne zdravstvene zaštite i omogućiti pravovremeno započinjanje terapije.

Zaključak

Simptomi novotvorina jajnika, poput mnogih drugih, nespecifični su i često ostaju neprepoznati sve do razvoja uznapredovale bolesti, stoga je neophodno da žene redovito odlaze na ginekološke preglede. U ordinacijama obiteljske medicine od osobite je važnosti temeljita anamneza i fizikalni pregled te se nameće potreba za povećanjem dostupnosti orijentacijskih ultrazvučnih pregleda u ordinacijama obiteljske medicine, kako bi se što ranije postavila radna dijagnoza i pravovremeno započelo liječenje.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: ED, DZ, TZ

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: ED, DZ, TZ

Pisanje prve verzije rada: ED, DZ, TZ

Kritička revizija: ED, DZ, TZ

LITERATURA

1. *Hou W, Sanyal AJ.* Ascites: diagnosis and management. Med Clin North Am. 2009;93(4):801-17.
2. *Du L, Wei N, Maiwall R, Song Y.* Differential diagnosis of ascites: etiologies, ascitic fluid analysis, diagnostic algorithm. Clin Chem Lab Med. 2023;62(7):1266-76.
3. *Ford CE, Werner B, Hacker NF, Warton K.* The untapped potential of ascites in ovarian cancer research and treatment. Br J Cancer. 2020;123(1):9-16.
4. *Uno K, Iyoshi S, Yoshihara M, Kitami K, Mogi K, Fujimoto H i sur.* Metastatic voyage of ovarian cancer cells in ascites with the assistance of various cellular components. Int J Mol Sci. 2022;23(8):4383.
5. *Kim S, Kim B, Song YS.* Ascites modulates cancer cell behavior, contributing to tumor heterogeneity in ovarian cancer. Cancer Sci. 2016;107(9):1173–8.
6. *Wong F, Blendis L.* Historical aspects of ascites and the hepatorenal syndrome. Clin Liver Dis (Hoboken). 2021;18 (Suppl 1):14-27.
7. *Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Gines P, Ling SC, Nadim MK i sur.* Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2021;74:1014-48.
8. *Carmi YK, Agbarya A, Khamaisi H, Farah R, Shechtman Y, Korobochka R i sur.* Ovarian cancer ascites confers platinum chemoresistance to ovarian cancer cells. Transl Oncol. 2024; 44:101939.
9. *Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magana-Perez K.* Epidemiology of ovarian cancer. Chin Clin Oncol. 2020;9(4):47.
10. *Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A i sur.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71:209–49.
11. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2024. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/tag/registar-za-rak/ [Pristupljeno 5. lipnja 2024].
12. *Ali AT, Al-Ani O, Al-Ani F.* Epidemiology and risk factors for ovarian cancer. Prz Menopauzalny. 2023;22(2):93-104.
13. *Sánchez-Lorenzo L, Salas-Benito D, Villamayor J, Patiño-García A, González-Martín A.* The BRCA gene in epithelial ovarian cancer. Cancers (Basel). 2022;14(5):1235.
14. *Zamwar UM, Anjankar AP.* Aetiology, epidemiology, histopathology, classification, detailed evaluation, and treatment of ovarian cancer. Cureus. 2022;14(10):e30561.
15. *Radu CA, Matos de Melo Fernandes N, Khalfe S, Stordal B.* Awareness of ovarian cancer symptoms and risk factors in a

young ethnically diverse British population. Cancer Med. 2023;12(8):9879-92.

16. *Dilley J, Burnell M, Gentry-Maharaj A, Ryan A, Neophytou C, Apostolidou S i sur.* Ovarian cancer symptoms, routes to diagnosis and survival - population cohort study in the 'no screen' arm of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). Gynecol Oncol. 2020;158(2):316-22.
17. *Forstner R.* Early detection of ovarian cancer. Eur Radiol. 2020;30(10):5370-3.
18. *Liberto JM, Chen SY, Shih IM, Wang TH, Wang TL, Pisanic TR 2nd.* Current and emerging methods for ovarian cancer screening and diagnostics: a comprehensive review. Cancers (Basel). 2022;14(12):2885.
19. *Gandhi T, Zubair M, Bhatt H.* Cancer antigen 125. [Internet]. U: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562245/ [Pristupljeno 5. lipnja 2024.].
20. *Gilbertson EA, Hatton ND, Ryan JJ.* Point of care ultrasound: the next evolution of medical education. Ann Transl Med. 2020;8(14):846.
21. *Hashim A, Tahir MJ, Ullah I, Asghar MS, Siddiqi H, Yousaf Z.* The utility of Point of Care Ultrasonography (POCUS). Ann Med Surg (Lond). 2021;71:102982.
22. *Mengel-Jørgensen T, Jensen MB.* Variation in the use of Point-of-Care Ultrasound in general practice in various European countries. results of a survey among experts. Eur J Gen Pract. 2016;22:274–7.
23. *Andersen CA, Davidsen AS, Brodersen J, Graumann O, Jensen MB.* Danish general practitioners have found their own way of using Point-of-Care Ultrasonography in primary care: a qualitative study. BMC Fam Pract. 2019;20(1):89.
24. *Bhagra A, Tierney DM, Sekiguchi H, Soni NJ.* Point-of-Care Ultrasonography for primary care physicians and general internists. Mayo Clin Proc. 2016;91(12):1811-27.
25. *Smallwood N, Dachsel M.* Point-of-Care Ultrasound (POCUS): unnecessary gadgetry or evidence-based medicine. Clin Med (Lond). 2018;18:219–24.
26. *Diprose W, Verster F, Schauer C.* Re-examining physical findings with point-of-care ultrasound: a narrative review. N Z Med J. 2017;130:46–51.
27. *Poppleton A, Tsukagoshi S, Vinker S, Heritier F, Frappé P, Dupont F i sur.* World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners and Family Physicians (WONCA) Europe position paper on the use of Point-of-Care Ultrasound (POCUS) in primary care. Prim Health Care Res Dev. 2024;25:e21.
28. *Myklestul HC, Skonnord T, Brekke M.* Point-of-Care Ultrasound (POCUS) in Norwegian general practice. Scand J Prim Health Care. 2020;38:219–25.
29. *Kip MMA, Hummel JM, Eppink EB, Koffijberg H, Hopstaken RM, IJzerman MJ i sur.* Understanding the adoption and use of point-of-care tests in Dutch general practices using multicriteria decision analysis. BMC Fam Pract. 2019;20(1):8.
30. *Andersen CA, Holden S, Vela J, Rathleff MS, Jensen MB.* Point-of-Care Ultrasound in general practice: a systematic review. Ann Fam Med. 2019;17(1):61-9.
31. *Weemer M, Hutchins M, Beachy E, McGuire N.* Considerations for implementing Point-of-Care Ultrasound in a community-based Family Medicine Residency Program. J Med Educ Curric Dev. 2019;6:2382120519884329.
32. *Capizzano JN, O'Dwyer MC, Furst W, Plegue M, Tucker R, Theyyunni N i sur.* Current state of Point-of-Care Ultrasound use within family medicine. J Am Board Fam Med. 2022;35 (4):809-13.
33. *Conangla-Ferrin L, Guirado-Vila P, Solanes-Cabús M, Teixidó-Gimeno D, Díez-García L, Pujol-Salud J i sur.* Ultrasound in primary care: consensus recommendations on its applications and training. Results of a 3-round Delphi study. Eur J Gen Pract. 2022;28(1):253-9.

Liječ Vjesn 2025;147:149–161
https://doi.org/10.26800/LV-147-3-4-8

Doktor House: Između stvarnosti i fikcije

House M.D.: Between reality and fiction

Denis Čerimagić[1,2]✉, Ervina Bilić[3,6], Goran Ivkić[4,5,6]

[1] Poliklinika Glavić Dubrovnik
[2] Sveučilište u Dubrovniku
[3] Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za neuromuskularne bolesti
[4] Poliklinika Neuron Zagreb
[5] Hrvatski institut za istraživanje mozga u Zagrebu
[6] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Deskriptori
KLINIČKA MEDICINA; MEDICINA U UMJETNOSTI; TELEVIZIJA; DIJAGNOZA; MEDICINSKE POGREŠKE; MEDICINSKA EDUKACIJA; STUDENTI MEDICINE

SAŽETAK. *Cilj:* Autori prikazuju rezultate „medicinske analize" sadržaja pojedinih epizoda televizijske serije *House, M.D. Materijal i metode:* Analizom je obuhvaćeno svih 177 epizoda, pri čemu smo se fokusirali na dijagnoze glavnih kliničkih slučajeva, realnost prikaza kliničke prakse i medicinske pogreške. Utvrđene medicinske pogreške kategorizirali smo u sljedeće skupine: A) pogreške u obavljanju standardnih medicinskih postupaka; B) pogreške u liječenju; C) pogreške u korištenju medicinske terminologije; D) pogrešne informacije; E) bizarnosti. *Rezultati:* Dijagnoze glavnih kliničkih slučajeva u svakoj epizodi razvrstali smo prema pripadajućoj znanstvenoj grani. Najzastupljenije medicinske znanstvene grane bile su: infektologija (44 slučaja), neurologija (19 slučajeva) i toksikologija (17 slučajeva), a u svih osam sezona serije pojedinačno su prikazani jedino klinički slučajevi iz područja infektologije, neurologije i imunologije. Analiza realnosti prikaza kliničke prakse pokazala je sljedeća odstupanja: 1. članovi medicinskog tima dr. Housea, koji uključuje neurologa, intenzivista i imunologa, obavljaju medicinske postupke koje u stvarnosti obavljaju liječnici drugih specijalizacija; 2. nalazi kompleksnih laboratorijskih pretraga gotovi su kroz svega nekoliko sati; 3. medicinski tim dr. Housea raspolaže neograničenim resursima; 4. dijagnosticiranje bolesti temelji se na metodi pokušaja i pogreške; 5. zanemaren je prikaz rada neliječničkog medicinskog osoblja; 6. liječnici samoinicijativno, poput detektiva, ulaze u domove bolesnika tražeći okolišne (toksikološke, mikrobiološke) uzroke bolesti; 7. neetično postupanje i ovisnost o opijatima doktora Housea nije institucionalno sankcionirano. Utvrdili smo 24 medicinske pogreške iz kategorije A, 17 iz kategorije B, 10 iz kategorije C, 23 iz kategorije D i 3 iz kategorije E. Najviše pogrešaka detektirali smo u sedmoj sezoni (15), a najmanje u posljednjoj, osmoj sezoni (6). *Zaključak:* Serija *House, M.D.* može poslužiti kao temelj eventualnih kliničkih seminara za studente medicine. Pritom bi se trebalo usredotočiti na prepoznavanje medicinskih pogrešaka i nelogičnosti u sadržaju pojedinih epizoda te na usvajanje koncepta timskog rada liječnika i multidisciplinarnog pristupa u dijagnostici i liječenju.

Descriptors
CLINICAL MEDICINE; MEDICINE IN THE ARTS; TELEVISION; DIAGNOSIS; MEDICAL ERRORS; EDUCATION, MEDICAL; STUDENTS, MEDICAL

SUMMARY. *Aim:* The authors present the results of a "medical analysis" of the content of individual episodes of the television series "House, M.D.". *Material and methods:* The analysis covered all 177 episodes, where we focused on the diagnoses of the main clinical cases, the reality of the presentation of clinical practice, and medical errors. We have categorized the established medical errors into the following groups: A) errors in performing standard medical procedures; B) errors in treatment; C) errors in the use of medical terminology; D) wrong information; E) bizarreness. *Results:* We classified the diagnoses of the main clinical cases in each episode according to the corresponding scientific branch. The most represented medical scientific branches were infectology (44 cases), neurology (19 cases), and toxicology (17 cases), and in all eight seasons of the series, only clinical cases from the fields of infectology, neurology, and immunology were shown. The following differences were revealed by an investigation of the clinical practice presentation reality: 1. members of Dr. House's medical team, which includes a neurologist, an intensivist, and an immunologist, perform medical procedures that in reality are performed by specialists in other fields; 2. the findings of complex laboratory tests were completed in just a few hours; 3. Dr. House's medical team has unlimited resources; 4. the diagnosis of the disease is guided by the trial-and-error approach; 5. the presentation of the work of non-medical medical staff was neglected; 6. doctors, on their own initiative, like detectives, enter patients' homes looking for environmental (toxicological, microbiological) causes of illness; 7. Dr. House's unethical behavior and addiction to opiates are not institutionally sanctioned. We identified 24 medical errors from category A, 17 from category B, 10 from category C, 23 from category D, and 3 from

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. prim. dr. sc. Denis Čerimagić, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-0743-2618, Poliklinika Glavić, Ćira Carića 3, 20000 Dubrovnik, e-pošta: deniscerimagic@yahoo.com
Primljeno 10. prosinca 2024., prihvaćeno 12. veljače 2025.

category E. We detected the most errors in season 7 (15) and the least in the last, season 8 (6). *Conclusion:* The "House, M.D." series can be used as a basis for potential clinical seminars for medical students. In doing so, the focus should be on recognizing medical errors and illogicality in the content of individual episodes, as well as adopting the concept of teamwork among doctors and a multidisciplinary approach in diagnosis and treatment.

„Nisam ni po čemu drukčiji od ostalih naših liječnika, samo imam puno strpljenja i četrdeset godina radnog iskustva",

prim. dr. sc. Dragutin Ivanović (1947. – 2014.),
voditelj Zavoda za hitnu medicinu KBC-a Zagreb, hrvatski doktor House[1]

Brojne televizijske serije koje se bave medicinskom tematikom posljednjih su godina postigle iznimnu popularnost među gledateljima. Jedna od najpoznatijih je *House* (također poznata kao *House, M.D.*), autora Davida Shorea. Ukupno 177 epizoda ove serije emitirano je u osam sezona između 16. studenog 2004. i 21. svibnja 2012.[2] Serija je postigla globalni uspjeh i procjenjuje se da ju je pratilo oko 81,8 milijuna gledatelja u 66 zemalja. Prepoznata je i od strane struke te nagrađena s pet nagrada *Primetime Emmy*, dva *Zlatna globusa* i devet nagrada *People's Choice*.[3] Pisanje scenarija za ovakve serije nije jednostavno i zahtijeva poznavanje medicinske terminologije i postupaka. Kako bi izbjegli pogreške scenaristi se često savjetuju s medicinskim profesionalcima. Medicinska literatura obiluje neobičnim slučajevima, koji uz malo mašte mogu zainteresirati gledateljstvo. Iako sadržaj ovakvih televizijskih serija generalno ne treba smatrati relevantnim izvorom medicinskih informacija, pokazalo se da postoje i određene iznimke, odnosno slučajevi u kojima su medicinske drame bile od iznimne koristi u stvarnoj kliničkoj praksi i diferencijalno-dijagnostičkim promišljanjima, koja su u konačnici dovela do postavljanja točne dijagnoze.[4]

Materijal i metode

Pilot-epizoda serije *House, M.D.* prikazana je 16. studenog 2004. Ukupno je realizirano 177 epizoda kroz osam sezona: 16. 11. 2004. – 24. 5. 2005. (sezona 1., 22 epizode), 13. 9. 2005. – 23. 5. 2006. (sezona 2., 24 epizode), 5. 9. 2006. – 29. 5. 2007. (sezona 3., 24 epizode), 25. 9. 2007. – 19. 5. 2008. (sezona 4., 16 epizoda), 16. 9. 2008. – 11. 5. 2009. (sezona 5., 24 epizode), 21. 9. 2009. – 17. 5. 2010. (sezona 6., 22 epizode – prva epizoda je dvodijelna), 20. 9. 2010. – 23. 5. 2011. (sezona 7., 23 epizode) te 3. 10. 2011. – 21. 5. 2012. (sezona 8., 22 epizode).[2] Autor serije je Kanađanin David Shore rođ. 1959., pravnik, scenarist i redatelj, poznat i kao kreator medicinske drame o autističnom liječniku – *Dobri liječnik* (engl. *The Good Doctor*), koja se prikazivala od 2017. do 2024. godine.[2]

U ovom radu napravili smo medicinsku analizu sadržaja svih 177 epizoda serije *House, M.D.* temeljenu

Tablica 1. Dijagnoze glavnih slučajeva – sezona 1
Table 1. Main case diagnoses – Season 1

Sezona 1 / Season 1	
Epizoda / Episode	**Dijagnoze glavnih slučajeva / Main case diagnoses**
1	Neurocisticerkoza / Neurocysticercosis
2	Subakutni sklerozirajući panencefalitis / Subacute sclerosing panencephalitis
3	Trovanje kolhicinom / Colchicine poisoning
4	Infekcija echovirusom 11 / Infection with echovirus 11
5	Alergijska reakcija na bakar iz intrauterinog uloška / Allergic reaction to copper from the intrauterine device
6	Wilsonova bolest / Wilson's disease
7	Afrička tripanosomijaza / African trypanosomiasis
8	Trovanje organofosfatima / Organophosphate poisoning
9	Arteriovenska malformacija / Arteriovenous malformation
10	Bjesnoća / Rabies
11	Trovanje naftalenom / Naphthalene poisoning
12	Trovanje kadmijem / Cadmium poisoning
13	Lepra / Leprosy
14	Kongestivno srčano zatajenje uslijed zloupotrebe lijekova / Congestive heart failure due to drug abuse
15	Nedostatak ornitin-transkarbamilaze / Ornithine-transcarbamylase deficiency
16	Cushingova bolest / Cushing's disease
17	Kombinirana imunodeficijencija uslijed interakcije EBV i antiepileptika / Combined immunodeficiency due to the interaction between EBV and antiepileptic drugs
18	Rak pluća malih stanica / Small cell lung cancer
19	Trombotična trombocitopenična purpura / Thrombotic thrombocytopenic purpura
20	Fulminantni osteomijelitis / Fulminant osteomyelitis
21	Ishemijska nekroza mišića zbog ugruška i aneurizme / Muscle ischemic necrosis due to blood clot and aneurysm
22	Akutna intermitentna porfirija / Acute intermittent porphyria

Tablica 2. Dijagnoze glavnih slučajeva – sezona 2
Table 2. Main case diagnoses – Season 2

Sezona 2 / Season 2	
Epizoda / Episode	Dijagnoze glavnih slučajeva / Main case diagnoses
1	Feokromocitom / Pheochromocytoma
2	Cerebralna tromboza / Cerebral thrombosis
3	Psitakoza / Psittacosis
4	Nesidioblastom / Nesidioblastoma
5	Radijacijska bolest / Radiation sickness
6	Miastenija gravis / Myasthenia gravis
7	Ehinokokoza / Echinococcosis
8	Behçetova bolest / Behcet's disease
9	Münchausenov sindrom / Münchausen syndrome
10	Cerebralna malarija / Cerebral malaria
11	Hepatocelularni adenom / Hepatocellular adenoma
12	Serotoninski sindrom / Serotonin syndrome
13	Sindrom testikularne feminizacije / Testicular feminization syndrome
14	Bruceloza / Brucellosis
15	Trovanje zlatom / Gold poisoning
16	Krpeljni meningoencefalitis / Tick-borne meningoencephalitis
17	Erdheim-Chesterova bolest / Erdheim-Chester disease
18	Bubonska kuga / Bubonic plague
19	Tuberozna skleroza / Tuberous sclerosis
20	Legioneloza / Legionellosis
21	Amebni meningoencefalitis / Amoebic meningoencephalitis
22	Celijakijom uzrokovana pelagra i deficit vitamina K / Pellagra and vitamin K deficiency due to celiac disease
23	Zigomikoza / Zygomycosis
24	Posttraumatske halucinacije / Post-traumatic hallucinations

Tablica 3. Dijagnoze glavnih slučajeva – sezona 3
Table 3. Main case diagnoses – Season 3

Sezona 3 / Season 3	
Epizoda / Episode	Dijagnoze glavnih slučajeva / Main case diagnoses
1	Addisonova bolest / Addison's disease
2	Himerizam / Chimerism
3	Amiloidoza / Amyloidosis
4	Baylisaskarioza / Baylisascariasis
5	Hereditarni angioedem / Hereditary angioedema
6	Rak pluća malih stanica / Small cell lung cancer
7	Sindrom MERFF / MERFF syndrome
8	Kronična granulomatozna bolest / Chronic granulomatous disease
9	Eritropoetska protoporfirija / Erythropoietic protoporphyria
10	Histiocitoza Langerhansovih stanica / Langerhans cell histiocytosis
11	Spinalni meningeom / Spinal meningioma
12	Žohar u uhu / Cockroach in the ear
13	Krvarenje zbog progutane čačkalice / Bleeding from a swallowed toothpick
14	Trakavicom uzrokovan manjak vitamina B12 / Vitamin B12 deficiency caused by tapeworm
15	Takayasujev arteritis / Takayasu arteritis
16	Hereditarne hemoragičke teleangiektazije / Hereditary hemorrhagic telangiectasias
17	Maternalni zrcalni sindrom / Maternal mirror syndrome
18	Trovanje metil-bromidom / Methyl-bromide poisoning
19	*Pubertas precox* uzrokovan ekspozicijom testosteronu / Pubertas precox caused by exposure to testosterone
20	Stafilokokna sepsa i endokarditis / Staphylococcal sepsis and endocarditis
21	Histoplazmoza / Histoplasmosis
22	Infekcija zbog crijevne AV fistule uzrokovane pokušajem samoubojstva kaustičnim sredstvom / Infection due to an intestinal AV fistula caused by a caustic suicide attempt
23	Hemokromatoza / Haemochromatosis
24	Infekcija trećeg koronarnog ušća / Infection of third coronary ostium

na vlastitom znanju iz temeljnih i kliničkih medicinskih znanosti te dugogodišnjem kliničkom iskustvu.

Dijagnoze glavnih slučajeva u svih osam sezona i 177 epizoda serije prikazane su u tablicama 1 – 8. Navedene dijagnoze razvrstali smo prema pripadajućoj znanstvenoj grani (tablica 9). Fokusirali smo se na realnost prikaza kliničke prakse te medicinske pogreške koje smo registrirali tijekom gledanja pojedinih epizoda.

Utvrđene medicinske pogreške kategorizirali smo u slijedeće skupine: A) pogreške u obavljanju standardnih medicinskih postupaka (tablica 10); B) pogreške u liječenju (tablica 11); C) pogreške u korištenju medicinske terminologije (tablica 12); D) pogrešne informacije (tablica 13); E) bizarnosti (tablica 14).

Rezultati

Dijagnoze glavnih kliničkih slučajeva u svakoj sezoni/epizodi serije prikazane su u tablicama 1 – 8 te razvrstane prema pripadajućoj znanstvenoj grani (tablica 9). Najzastupljenije medicinske znanstvene grane bile su: infektologija (44 slučaja), neurologija (19 slučajeva) i toksikologija (17 slučajeva), a u svih osam sezona serije pojedinačno su prikazani jedino klinički slučajevi iz područja infektologije, neurologije i imunologije (tablica 9). Što se tiče realnosti prikaza, detektirali smo

Tablica 4. Dijagnoze glavnih slučajeva – sezona 4
Table 4. Main case diagnoses – Season 4

Sezona 4 / Season 4	
Epizoda / Episode	**Dijagnoze glavnih slučajeva / Main case diagnoses**
1	Delirium tremens / Delirium tremens
2	Von Hippel-Lindauov sindrom / Von Hippel-Lindau syndrome
3	Strongiloidoza / Strongyloidosis
4	Trovanje ergotima / Ergot poisoning
5	Infekcija eperitrozonom / Eperithrozone infection
6	Trovanje talijem i selenom / Thallium and selenium poisoning
7	Lajmska bolest / Lyme disease
8	SLE / SLE
9	Ospice / Measles
10	Atipični karcinom dojke / Atypical breast cancer
11	Masna embolija nakon prijeloma nožnog palca / Fat embolism after a big toe fracture
12	*Ren mobilis* (nefroptoza) / Ren mobilis (nephroptosis)
13	Chagasova bolest / Chagas disease
14	Alergija na kinin / Allergy to quinine
15	Zračna embolija / Air embolism
16	Trovanje amantadinom / Amantadine poisoning

Tablica 5. Dijagnoze glavnih slučajeva – sezona 5
Table 5. Main case diagnoses – Season 5

Sezona 5 / Season 5	
Epizoda / Episode	**Dijagnoze glavnih slučajeva / Main case diagnoses**
1	Lepromatozna lepra / Lepromatous leprosy
2	Transplantacija kancerogenih matičnih stanica / Transplantation of cancerous stem cells
3	Bezoar / Bezoar
4	Umetanje igala kroz fontanelu u mozak novorođenčeta / Insertion of needles through the fontanelle into the brain of a newborn
5	Sjögrenov sindrom / Sjögren's syndrome
6	Obiteljska mediteranska vrućica / Familial Mediterranean fever
7	Trovanje olovom / Lead poisoning
8	Akutna promijelocitna leukemija / Acute promyelocytic leukemia
9	Meliodoza / Meliodosis
10	Hereditarna koproporfirija / Hereditary coproporphyria
11	Eklampsija / Eclampsia
12	Abdominalna epilepsija / Abdominal epilepsy
13	Perzistentni *ductus arteriosus* / Persistent ductus arteriosus
14	Ektopična endometrioza / Ectopic endometriosis
15	Wiskott-Aldrichov sindrom / Wiskott-Aldrich syndrome
16	Kontrastom inducirana nefropatija / Contrast-induced nephropathy
17	Doege-Potterov sindrom / Doege-Potter syndrome
18	Karcinoid apendiksa / Carcinoid of the appendix
19	*Locked-in* sindrom uslijed leptospiroze / Locked-in syndrome due to Leptospirosis
20	Visceralna lišmanijaza / Visceral leishmaniasis
21	Sporotrihoza / Sporotrichosis
22	Sarkoidoza / Sarcoidosis
23	Gonoreja / Gonorrhea
24	Trovanje propilen glikolom / Propylene glycol poisoning

sljedeća odstupanja od uobičajene prakse: 1. članovi medicinskog tima dr. Housea, koji uključuje neurologa, intenzivista i imunologa, obavljaju medicinske postupke koje u stvarnosti obavljaju liječnici drugih specijalizacija, npr. obdukciju (patolog), kateterizaciju srca (kardiolog), bronhoskopiju (pulmolog), gastroskopiju i kolonoskopiju (gastroenterolog), embolizaciju vaskularnih anomalija (invazivni radiolog), ultrazvuk srca (kardiolog), magnetsku rezonanciju (radiolog), različite kirurške zahvate (kirurg, neurokirurg), različite sofisticirane laboratorijske pretrage (specijalisti medicinske biokemije i mikrobiolozi); 2. nalazi kompleksnih laboratorijskih pretraga (molekularno-genetičke analize, spektroskopija, mikrobiološke pretrage) kompletirani su u roku od nekoliko sati, iako je za navedeno potrebno više dana ili tjedana; 3. medicinski tim dr. Housea raspolaže neograničenim resursima; 4. dijagnosticiranje bolesti temelji se na metodi pokušaja i pogreške; 5. zanemaren je prikaz rada neliječničkog medicinskog osoblja (medicinskih sestara, inženjera radiologije, laboranata, pomoćnog osoblja), koji se u seriji gotovo ne pojavljuju; 6. liječnici samoinicijativno, poput detektiva, ulaze u domove bolesnika tražeći okolišne (toksikološke, mikrobiološke) uzroke bolesti; 7. neetično postupanje i ovisnost o opijatima doktora Housea nije institucionalno sankcionirana. Utvrdili smo 24 medicinske pogreške iz kategorije A (pogreške u obavljanju standardnih medicinskih postupaka) (tablica 10), 17 iz kategorije B (pogreške u liječenju) (tablica 11), 10 iz kategorije C (pogreške u korištenju medicinske terminologije) (tablica 12), 23 iz kategorije D (pogrešne informacije) (tablica 13) i 3 iz kategorije E (bizarnosti) (tablica 14). Najviše pogrešaka detektirali smo u sedmoj sezoni (15), a najmanje u posljednjoj, osmoj sezoni (6).

Rasprava

Terminom „medicinska drama" označavamo televizijske serije čija se radnja odvija u bolnici ili odjelu

Tablica 6. Dijagnoze glavnih slučajeva – sezona 6
Table 6. Main case diagnoses – Season 6

Sezona 6 / Season 6	
Epizoda / Episode	**Dijagnoze glavnih slučajeva / Main case diagnoses**
1 A-B	Ovisnost o vicodinu / Vicodin addiction
2	Fabryjeva bolest / Fabry disease
3	Blastomikoza / Blastomycosis
4	Antifosfolipidni sindrom / Antiphospholipid syndrome
5	Aneurizma moždanog debla / Aneurysm of the brain stem
6	*Vibrio vulnificus* infekcija / Vibrio vulnificus infection
7	Crohnova bolest / Crohn's disease
8	Trombotična trombocitopenična purpura / Thrombotic thrombocytopenic purpura
9	Akutna limfoblastična leukemija / Acute lymphoblastic leukemia
10	Hughes-Stovinov sindrom / Hughes-Stovin syndrome
11	Wilsonova bolest / Wilson's disease
12	Melanom (paraneoplastički sindrom) / Melanoma (paraneoplastic syndrome)
13	Tužba za nesavjesno liječenje / Lawsuit for medical malpractice
14	Whippleova bolest / Whipple's disease
15	Cerebelarna shistosomijaza / Cerebellar schistosomiasis
16	Pilomotorni epileptički napadaj / Pilomotor epileptic seizure
17	Trovanje kukutom / Hemlock poisoning
18	Henoch-Schönleinova purpura / Henoch-Schönlein purpura
19	Arnold-Chiarijeva malformacija / Arnold-Chiari malformation
20	Alergijska reakcija na tintu za tetoviranje / Allergic reaction to tattoo ink
21	Arahnoidalna cista kralježnice / Spinal arachnoid cyst

Tablica 7. Dijagnoze glavnih slučajeva – sezona 7
Table 7. Main case diagnoses – Season 7

Sezona 7 / Season 7	
Epizoda / Episode	**Dijagnoze glavnih slučajeva / Main case diagnoses**
1	Trovanje jajima žabe krastače / Toad egg poisoning
2	Anemija srpastih stanica / Sickle cell anemia
3	Siringomijelija / Syringomyelia
4	Nuspojave risperidona / Risperidone side effects
5	Plućna embolija kod karcinoma pluća i melanoma / Pulmonary embolism in lung cancer and melanoma
6	Hepatitis C / Hepatitis C
7	Rikecijske boginje / Rickettsialpox
8	Marburška bolest / Marburg disease
9	Varicella / Varicella
10	*Porphyria variegata* / Porphyria variegata
11	Trovanje kobaltom / Cobalt poisoning
12	McLeodov sindrom i opsesivno-kompulzivni poremećaj / McLeod's syndrome and obsessive-compulsive disorder
13	Aspiracijska pneumonija / Aspiration pneumonia
14	Muckle-Wellsov sindrom / Muckle-Wells syndrome
15	Stafilokokni apsces / Staphylococcal abscess
16	Infekcija Bartonellom / Bartonella infection
17	Refsumova bolest / Refsum's disease
18	Ehlers-Danlosov sindrom / Ehlers-Danlos syndrome
19	Limfosarkom / Lymphosarcoma
20	Teratom / Teratoma
21	Glomus tumor / Glomus tumor
22	Entamebna infekcija / Entamoebic infection
23	Wegenerova granulomatoza / Wegener's granulomatosis

hitne medicinske pomoći.[5] Serije *Dr. Kildare* (NBC, 1961. – 1966.) i *Marcus Welby, M.D.* (ABC, 1967. – 1975.) prve su medicinske drame emitirane na američkoj televiziji.[6] Od tada pa do danas brojne medicinske drame emitirane su na televizijskim programima širom svijeta te su postigle zavidnu gledanost (televizijska serija *House M.D.* bila je najgledanija serija na svijetu 2008. godine).[5] Iako se na ove serije često gleda kao na eskapističku zabavu, njihov fiktivni sadržaj i nerealni prikaz medicinskih postupaka može dovesti gledatelja (potencijalnog pacijenta) u zabludu, suočiti ga s neutemeljim očekivanjima i razočaranjima, što u konačnici bitno utječe na formiranje individualnog stava gledatelja, ali i javnog mišljenja o liječnicima i zdravstvenom sustavu.[7-8] Medicinske serije su osobito popularne među studentima medicine (djelomično zbog dostupnosti ovih serija putem komercijalnih servisa za internetski prijenos sadržaja, koje prvenstveno koristi mlađa populacija, ali i zbog zadovoljstva i ponosa koje studenti osjećaju kada gledajući seriju postave ispravnu dijagnozu prije dr. Housea te na taj način fasciniraju članove svoje obitelji bez šireg medicinskog znanja).[9-10] S druge strane, cinični pristup iskusnih liječnika temelji se na zadovoljstvu u pronalaženju medicinskih nelogičnosti i grešaka u scenariju.[11]

Na izradu ovog rada potaknule su nas brojne internetske stranice i blogovi posvećeni ovim televizijskim serijama s recenzijama sadržaja pojedinih epizoda. *House, M.D.* je medicinsko-detektivska drama, u kojoj ulogu zločinca iz detektivske drame ima određena bolest, koja ugrožava zdravlje i život pacijenta, a liječnici je nastoje dijagnosticirati i učinkovito liječiti. I liječnik i detektiv kao glavni cilj svog djelovanja imaju identifikaciju krivca (bolesti, odnosno zločinca).[12] Pritom se jasno mogu uočiti određene sličnosti između pozna-

Tablica 8. Dijagnoze glavnih slučajeva – sezona 8
Table 8. Main case diagnoses – Season 8

Sezona 8 / Season 8	
Epizoda / Episode	**Dijagnoze glavnih slučajeva / Main case diagnoses**
1	Mastocitoza / Mastocytosis
2	Eozinofilni pneumonitis / Eosinophilic pneumonitis
3	Plummer-Vinsonov sindrom / Plummer-Vinson syndrome
4	Hiperviskozni sindrom / Hyperviscosity syndrome
5	Kawasakijeva bolest / Kawasaki disease
6	Sifilis / Syphilis
7	Alportov sindrom / Alport syndrome
8	Difterija / Diphtheria
9	Reyev sindrom / Reye's syndrome
10	Askarijaza / Ascariasis
11	Sindrom lize tumora / Tumor lysis syndrome
12	Gigantocelularni arteritis / Gigantocellular arteritis
13	Poliglandularni autoimunosni sindrom tipa III / Polyglandular autoimmune syndrome type III
14	Mukormikoza / Mucormycosis
15	Tifus / Typhus
16	Miller Fisherov sindrom / Miller Fisher syndrome
17	Amebni meningitis / Amoebic meningitis
18	Perzistentni ductus arteriosus / Persistent ductus arteriosus
19	Miksom atrija / Atrial myxoma
20	Hipotireoza / Hypothyroidism
21	Perzistentna stapedijalna arterija / Persistent stapedial artery
22	Autoimunosna reakcija na inhalaciju biljne tvari / Autoimmune reaction to inhalation of plant matter

tog detektiva Sherlocka Holmesa i doktora Gregorya Housea, glavnog lika u seriji *House, M.D.* (tablica 15).[13] Doktor House je svojevrsni kontrapunkt modernom liječniku. On je liječnik-heroj, kontroverzan, mrzovoljan, neetičan, ciničan, paternalistički nastrojen, nekonvencionalan, briljantan medicinski genij, mizantrop i ovisnik o Vicodinu, koji ne vjeruje nikome, a ponajmanje svojim pacijentima.[14] Jedan od njegovih aforizama glasi: „*I don't ask why patients lie, I just assume they all do*" („Ne pitam zašto pacijenti lažu, samo pretpostavljam da svi lažu").[15] Navedeno sigurno nije u skladu s pravilom da je „dobro uzeta anamneza pola dijagnoze". Pri uzimanju anamneze House je često ciničan, ali istovremeno i šarmantan (s liječničkog aspekta), uzmimo primjer iz posljednje epizode serije: „*Patient Oliver: I was in a car accident last month. House: I won a swimming trophy in high school. Your turn.*" („Pacijent Oliver: Imao sam prometnu nesreću prošli mjesec. House: Osvojio sam pehar na plivačkom natjecanju u srednjoj školi. Ti si na redu.").[2] House vjeruje da zna što je najbolje za njegove pacijente te uvijek iznova ignorira njihove želje. Zbog ishemijske nekroze *m. quadriceps femorisa*, uslijed tromboze aneurizme femoralne arterije, ima kronične neuropatske bolove i koristi štap pri hodanju (zlobnici bi primjetili kako je neobično da tako sjajan dijagnostičar nije dijagnosticirao uzrok bolova u vlastitoj natkoljenici) te praktično nikada ne nosi liječničku kutu. Štap ovdje vjerojatno ima simbolično značenje (Asklepijev štap / prosjački, prevarantski štap).[6] House je voditelj medicinskog tima u fiktivnoj nastavnoj bolnici *Princeton Plainsboro* u New Jerseyu.[5] Njegov je diferencijalno-dijagnostički pristup pacijentima neuobičajen. Pravilo koje koriste američki liječnici u edukaciji studenata medicine, stažista i specijalizanata je slijedeće: „*When you hear hoofbeats behind you, don't expect to see a zebra*" („Kada čujete topot kopita, očekujte konje, a ne zebre").[16] Kod nas je poznatija sljedeća inačica ove izreke: „*Ako nešto izgleda kao patka, pliva kao patka i kvače kao patka, onda je vjerojatno patka.*" Drugim riječima, potrebno je prvo se usredotočiti na uobičajene uzroke simptoma. Obje izreke temelje se na tvrdnji engleskog franjevca Williama Occama (tzv. Occamova britva ili oštrica) koja pojednostavljeno glasi: „*Ako jednu pojavu objašnjavaju dvije podjednako dobre teorije, vjerojatnije je istinita ona koja je jednostavnija.*"[17] Serija *House, M.D.* je upravo emisija o zebrama, odnosno rijetkim i nesvakidašnjim bolestima. Naravno, sve ovisi o medicinskom znanju pojedinca; ako su vam poznate samo dvije diferencijalne dijagnoze određenog stanja, spavat ćete „snom pravednika", u svom neznanju uvjereni da ste bar 50% u pravu, a ako razmatrate deset ili više diferencijalnih dijagnoza, nikada nećete biti 100% sigurni jeste li propustili kakvu „zebru". House ima netaktičnu naviku da ne pregleda pacijente, već to prepušta članovima svog tima. U pacijentovu sobu ulazi obično na kraju epizode kao svojevrsni *deus ex machina*, donoseći dijagnozu (rješenje problema) i ukazujući na simptome koje su kolege propustile utvrditi (neetično i nekolegijalno!).[11] Pacijenti, uz manje ili više negodovanja, prihvaćaju ovakvo Houseovo ponašanje jer su svjesni da su u rukama vrhunskog liječnika koji će poduzeti sve što je potrebno kako bi došao do konačne dijagnoze. Pacijenti možda neće moći prepoznati opseg vašeg medicinskog znanja, ali nikada se neće okrenuti protiv nekoga tko se žestoko bori za njihovo zdravlje. Iskustvo nam govori da je prekomjerna empatija liječnika često supstitut za nedostatak medicinskog znanja. Brojne pretrage koje indiciraju House i njegovi suradnici često se u konačnici pokazuju nepotrebnima i vode u slijepu ulicu. I u stvarnom životu liječnici često, po inerciji, indiciraju brojne imunološke, serološke, metaboličke i ostale panele pretraga, a u slučaju eventualnoga pozitivnog rezultata suočavaju se s problemom interpretacije istoga u sklopu kliničke

Tablica 9. Dijagnoze glavnih slučajeva prema znanstvenoj grani
Table 9. Main case diagnoses by scientific branch

Znanstvena grana / Scientific branch	Sezona / Season								Ukupno / Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Alergologija / Allergology			1	1		1			3
Dermatologija / Dermatology					1	1			2
Endokrinologija / Endocrinology	1	2	1		1			1	6
Gastroenterologija / Gastroenterology		2	2		3	2			9
Ginekologija / Gynecology			1		2				3
Hematologija / Hematology	2		3		2	3	3	3	16
Imunologija / Immunology	1	2	2	1	2	2	2	3	15
Infektologija / Infectology	5	9	4	5	6	3	6	6	44
Kardiologija / Cardiology			1	2	2			2	7
Klinička farmakologija / Clinical pharmacology							1		1
Medicinska genetika / Medical genetics			1						1
Medicinsko pravo / Medical law						1			1
Nefrologija / Nephrology		1	1		1	1		1	5
Neurologija / Neurology	4	3	2	1	1	4	3	1	19
Nuklearna medicina / Nuclear medicine		1							1
Onkologija / Oncology	1		1	1			2	1	6
ORL / ENT			2					1	3
Pedijatrija / Pediatrics								2	2
Poremećaji metabolizma / Metabolic disorders	1								1
Pulmologija / Pulmology							1	1	2
Psihijatrija / Psychiatry		3		1		3	1		8
Radiologija / Radiology					1				1
Reumatologija / Rheumatology							1		1
Toksikologija / Toxicology	6	1	2	3	2	1	2		17
Urologija / Urology				1					1
Vaskularna kirurgija / Vascular surgery	1						1		2
Ukupno / Total	22	24	24	16	24	22	23	22	177

slike pacijenta. House bi na pitanje poznatog hipohondra Georgea Costanze (televizijska serija *Seinfeld*) *„Is it lupus?“* („Je li lupus?”) odgovorio *„It's never lupus“* („Nikad nije lupus“). Houseovi suradnici su, bez obzira na svoju specijalizaciju, istovremeno patolozi, ginekolozi, mikrobiolozi, neurokirurzi, samostalno obavljaju najsloženije laboratorijske, ultrazvučne, endoskopske, radiološke pretrage, rezultate kojih dobivaju u rekordnom vremenu.[18] Navedeno naravno ne odgovara stvarnosti, razdoblje humanizma i ponovnog oživljavanja grčko-rimskog ideala *„uomo universale“* (lat. *„homo universalis“*) daleko je iza nas, a danas smo svjedoci druge krajnosti u medicini, razvoja specijalizacija, subspecijalizacija, možda i subsubspecijalizacija, koje ograničavaju širinu našeg pogleda na medicinu i upućuju nas na važnost timskog rada i multidisciplinarnog pristupa u dijagnostici i liječenju. Liječničkom egu godi postavljanje dijagnoza za koje vaše kolege nisu nikada čule, ali za to je potrebno razmišljati izvan okvira svoje specijalizacije. Činjenica da je House ovisnik o opijatima ukazuje na podcijenjeni problem ovisnosti i mentalnih bolesti kod zdravstvenih djelatnika izloženih kroničnom stresu i prekovremenom radu.[11] Vrlo je neobičan prikaz međuljudskih odnosa u Houseovom medicinskom timu, koji (nerealno) raspolaže praktično neograničenim resursima, a u postupku dijagnosticiranja bolesti koristi pristup pokušaja i pogreške, koji bi trebalo koristiti isključivo u slučajevima kada na raspolaganju nemamo nikakvo drugo rješenje (nerealno i neetično). Kao što je tipično za moderne medicinske drame, dr. House (kao naslovni lik) razvija zamršene odnose s kolegama (zanimljivo da se u seriji gotovo i ne pojavljuju medicinske sestre, inženjeri radiologije, laboranti, pomoćno osoblje), a komunikacija među njima je neformalna, bez tituliranja.[6] Radi se o svojevrsnoj simbiozi, zajednici iz koje obje strane

Tablica 10. Medicinske pogreške – medicinski postupci
Table 10. Medical errors – medical procedures

Sezona / Epizoda Season / Episode	Medicinske pogreške / Medical errors Medicinski postupci / Medical procedures
1/1	MR obavljaju liječnici koji nisu radiolozi / MRI is performed by doctors who are not radiologists
1/3	Supstitucija levotiroksinom se provodi peroralno, a ne i.v. / Levothyroxine substitution occurs orally, not IV
1/4	Infektolog/nefrolog obavlja obdukciju / An infectologist/nephrologist performs an autopsy
1/10	Zašto je adrenalin apliciran i.m., ako ga je bilo moguće dati i.v.? / Why was adrenaline administered IM if it was possible to give it IV?
1/21	Kod sumnje na okluziju arterije na nozi logičnije je prvo napraviti *color Doppler* ultrazvučni pregled, a ne kreatin kinazu u serumu / In case of suspicion of occlusion of the artery in the leg, it is more logical to do a color Doppler ultrasound first rather than creatine kinase in the serum
2/1	Endotrahealni tubus izvana nije fiksiran / The endotracheal tube is not externally fixed
2/5	Pacijent s teškom leukopenijom trebao bi biti u izolaciji / A patient with severe leukopenia should be isolated
2/6	Tensilon (edrofonij) se aplicira i.v., a ne i.m. / Tensilon (edrophonium) is administered IV, not IM
2/15	Defibrilacija se ne započinje s 360 J / Defibrillation is not initiated with 360 J
2/17	Neurolog ne obavlja kolonoskopiju / A neurologist does not perform a colonoscopy
2/20	Morfij je primjenjen izravno u karotidnu arteriju, a ne i.m., i.v. ili s.c. / Morphine was administered directly into the carotid artery, not IM, IV, or SC
3/5	Živin termometar se već dugo ne koristi / The mercury thermometer has not been used for a long time
3/9	Izvodi se hemoperfuzija, a apliciran je samo venski, a ne i arterijski kateter / Hemoperfusion is performed, and only a venous and not an arterial catheter is applied
4/6	Toplinski udar se ne može dijagnosticirati bez mjerenja tjelesne temperature / Heat stroke cannot be diagnosed without measuring body temperature
4/7	Lumbalna punkcija se ne radi u slučajevima povišenog intrakranijskog tlaka / Lumbar puncture is not performed in cases of elevated intracranial pressure
4/11	Punkcijom solidnog tumora ne dobiva se velika količina tekućine, za razliku od punkcije cistične tvorbe / Puncturing a solid tumor does not produce a significant volume of fluid, in contrast to puncturing a cystic structure
5/7	Defibrilacija se ne koristi kod asistolije / Defibrillation is not used in asystole
5/9	Propofol se primjenjuje i.v., a ne i.m. / Propofol is administered IV, not IM
5/14	Perikardiocenteza se izvodi subksifoidnim pristupom, a ne punkcijom lijevog hemitoraksa / Pericardiocentesis is performed through a subxiphoid approach, not through a puncture of the left hemithorax
5/17	Test tolerancije na glukozu (OGTT) se izvodi natašte i ne traje 12 sati, već dva sata / The glucose tolerance test (OGTT) is performed on an empty stomach and does not last 12 hours, but 2 hours
6/1	Zašto je kod agitirane osobe haloperidol primjenjen peroralno, a ne parenteralno? / Why was haloperidol administered perorally and not parenterally in an agitated person?
6/3	Amfotericin se ne primjenjuje i.v. bolusom / Amphotericin is not administered by IV bolus
6/4	Za vrijeme generaliziranoga epileptičkog napadaja nemoguć je pregled očnog fundusa / During a generalized epileptic attack, the funduscopic exam cannot be performed
6/14	Teška mitralna greška koja zahtijeva kiruršku korekciju, a nitko nije auskultacijom registrirao šum / A severe mitral valve defect requires surgical correction, but nobody registered a murmur by auscultation

crpe određene koristi. Njegovi suradnici (dr. Eric Foreman, neurolog; dr. Robert Chase, intenzivist; dr. Allison Cameron, imunologinja) toleriraju Houseovo vrijeđanje i omalovažavanje jer od njega, zauzvrat, dobivaju nepresušan izvor medicinskog znanja i dijagnostičke oštroumnosti. Houseove konačne dijagnoze gotovo su uvijek slabo poznate ili zaboravljene bolesti, kojima su bile posvećene fusnote u medicinskim udžbenicima, dok ga ne intrigiraju svakodnevne bolesti: „*Brain tumor, she's gonna die, boring*" („Tumor mozga, umrijet će, dosadno").[19] S druge strane, House od svog tima dobiva inspiraciju, oni mu svojim, često pogrešnim, idejama i razmišljanjima olakšavaju put do konačne dijagnoze.

House ne funkcionira bez svog tima, a kad su mu kolege nedostupne posegnut će i za radikalnim rješenjima, kao što je angažiranje bolničkog domara koji će mu pomagati u diferencijalno-dijagnostičkim promišljanjima (sezona 4, epizoda 1).[2] Egoističan je i nije mu cilj pomoći pacijentu, već pomoći sebi, odnosno utažiti svoju potrebu za dijagnosticiranjem bolesti. Doktor House je motiviran zagonetkom, zbog toga je i šokiran kada mu jedan od pacijenata kaže da ga ne zanima dijagnoza, jer mu svejedno nema spasa.[20]

Tablica 11. Medicinske pogreške – liječenje
Table 11. Medical errors – treatment

Sezona / Epizoda Season / Episode	Medicinske pogreške / Medical errors Liječenje / Treatment
1/8	Ne postoje specifični antidoti za 40-ak različitih organofosfata / There are no specific antidotes for about 40 different organophosphates
2/3	Xigris (drotrekogin alfa) nije indiciran kod pacijenta koji nije septičan / Xigris (drotrecogin alfa) is not indicated in the non-septic patient
2/10	U liječenju malarije se koristi kinin, a ne antiaritmik kinidin / In the treatment of malaria, quinine is used, not the antiarrhythmic drug quinidine
3/1	House piše recept za Vicodin ES 5-500. Na američkom tržištu standardni oblik ovog lijeka je Vicodin ES 7,5/750 (7,5 mg hidrokodona + 750 mg acetaminofena) / House writes a prescription for Vicodin ES 5-500. In the US market, the standard form of this drug is Vicodin ES, which is 7.5/750 (7.5 mg hydrocodone + 750 mg acetaminophen)
4/14	Ampicilin nije antibiotik izbora za sepsu nepoznate etiologije / Ampicillin is not the antibiotic of choice for sepsis of unknown etiology
5/4	U liječenju *delirium tremensa* koriste se benzodiazepini, a ne fenobarbital / Benzodiazepines, not phenobarbital, are used in the treatment of delirium tremens
5/16	Finasterid nije indiciran za primjenu kod djece / Finasteride is not indicated for use in children
6/15	Adrenalin se ne primjenjuje u bolusu od 5 mg i.v. Pri reanimaciji koristi se u dozi od 1 mg i.v. te se po potrebi ista doza ponavlja svakih 3-5 min / Adrenaline is not administered in a bolus of 5 mg IV. During resuscitation, it is used in a dose of 1 mg IV, and if necessary, the same dose is repeated every 3-5 minutes
6/17	Lavaža želuca i primjena aktivnog ugljena dva dana nakon trovanja kukutom besmislena je / Gastric lavage and application of activated charcoal two days after hemlock poisoning are pointless
7/1	Phenergan (prometazin) i Tigan (trimetobenzamid) su antiemetici pa ih nema smisla davati istovremeno / Giving phenergan (promethazine) and Tigan (trimethobenzamide) at the same time is pointless since they are antiemetics
7/10	Primjena kalij-klorida kod pacijenta s bubrežnim zatajenjem nelogična je / It is nonsensical to administer potassium chloride to a patient suffering from kidney failure
7/11	Fungalni endokarditis se ne liječi antibioticima / Fungal endocarditis is not treated with antibiotics
7/12	Levodopa se ne primjenjuje sama u liječenju Parkinsonove bolesti, već u kombinaciji s inhibitorom dekarboksilaze (karbiodopa, benzerazid) / Levodopa is not used alone in the treatment of Parkinson's disease but in combination with a decarboxylase inhibitor (carbidopa, benserazide)
8/5	Amoksicilin+klavulanska kiselina nije antibiotik izbora u liječenju Lemierrovog sindroma / The antibiotic of choice in treating Lemierre's syndrome is not amoxicillin+clavulanic acid
8/13	Injekcije testosterona apliciraju se i.m. svakih 10 – 14 tjedana, a ne svakih nekoliko dana / Testosterone injections are administered IM every 10–14 weeks, not every few days
8/14	Gentamicin nije antibiotik izbora u liječenju periodontitisa / In the treatment of periodontitis, gentamicin is not the antibiotic of choice
8/16	Ganciklovir se koristi u liječenju CMV, a ne infekcija EBV/ Ganciclovir is used to treat CMV, not EBV infections

Medicina je poziv, a ne posao, a Hipokratova zaklet-va (5. stoljeće pr. Kr.) temelj je onoga što danas nazivamo medicinskim profesionalizmom, čije su glavne odlike povjerljivost, odgovornost i altruizam.[21-22] Sa sigurnošću se može reći da Hipokrat ne bi blagonaklono gledao na nekonvencionalno ponašanje fikcionaliziranog doktora Housea, bez obzira na njegovu dijagnostičku briljantnost (svakom liječniku bi dobro došao povremeni podsjetnik na entuzijazam i idealizam koji smo imali u trenutku polaganja Hipokratove zakletve na početku medicinske karijere).

Tijekom pandemije COVID-19 tradicionalni koncept medicinskog obrazovanja doživio je značajne promjene uvođenjem metoda virtualnog obrazovanja i učenja putem interneta. Možemo očekivati da ćemo u skoroj budućnosti steći uvid u potencijalne implikacije integriranja virtualnih simulacijskih tehnologija u medicinsko obrazovanje, prvenstveno putem procjene kliničkih kompetencija današnjih studenata, a budućih kliničara.[23] Medicinske drame su potencijalno korisne u nastavi. Smatra se (osobito kod studenata medicine i mlađih liječnika) da ove serije mogu biti korisne u edukaciji vezanoj za ciljano uzimanje anamneze, klinički pregled pacijenta, kao i u usvajanju načela medicinske etike i profesionalnog postupanja prema pacijentu.[5,10] Također ovakve serije mogu doprinijeti i zdravstvenom prosvjećivanju šire populacije.[5]

Serija *House M.D.* obiluje prikazima rijetkih bolesti, prethodno publiciranim u najeminentnijim medicinskim časopisima kao što su *NEJM*, *The Lancet* i *BMJ*, što je osobito privlačno studentima medicine. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Marburgu, Njemač-

Tablica 12. Medicinske pogreške – terminologija
Table 12. Medical errors – terminology

Sezona / Epizoda Season / Episode	Medicinske pogreške / Medical errors Terminologija / Terminology
1/13	Sindrom karpalnog tunela je mononeuropatija *n. medianusa*, a ne *n. ulnarisa* / Carpal tunnel syndrome is a mononeuropathy of the median nerve, not the ulnar nerve
1/14	Pogrešan termin „plućna efuzija“ (radi se o plućnoj emboliji) / It is a pulmonary embolism, not a „pulmonary effusion“, so the term is incorrect
3/13	Edem pluća i pleuralni izljev nisu sinonimi / Pulmonary edema and pleural effusion are not synonymous
4/4	Bolest kravljeg ludila i Creutzfeldt-Jakobova bolest (CJD) nisu sinonimi. Tzv. varijanta CJD (vCJD) nastaje kao posljedica konzumiranja mesa krave koja boluje od bovine spongioformne encefalopatije, odnosno „kravljeg ludila“ / Mad cow disease and Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) are not synonymous. The so-called variant CJD (vCJD) occurs as a result of consuming the meat of a cow suffering from bovine spongioform encephalopathy, i.e., „mad cow disease”
5/13	„Srčani udar“ i „kardijalni arest“ nisu sinonimi / „Heart attack“ and „cardiac arrest“ are not synonyms
6/9	„PCP pneumonia“ – netočno; „PC pneumonia“ ili „PCP“ – točno; radi se o skraćenici za *Pneumocystis carinii* pneumoniju / „PCP pneumonia“ is incorrect; „PC pneumonia“ or „PCP“ is correct; it is an abbreviation for Pneumocystis carinii pneumonia
7/4	Halucinacije i deluzije nisu sinonimi / Hallucinations and delusions are not synonymous
7/7	Vezikule i pustule nisu sinonimi / Vesicles and pustules are not synonymous
7/19	Epifiza i hipofiza nisu sinonimi / Pineal gland and pituitary gland are not synonymous
7/23	Termin „aritmija“ je općenit. Različite vrste aritmije liječe se na različite načine / The term „arrhythmia” is general. Different types of arrhythmias are treated in different ways

ka (najstarije protestantsko sveučilište na svijetu), organiziran je seminar *„Dr. House revisited – or: would we have saved the patient in Marburg as well?“* („Ponovni posjet dr. Housea – ili: bismo li spasili pacijenta i u Marburgu?“), koji je izazvao velik interes medija i javnosti.[3] Prema Jerrentrupu i suradnicima 76,6% studenata redovito gleda medicinske drame, a seminari su doveli do poboljšanja učinka učenja (69,9%), koncentracije (89,7%) te motivacije (88,7%).[3] Studenti su općenito fascinirani izvanrednim dijagnostičkim sposobnostima doktora Housea, ali ga ne doživljavaju kao svoj medicinski uzor. Osobito su kritični prema njegovom ophođenju s kolegama i pacijentima.[3]

Prikazi rijetkih bolesti u seriji *House, M.D.* zanimljivi su s još jednog aspekta. Mechler i suradnici su analizirali hipotezu prema kojoj farmaceutska industrija pokušava povećati prodaju skupih lijekova za rijetke bolesti putem prikaza slučajeva istih u seriji *House, M.D.* Rezultati su pokazali da su rijetke bolesti činile čak 23,2% bolesti prikazanih u seriji. Također su utvrdili da su rijetke bolesti za koje postoji odobreni lijek bile statistički značajno zastupljenije u odnosu na one rijetke bolesti za koje nema odobrenog lijeka.[24]

Osim studentima medicine, serija *House, M.D.* pokazala se korisnom i u kliničkoj praksi. Dahms i suradnici su potaknuti slučajem opisanim u sezoni 7, epizodi 11 uspješno dijagnosticirali intoksikaciju kobaltom i kromom iz endoproteze kuka kod pacijenta s kardijalnom insuficijencijom, medijastinalnom limfadenopatijom, vrućicom, gluhoćom i sljepoćom.[4] U sezoni 5, epizodi 11, pod naslovom *„Joy to the World“* („Radost svijetu“) doktor House razgovara s pacijenticom Whitney, koja se žali na intenzivnu okcipitalnu glavobolju. Nakon nekoliko sekundi zaključuje da se radi o pozitivnom Beccarijinom znaku, koji se spontano povlači do trećeg tromjesečja trudnoće. Na njezino pitanje kako je moguće utvrditi trudnoću na temelju glavobolje, House joj odgovara da je to očito zbog amenoreje, povraćanja, debljanja, oticanja dojki, povećane konzumacije soli (pokazujući na praznu vrećicu čipsa pored nje) te neučinkovite primjene flastera protiv jutarnje mučnine.[25] U medicini se koriste brojni eponimi, kojima se odaje počast osobama koje su prve opisale određenu bolest, kliničke simptome i znakove ili uvele u kliničku praksu određene dijagnostičke i terapijske postupke. Procjenjuje se da postoji više od 450 neuroloških eponima.[26] Budući da su sva tri autora ovog članka neurolozi, a nijedan se do tada nije susreo s eponimom „Beccarijin znak“, odlučili smo provjeriti je li ovaj termin medicinski utemeljen. Nakon opsežnog istraživanja literature i baza podataka, pronašli smo samo dva izvora koja spominju ovaj znak. *„Segen's Medical Dictionary“* definira Beccarijin znak kao *„klinički znak nesigurne vrijednosti koji je opisao talijanski liječnik Augustus Beccaria, a odnosi se na bolne zatiljne pulsacije koje se povremeno viđaju kod trudnica“*.[27] U udžbeniku iz 1896. *A Manual of Obstetrics* W. A. Newman Dorland opisuje Beccarijin znak na sljedeći način: *„Neuralgični bolovi su česti (u trudnoći). U ovu kategoriju fenomena spada tzv. Beccarijin znak trudnoće koji predstavlja intenzivnu pulsirajuću bol u okcipitalnoj regiji.“*[28] Nažalost, u literaturi nismo uspjeli pronaći biografske podatke o Augustusu (Augusto) Beccariji. Pretpostavljamo da se radi o autoru knjige *I Codici di medicina del periodo presalernitano: secoli IX, X et XI*,

Tablica 13. Medicinske pogreške – pogrešne informacije
Table 13. Medical errors – misinformation

Sezona / Epizoda Season / Episode	Medicinske pogreške / Medical errors Pogrešne informacije / Misinformation
3/19	Testosteron ne uzrokuje preuranjenu menstruaciju / Testosterone does not cause premature menstruation
3/21	Netočna je tvrdnja da antibiotici „uskog" spektra djeluju brže od antibiotika „širokog" spektra / It is incorrect to say that „narrow" spectrum antibiotics work faster than „broad" spectrum antibiotics
3/23	Kortikosteroidi (za razliku od oksigenoterapije i triptana) nisu bazična terapija *cluster* glavobolje, već se mogu koristiti u profilaksi / Corticosteroids (in contrast to oxygen therapy and triptans) are not the basic therapy for cluster headaches but can be used in prophylaxis
4/12	Pogoršanje autonomnih simptoma u ležećem položaju nije tipično za nefroptozu / Aggravation of autonomic symptoms in the supine position is not typical of nephroptosis
4/15	Transverzalni mijelitis nije bakterijska infekcija i ne liječi se antibioticima / Transverse myelitis is not a bacterial infection and is not treated with antibiotics
4/16	Ne radi se o prikazu kompleksnoga parcijalnog epileptičkog napadaja, već generaliziranog toničko-kloničkog napadaja / It is not a presentation of a complex partial epileptic seizure, but a generalized tonic-clonic seizure
5/1	Deficit vitamina B12 ne može se korigirati samo jednom injekcijom / Vitamin B12 deficiency cannot be corrected with just one injection
5/2	Ne postoji univerzalna kemoterapija za sve tipove malignih tumora / There is no universal chemotherapy for all types of malignant tumors
5/15	Kod Wiskott-Aldrichovog sindroma IgE je povećan, a ne normalan / In Wiskott-Aldrich syndrome, IgE is increased, not normal
5/20	Kako je moguć klinički oporavak pacijenta s lišmanijazom nakon primjene aciklovira? / How may a patient with leishmaniasis achieve clinical recovery after using acyclovir?
5/23	Negativna ANA ne isključuju sve autoimunosne bolesti / A negative ANA does not rule out all autoimmune diseases
6/8	Akronim „Otis Campbell" odnosi se na uzroke epilepsije, a ne moždanog udara / The „Otis Campbell" acronym refers to the causes of epilepsy, not stroke
6/11	Postoji samo jedan Brocin (Pierre Paul Broca, 1824. – 1880.) centar za motoriku govora, a ne dva / There are not two Broca speech motor centers; rather, there is only one (Pierre Paul Broca, 1824 – 1880)
6/12	Nemoguće je igrati američki nogomet dan nakon laparoskopske abdominalne operacije / It is not possible to play football the day after laparoscopic abdominal surgery
6/18	Pogrešna je tvrdnja da nedostatak vitamina K može uzrokovati trombofiliju / It is not correct that vitamin K deficiency can cause thrombophilia
7/2	Hemotoraks je krvarenje u pleuralnom prostoru, a ne u plućima / Hemothorax is bleeding in the pleural space, not in the lungs
7/6	Hematurija nije znak bubrežnog zatajenja / Hematuria is not a sign of kidney failure
7/13	c-ANCA je test za Wegenerovu granulomatozu, a ne sarkoidozu / The c-ANCA test is for Wegener's granulomatosis, not sarcoidosis
7/15	Tablete Zolpidema nisu od 200 mg, već 5 ili 10 mg / Zolpidem tablets are not 200 mg but 5 or 10 mg
7/17	Oštećenje jednoga perifernog živca naziva se mononeuropatija, a ne polineuropatija / Damage to a single peripheral nerve is called mononeuropathy, not polyneuropathy
7/20	Dijagnoza herpesa encefalitisa postavlja se na temelju analize likvora i MR-a mozga, a ne EEG-a / The diagnosis of herpes encephalitis is based on analysis of cerebrospinal fluid and MRI of the brain, not EEG
8/2	Pacijent s nestabilnom anginom pectoris definitivno nije dobar kandidat za transplantaciju pluća / A patient with unstable angina pectoris is definitely not a good candidate for a lung transplant
8/7	Pacijent koji uzima diazepam ne može imati negativan toksikološki nalaz urina / A patient taking diazepam cannot have a negative urine toxicology test

najvjerojatnije ponovno izdane u Rimu 1956. godine.[29] U ovom slučaju možemo zaključiti da su scenaristi pokazali izniman profesionalizam i obogatili nas još jednim zaboravljenim medicinskim eponimom.

Zaključak

House, M.D. je medicinska drama čiji sadržaj nerijetko odstupa od realnosti, prepuna grešaka koje može zamijetiti medicinski profesionalac, ali ne i običan gledatelj, čiji je osnovni cilj zabava pa je prvenstveno potrebno i promatrati u tom kontekstu. Rezultati našeg istraživanja ne mogu se smatrati konačnim, budući da možemo pretpostaviti da bi i autori, kod ponovnog gledanja pojedinih epizoda, kao i liječnici drugih specijalnosti, vjerojatno utvrdili dodatne pogreške i odstupanja od realnosti kliničke prakse. Možemo zaklju-

Tablica 14. Medicinske pogreške – bizarnosti
Table 14. Medical errors – bizarreness

Sezona / Epizoda Season / Episode	Medicinske pogreške / Medical errors Bizarnosti / Bizarreness
6/16	Na bolničkom zidu nalazi se natpis „*Omnes te moriturum amant*“ (svi te vole kad si na samrti). Degutantno. / On the hospital wall is the inscription „*Omnes te moriturum amant*“ (everyone loves you when you are dying). Desgusting.
7/18	Rukom uzeti uzorak rakunovog izmeta, a potom tako nečistom rukom staviti svjetiljku u usta – bizarno / It's bizarre to take a sample of raccoon feces and then put a light in your mouth with an dirty hand
Sve sezone / All seasons Sve epizode / All episodes	Doktor House nosi štap u pogrešnoj ruci (na bolesnoj strani, što je biomehanički neprihvatljivo, ali je atraktivno vidjeti naglašeno šepanje na ekranu) / Dr. House carries a cane in the wrong hand (on the affected side, which is biomechanically unacceptable, but it is attractive to see the pronounced limp on screen)

Tablica 15. Sličnosti između Sherlocka Holmesa i Gregoryja Housea
Table 15. Similarities between Sherlock Holmes and Gregory House

Sherlock Holmes / Sherlock Holmes	Dr. Gregory House / Gregory House, M.D.
Donosi zaključke na temelju promatranja / Draws conclusions based on observations	Postavlja dijagnoze na temelju pregleda / Makes diagnoses based on the examination
Pisac Sir Arthur Conan Doyle je liječnik / The writer Sir Arthur Conan Doyle is a doctor	Gregory House je liječnik / Gregory House is a doctor
Holmes i House su slična prezmena / Holmes and House are similar surnames	Holmes i House su slična prezimena / Holmes and House are similar surnames
Bori se protiv kriminalaca / He fights against criminals	Bori se protiv bolesti / He fights against disease
Ovisnik o kokainu / Cocaine addict	Ovisnik o Vicodinu / Vicodine addict
Svog najboljeg prijatelja oslovljava prezimenom / He calls his best friend by his last name	Svog najboljeg prijatelja oslovljava prezimenom / He calls his best friend by his last name
Arogantan i ciničan / Arrogant and cynical	Arogantan i ciničan / Arrogant and cynical
Depresivan kad ne radi na intrigantnom slučaju / He becomes depressed when he isn't working on an intriguing case	Depresivan kad ne radi na intrigantnom slučaju / He becomes depressed when he isn't working on an intriguing case
Čita novinske kolumne bizarnog sadržaja / He reads newspaper columns with bizarre content	Gleda sapunice, igra videoigre / He watches soap operas and plays video games
Watson ima ozljedu noge / Watson has a leg injury	House ima ozljedu noge / House has a leg injury
Svira violinu / Plays violin	Svira klavir i gitaru / Plays piano and guitar
Adresa: Ulica Baker 221B / Address: 221B Baker Street	Adresa: Ulica Baker 221B / Address: 221B Baker Street
Najbolji prijatelj: dr. John H. Watson / Best friend: John H. Watson, M.D.	Najbolji prijatelj: dr. James Wilson / Best friend: James Wilson, M.D.
Glavni suparnik: profesor James Moriarty / Main rival: Professor James Moriarty	Jack Moriarty je pokušao ubiti doktora Housea / Doctor House was almost killed by Jack Moriarty
Holmes je lažirao vlastitu smrt / Holmes faked his own death	House je lažirao vlastitu smrt / House faked his own death
Holmes koristi štap kao modni dodatak i oružje / Holmes uses a cane as a fashion accessory and a weapon	House koristi štap kao pomagalo za hodanje zbog ozljede noge / House uses a cane as a walking aid due to a leg injury

čiti da su novije medicinske drame značajno kvalitetnije od ranijih (kod kojih su se mogle detektirati i situacije u kojima radiolog na dijaskopu pregledava obrnuto okrenuti rendgenogram pluća) što je posljedica bolje produkcije i angažiranja medicinskih savjetnika pri izradi scenarija. Serija *House, M.D.* može poslužiti kao dobar temelj seminara za studente medicine, koji bi se trebali usredotočiti na prepoznavanje medicinskih pogrešaka i nelogičnosti u sadržaju pojedinih epizoda te usvojiti koncept timskog rada liječnika i multidisciplinarnog pristupa u dijagnostici i liječenju. Put do konačne dijagnoze često je trnovit i potrebno je vrijeme da se poslože sve kockice u kliničkom mozaiku. Dva plus dva u medicini često nisu četiri, jer, kako bi rekao Sir William Osler, „*Medicine is a science of uncertainty and an art of probability*“ („Medicina je znanost o neizvjesnosti i umjetnost vjerojatnosti“) pa su stoga medicinske greške neizostavan dio kliničke prakse.[30]

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

Koncepcija ili nacrt rada: DČ

Prikupljanje, analiza i interpretacija podataka: DČ, EB, GI

Pisanje prve verzije rada: DČ

Kritička revizija: EB, GI

LITERATURA

1. *Berger-Bedić M.* Dr. Ivanović: Nisam dr. House, on radi sve što mu padne na pamet. Večernji list [članak na internetu]. 2012: [oko 3 str.]. Dostupno na: https://www.vecernji.hr/lifestyle/dr-ivanovic-nisam-dr-house-on-radi-sve-sto-mu-padne-na-pamet-399892. [Pristupljeno 12. rujna 2024.].
2. *Wikipedia.* List of House episodes. Dostupno na**:** https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_House_episodes. [Pristupljeno 29. kolovoza 2024].
3. *Jerrentrup A, Mueller T, Glowalla U, Herder M, Henrichs N, Neubauer A i sur.* Teaching medicine with the help of „Dr. House“. PLoS One. 2018;13(3):e0193972.
4. *Dahms K, Sharkova Y, Heitland P, Pankuweit S, Schaefer JR.* Cobalt intoxication diagnosed with the help of Dr House. Lancet. 2014;383(9916):574.
5. *Aboud KA.* Medical dramas – the pros and the cons. Dermatol Pract Concept. 2012;2(1):75-7.
6. *Hagey, Jason.* „Truth Begins In Lies“: The Paradoxes Of Western Society U: House M.D. Doktorska disertacija. Provo: Sveučilište Brigham Young; 2012.
7. *Bittner U, Armbrust S, Krause F.* „Doctor knows best“? – Eine Analyse der Arzt-Patient-Beziehung in der TV-Krankenhausserie Dr. House. Ethik Med. 2012;25(1):33-45.
8. *Lapostolle F, Montois S, Alhéritière A, De Stefano C, Le Toumelin P, Adnet F.* Dr House, TV, and reality. Am J Med. 2013; 126(2):171-3.
9. *Alahmari AA.* Professionalism, Ethics, and Realism of Television Medical Dramas as Perceived by Saudi Medical Students. J Med Educ Curric Dev. 2023;10:23821205231175037.
10. *Cambra-Badii I, Moyano E, Ortega I, Baños JE, Sentí M.* TV medical dramas: health sciences students' viewing habits and potential for teaching issues related to bioethics and professionalism. BMC Med Educ. 2021;21(1):509.
11. *Bradford Jones K.* What I've learned from watching „House, M.D.“ Physicians Practice 2015. Dostupno na: https://www.physicianspractice.com/view/what-ive-learned-watching-house-md. [Pristupljeno 1. listopada 2024.].
12. *Rapezzi C.* Da Sherlock Holmes al Dr House. Analogie fra pensiero medico e metodo investigativo [From Sherlock Holmes to Dr House. Analogies between medical thought and investigative method.]. Recenti Prog Med. 2022;113(12): 715-21.
13. *House, Guide to TV Show.* Connections Between House and Holmes. Dostupno na: http://www.housemd-guide.com/holmesian.php. [Pristupljeno 12. rujna 2024.].
14. *Strauman EC, Goodier BC.* The doctor(s) in house: an analysis of the evolution of the television doctor-hero. J Med Humanit. 2011;32(1):31-46.
15. *Wein S.* Is House, M.D., always right?. Palliat Support Care. 2009;7(1):1-2.
16. *Morrison SF.* In search of obscure diagnoses: House. Virtual Mentor. 2007;9(3):197-200.
17. *xxx.* Occamova britva. Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2013. – 2024. Dostupno na: https://www.enciklopedija.hr/clanak/occamova-britva. [Pristupljeno 5. listopada 2024.].
18. *Holtz A.* The Medical Science of House, M.D.: The Facts Behind the Addictive Medical Drama. 1. izd. New York City: Penguin Publishing Group, Inc; 2006.
19. *Reufsteck M, Stöckle J.* Mala kućna apoteka dr. Housea. 1. izd. Zagreb: Egmont doo; 2008, str. 18.
20. *Wicclair MR.* Medical paternalism in House M. D. Med Humanit. 2008;34(2):93-9.
21. *Stigall W.* The Hippocratic Oath. Linacre Q. 2022;89(3): 275-86.
22. *Brigić A, Hasanović M, Pajević I, Aljukić N, Hamidović J, Jakovljević M.* Principles of Hippocratic Medicine from the Perspective of Modern Medicine. Psychiatr Danub. 2021;33 (4):1210-7.
23. *Tabatabai S.* COVID-19 impact and virtual medical education. J Adv Med Educ Prof. 2020;8(3):140-3.
24. *Mechler K, Rausch J, Mountford WK, Ries M.* Disease awareness or subtle product placement? Orphan diseases featured in the television series „House, M.D.“ – a cross-sectional analysis. BMC Med Ethics. 2020;21(1):20.
25. *House MD – Joy to the World.* 2014. Dostupno na: https://www.youtube.com/watch?v=BNB1erb-u1c. [Pristupljeno 2. rujna 2024.].
26. *Barrows HS.* Neurological Eponyms. AMA Arch Neurol. 1960;3(1):91–7.
27. *The Free Dictionary [Internet].* „Beccaria sign“. Segen's Medical Dictionary, Farlex, Inc. 2011. Dostupno na: https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Beccaria+sign. [Pristupljeno 28. kolovoza 2024].
28. *Newman Dorland WA.* A Manual of Obstetrics. 1. izd. Philadelphia: W. B. Saunders; 1896, str. 93.
29. *Beccaria A.* I codici di medicina del periodo presalernitano: (secoli IX, X e XI). 2. izd. Rim: Edizioni di storia e letteratura; 1956.
30. *Meldolesi E, van Soest J, Dinapoli N, Dekker A, Damiani A, Gambacrota MA i sur.* Medicine is a science of uncertainty and an art of probability (Sir W. Osler). Radiother Oncol. 2015;114(1):132-4.

In memoriam | Obituaries



Prof. prim. dr. sc. Antun Bačić, dr. med.
[16. ožujka 1937. – 23. prosinca 2024.]

Dana 23. prosinca 2024. napustio nas je dragi kolega, erudit, učitelj i izniman čovjek, profesor dr. sc. Antun Bačić, ugledni splitski liječnik, stručnjak i znanstvenik, specijalist anesteziologije i intenzivnog liječenja.

Dr. Bačić rođen je 16. ožujka 1937. u Blatu na otoku Korčuli, gdje je pohađao osnovnu školu. Gimnaziju je završio u Splitu 1955., a potom je upisao Medicinski fakultet u Zagrebu, gdje je diplomirao 1961. godine. Po završetku studija radio je na rodnoj Korčuli kao liječnik opće prakse, a zatim u Stanici hitne medicinske pomoći u Splitu, odakle odlazi na specijalizaciju. Specijalizantski staž iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja obavljao je u Splitu, Ljubljani i Zagrebu, gdje je 1974. položio specijalistički ispit.

Prof. Bačić bio je čovjek iznimno bogate stručne biografije, inovator i širokih shvaćanja. Kontinuirano je otvarao vrata novim metodama u području anesteziologije i intenzivnog liječenja te srodnih struka. Cijeli svoj specijalistički radni vijek proveo je u Splitu, u splitskoj bolnici. U tek novoformiranom Odjelu za anesteziologiju i intenzivno liječenje splitske bolnice, u Jedinici intenzivnog liječenja, uvodi niz novih metoda za liječenje teško oboljelih ili ozlijeđenih pacijenata: postavljanje kavalnih katetera, primjenu strojnog disanja te primjenu parenteralne prehrane. Bio je jedan od pionira uvođenja enteralne prehrane kod bolesnika u ranom postoperacijskom tijeku. Uz to je dao značajan doprinos liječenju bolesnika u stanjima šoka. Iako mu je intenzivno liječenje bilo prvenstveni interes, nije zanemarivao ni anesteziologiju, gdje je bio među prvima u uvođenju regionalnih anestezioloških tehnika. U svom radu bio je izuzetno pedantan, uporan i pronicljiv – liječnik koji je uvijek davao maksimum i isto zahtijevao od svojih suradnika. Sudjelovao je u edukaciji brojnih generacija studenata, liječnika specijalista te u osposobljavanju srednjega medicinskog kadra za rad u, za njih, potpuno novom području intenzivnog liječenja. Godine 1979. izabran je za voditelja Odjela za anesteziologiju i intenzivno liječenje Kliničke bolnice Split. Svojim radom i upornošću dao je značajan doprinos razvoju eksplantacijske i transplantacijske kirurgije kao koordinator tima za eksplantaciju organa u KB Split.

Doktorsku disertaciju pod naslovom *Bakterijemije koje nastaju kod uporabe kavalnog katetera* obranio je 1982., a naslov primarijusa stekao je 1986. godine. Kao voditelj Odjela za anesteziologiju i intenzivno liječenje nastojao je rad organizirati na razini suvremenih stručnih i znanstvenih dostignuća, potičući uvođenje novih metoda, sustava i lijekova. Za docenta na Medicinskom fakultetu u Zagrebu izabran je 1989. godine. Razvojem Medicinskog fakulteta u Splitu stvara se nova Katedra za medicinu u izvanrednim uvjetima, na kojoj je izabran za pročelnika 1998., obnašajući tu dužnost do 2002. godine. U znanstveno-nastavno zvanje izvanrednog profesora na Medicinskom fakultetu u Splitu izabran je 1999. godine. Bio je mentor na nekoliko doktorskih disertacija i magistarskih radova. Urednik je i autor knjige *Anesteziologija, intenzivno liječenje i reanimatologija*, prvijenca na hrvatskom jeziku iz ovog medicinskog područja. Objavio je više od 100 stručnih i znanstvenih radova u domaćim i inozemnim časopisima te bio član uredništva časopisa *Anesthesiologia Iugoslavica* i *Hrvatskih medicinskih anala*. Aktivno je sudjelovao na međunarodnim i domaćim kongresima, simpozijima i sastancima, a organizirao je i održavao tečajeve trajne medicinske izobrazbe liječnika. Kao predavač i nastavnik na splitskom Studiju medicine, a kasnije i na Fakultetu, predavao je na poslijediplomskim studijima iz opće medicine te na stručnom poslijediplomskom studiju Anesteziologija, reanimatologija i intenzivno liječenje na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Bio je član brojnih domaćih i stranih stručnih društava te Akademije medicinskih znanosti Hrvatske. Govorio je da anesteziolog mora težiti novim saznanjima i napretku svoje struke, ali i biti otvoren za suradnju sa stručnjacima drugih područja. Svojom upornošću i organizacijskim sposobnostima bio je promicatelj poboljšanja statusa anesteziologa i očuvanja ugleda liječnika. Osobnim primjerom poticao je mlađe kolege na stručno usavršavanje i znanstveno napredovanje.

Četiri godine bio je predsjednik Podružnice HLZ-a u Splitu. Sudionik je Domovinskog rata od samog početka te nositelj Spomenice. Za svoj organizacijski, stručni i znanstveni rad dobio je brojna priznanja i zahvalnice, među kojima se ističe nagrada HLZ-a „Ladislav Rakovac“ te titula začasnog člana HLZ-a. U privatnom životu bio je svestran, čovjek široke naobrazbe, kulture i interesa, izuzetno postojana, ugodna i komunikativna osoba, čvrstih moralnih načela. Kolegama je uvijek bio spreman pomoći, djelom i savjetom.

Odlaskom prof. dr. sc. Antuna Bačića splitska i hrvatska medicina ostale su bez izuzetnog čovjeka, liječnika i znanstvenika.

Stoga profesoru Antunu Bačiću odajemo veliko priznanje i zahvalnost za sve što je učinio za splitsku i hrvatsku medicinu, posebno u području anesteziologije i intenzivnog liječenja.

Nenad Karanović, dr. med.
umirovljeni redoviti profesor Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu