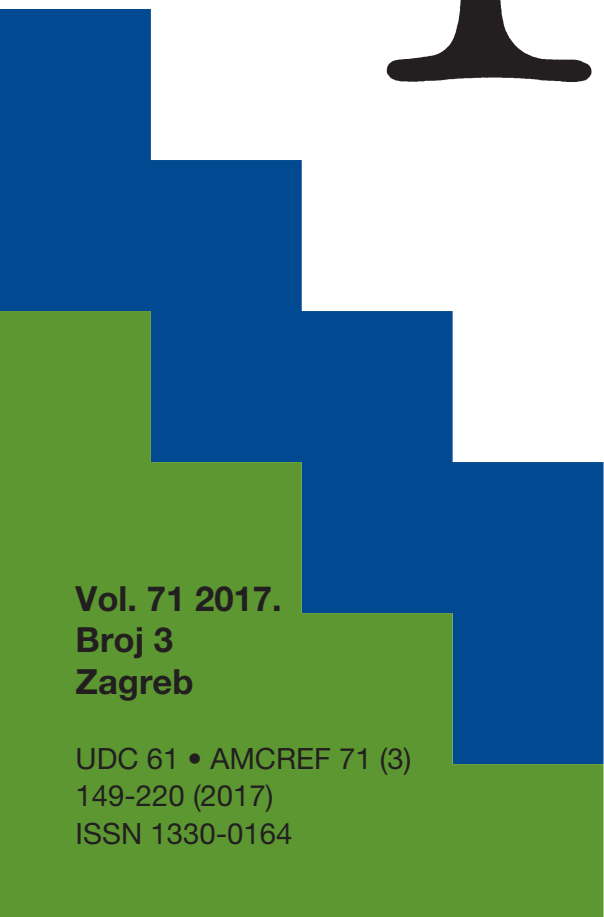




Acta

Medica

Croatica



Vol. 71 2017.
Broj 3
Zagreb

UDC 61 • AMCREF 71 (3)
149-220 (2017)
ISSN 1330-0164

ACTA MEDICA CROATICA

GLASILO AKADEMIJE MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE
Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

Urednik – Editor-in-Chief

PETAR KES

Pomoćnik urednika – Editorial Assistant

ILIJA KUZMAN

Tajnik – Secretary

NIKOLA JANKOVIĆ

Tehnička urednica – Technical Editor

DUNJA BERITIĆ-STAHULJAK

Urednički odbor – Section Editors

Iva Alajbeg, Marko Banić, Nikolina Bašić Jukić, Josip Čulig, Iva Dekaris, Marko Duvnjak, Josip Djelmiš, Alenka Gagro, Josipa Kern, Dragutin Košuta, Ratko Matijević, Sanjin Rački, Zvonko Rumboldt, Adriana Vince

Predsjednik Uredničkog savjeta – Chief Council

JASNA LIPOZENČIĆ

Počasna urednica – Honorary Editor

NASTJA KUČIŠEC TEPEŠ

Urednički savjet – Editorial Council

Mladen Belicza (Zagreb), Eugenija Cividini (Zagreb), Theodor Dürriegl (Zagreb), Davorin Djanić (Slavonski Brod), Vladimir Goldner (Zagreb), Željko Grabarević (Zagreb), Olga Jelić (Slavonski Brod), Tatjana Jeren (Zagreb), Vjekoslav Jerolimov (Zagreb), Anica Jušić (Zagreb), Eduard Klain (Zagreb), Vasilije Nikolić (Zagreb), M. William Novick (Memphis), Vlado Oberiter (Zagreb), Mladen Pavlović (Zagreb), Momir H. Polenaković (Skopje), Kristina Potočki (Zagreb), Senija Rašić (Sarajevo), Željko Reiner (Zagreb), Johannes Ring (München), Danijel Rukavina (Rijeka), Melita Valentić-Peruzović (Zagreb), John Wallwork (Cambridge), Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb), Željko Zupančić (Zagreb)

Lektor – Language Editor

Antonija Redovniković

Omotna stranica – Cover designed

Ivan Picelj

Adresa Uredništva – Address of the Editorial Board

ACTA MEDICA CROATICA

Akademija medicinskih znanosti Hrvatske

Praška 2/III, 10000 Zagreb, Hrvatska

Tel/fax: +385 1 46 40 589; E-mail: actamedicacroatica@amzh.hr Web: www.amzh.hr

Časopis se tiska četiri puta godišnje. Prigodno se mogu publicirati tematski brojevi i suplementi.

The Journal is published four times a year. Conveniently may be publish supplements.

Naručuje se neposredno od Uredništva. Godišnja pretplata u zemlji iznosi za ustanove 350 kn, za pojedince 150 kn, a uplaćuje se na račun IBAN: HR5423600001101481831 pri Zagrebačkoj banci.

Orders can be placed directly to our Editorial Office. The annual subscription outside Croatia is US \$150 to be paid to our bank account Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Privredna banka Zagreb d.d., Radnička cesta 50, 10000 Zagreb, Croatia, SWIFT PBZGHR2X IBAN: HR6323400091110089793 (for Acta Medica Croatica).

Tisak – Print:

Gradska tiskara Osijek d.d., 31000 Osijek, Croatia

Tiska se u 500 primjeraka - Printed in 500 copies

*Tiskanje časopisa potpomognuto je financijskim sredstvima Ministarstva znanosti i tehnologije RH.
The printing of the Journal is subsidized by the Ministry of Science and Technology of the Republic of Croatia*

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske

Acta Med Croatica • Vol. 71 Br. 3 • Str. 149-220 • Zagreb, rujan 2017.

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

Indexed/abstracted in:

Biosis Previews

Cancerlit

Embase/Excerpta Medica

Health Planning and Administration

Medline/Index Medicus

Toxline

EBSCO

SELF-REPORTED MEDICATION ADHERENCE CORRELATES WITH PHOSPHATE LEVELS, RESIDUAL DIURESIS AND NUTRITIONAL STATUS IN HEMODIALYSIS PATIENTS: AN INTERNATIONAL MULTICENTER STUDY

LEA KATALINIĆ¹, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ^{1,2,3}, HALIMA RESIĆ⁴, BOŽIDAR VUJIČIĆ^{1,5},
BORIS KUDUMIJA⁶, MARINA RATKOVIĆ⁷, LEMS JERIN⁶, VLADIMIR PRELEVIĆ⁷,
DANILO RADUNOVIĆ⁷, BRANIMIR KRTALIĆ², TAMARA KNEŽEVIĆ¹, MONIKA KOČMAN¹
and SANJIN RAČKI⁵

¹Zagreb University Hospital Centre, Zagreb, ²University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, ³Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, School of Medicine, Osijek, Croatia, ⁴Sarajevo University Hospital Centre, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, ⁵Rijeka University Hospital Centre, Rijeka, ⁶Avitum Dialysis Centre, Zagreb, Croatia, and ⁷Montenegro University Hospital Centre, Podgorica, Montenegro

Compliance is a major obstacle to achieving phosphorus control in the majority of patients with end-stage renal disease. We investigated self-reported medication adherence and its correlation with serum phosphate levels and nutritional status in hemodialysis patients. A total of 417 patients from Croatia, Montenegro and Bosnia and Herzegovina, mean age 63.82 (range, 21-92) years, were included in the study. There were 55.1% of male patients with the mean dialysis vintage of 68.67 (range, 3-456) months. A significant positive correlation was found between self-reported adherence and serum phosphorus (0.192), and negative correlation with hemoglobin, prealbumin, albumin, Kt/V and residual diuresis (-0.187, -0.227, -0.100, 0.192, and -0.106, respectively). On the other hand, the number of pills taken daily correlated significantly with residual diuresis, serum prealbumin, serum glucose, triglycerides, ferritin and ultrafiltration volume (0.241, 0.154, 0.158, 0.112, 0.201 and 0.125, respectively). In conclusion, self-reported medication adherence correlates with serum phosphate levels, residual diuresis and nutritional status in hemodialysis patients.

Key words: medication adherence, phosphate level, nutritional status, pill burden

Address for Correspondence: Lea Katalinić, MD
Department of Nephrology, Arterial Hypertension,
Dialysis and Transplantation
Zagreb University Hospital Centre
Kišpatićeva 12
HR-10 000 Zagreb, Croatia
E-mail: lea_katalinic@hotmail.com

INTRODUCTION

Hemodialysis patients have numerous limitations and require multiple drugs to correct abnormalities associated with chronic kidney disease (CKD). Accumulation of phosphorus is an important problem in this population, which affects morbidity and mortality (1). Lowering the phosphate load and maintaining serum phosphorus levels within the normal range are considered important therapeutic goals to improve clin-

ical outcomes in CKD patients. Treatment consists of diminishing intestinal phosphate absorption by a low phosphate diet and phosphate binders, however, their efficacy is often limited by poor adherence (2).

The aim of this multicenter, cross-sectional, observational study was to investigate correlation of self-reported medication adherence with serum phosphate levels and nutritional status in hemodialysis patients.

PATIENTS AND METHODS

Adult subjects receiving dialysis treatment for end-stage renal disease were recruited from three Croatian dialysis centers (Zagreb, 99 patients; Rijeka, 91 patients; and Avitum, 105 patients), one center from Bosnia and Herzegovina (Sarajevo, 73 patients), and one center from Montenegro (Podgorica, 49 patients). Subjects were eligible for participation if they were aged 18 years or older and currently prescribed phosphate binder medication therapy. Exclusion criterion was the existing diagnosis of psychosis or dementia. Demographic information was collected by subject interview, while pill burden was documented after review of medication containers and confirmed by subject interview. Comorbidity and laboratory results were abstracted from medical charts and records. Laboratory data were collected for the past three months, and the mean of all measured values over the three-month period was used for analysis. Malnutrition Inflammation Score (MIS) (3) was determined. The self-made modification of Morisky Medication Adherence Scale (MMAS) (4) was used to determine self-reported medication adherence. Each positive answer is scored one point. The scale range is 0-8, with 0 denoting most compliant and 8 least compliant. Surveys were administered to each subject during a face-to-face interview, before dialysis treatment.

The study was conducted according to ethical standards. Informed consent was obtained from all participants included in the study.

Statistical analysis was performed using Stata/SE 11.2 for Windows (StataCorp LP, USA). Differences between two groups were analyzed by Pearson χ^2 -test (or Fisher exact test if any expected cell frequency in contingency table was ≤ 5) for categorical variables, by Student's *t*-test for normally distributed continuous variables, and by Mann Whitney U test for non-normally distributed continuous variables, at the level of significance $p < 0.05$. Spearman rank order correlation was used to determine correlation between variables.

RESULTS

The multinational study included 417 prevalent hemodialysis patients. Characteristics of study subjects are presented in Table 1.

Table 1.
Characteristics of the study population

Parameter	Mean (range)
Age (yrs)	63.825 (21-92)
Dialysis vintage (months)	68.674 (3-456)
Body mass index (kg/m ²)	25.66 (16.6-70)
Hemoglobin (g/L)	107.86 (63-142)
Prealbumin (g/L)	0.411 (0.12-0.9)
Albumin (g/L)	38.25 (23.6-41)
Phosphorus (mmol/L)	1.65 (0.37-3.5)
iPTH (pmol/L)	41.42 (0.2-166)
Kt/V	1.31 (0.6-2.5)
Residual diuresis (L)	183.48 (0-4000)
MIS	6.78 (0-17)
No. of pills	7.72 (1-23)
Adherence score	6.33 (0-8)

Data are presented as mean with range and standard deviation; iPTH, intact parathyroid hormone; MIS, malnutrition-inflammation score

Sarajevo and Podgorica had a significantly higher, and Zagreb and Avitum significantly lower Morisky score, whereas Rijeka differed significantly from all other centers (Figure 1).

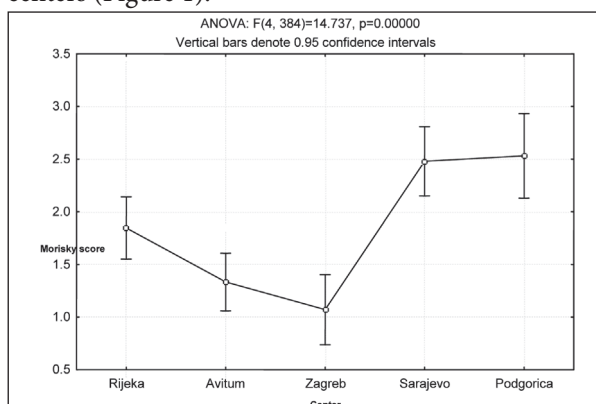


Fig. 1. Self-reported adherence score in different dialysis centers

These results were in contrast with the number of prescribed pills (Figure 2) and MIS (Figure 3).

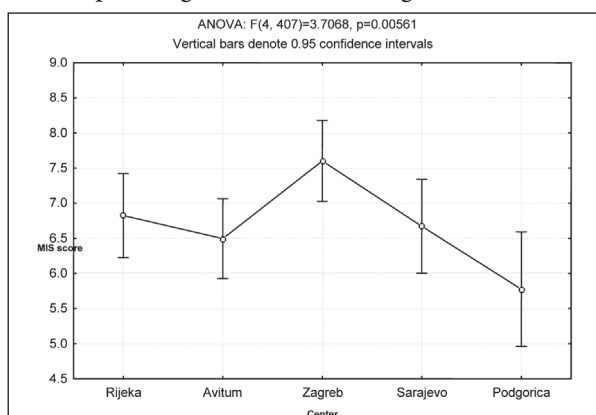


Fig. 2. Number of pills prescribed in different dialysis centers. Patients from Podgorica had a significantly lower number of pills prescribed per day compared to other centers.

Significant correlation was found between Morisky score and serum hemoglobin, prealbumin, albumin, phosphorus, Kt/V and residual diuresis. On the other hand, pill load (number of pills) correlated significantly with residual diuresis, serum prealbumin, serum glucose, triglycerides, ferritin, and ultrafiltration volume (Table 2).

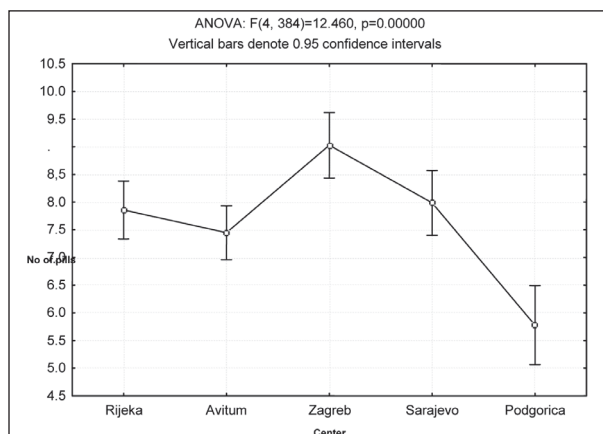


Fig. 1. Malnutrition Inflammation Score

Table 2.
Spearman rank order correlations

Variable	No. of pills	Morisky score
Correlation coefficient		
Age (yrs)	-0.071477	-0.091643
Dialysis vintage (months)	0.012715	-0.084853
BMI (kg/m ²)	0.046584	0.013244
UF volume (L)	0.125004#	-0.027500
Hemoglobin (g/L)	0.043909	-0.187647#
Ferritin (ug/L)	0.201665#	-0.063710
C-reactive protein (mg/L)	0.039986	-0.031973
Creatinine (umol/L)	-0.072086	0.075605
Glucose (mmol/L)	0.158771#	-0.061612
Bicarbonates (mmol/L)	-0.010552	0.004451
Prealbumin (g/L)	0.154281#	-0.227937#
Albumin (g/L)	0.048469	-0.100130#
Cholesterol (mmol/L)	0.020321	0.066326
Triglycerides (mmol/L)	0.112518#	0.053302
Magnesium (mmol/L)	-0.035197	0.097824
Calcium (mmol/L)	0.014945	0.017921
Phosphorus (mmol/L)	-0.058356	0.192388#
iPTH (pmol/L)	0.050372	0.074018
Kt/V	0.091101	-0.106728#
Residual diuresis (L)	0.241750#	-0.119067#
MIS	0.044434	-0.065495

#correlation significant at $p < 0.05$; BMI, body mass index; iPTH, intact parathyroid hormone; MIS, malnutrition-inflammation score

Patients with phosphate levels within the target range had a significantly lower Morisky score (better compliance) than patients with increased phosphate lev-

els (Figure 4). There was no difference either between patients with iPTH within the target range (less than 9-fold normal level) and patients with higher values, or between those with hemoglobin between 100 and 120 g/L and those with lower hemoglobin values.

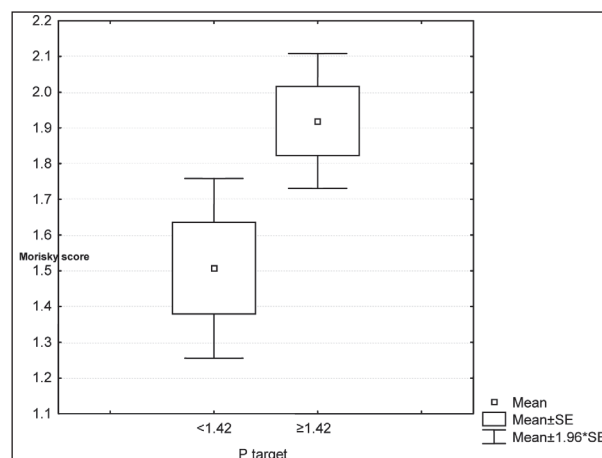


Fig. 4. Patients with serum phosphate levels within the target values had a significantly lower Morisky score compared to patients with higher phosphate levels.

DISCUSSION

Study results demonstrated significant relationship between the self-reported medication adherence and serum phosphate levels. Patients with lower adherence determined by the Morisky score had higher serum phosphate levels. According to our results, the number of daily ingested pills correlated significantly with residual diuresis, serum prealbumin, serum glucose, triglycerides, ferritin and ultrafiltration volume, but not with the self-reported medication adherence. Significant differences were recorded between dialysis centers from Croatia (Zagreb, Rijeka, and Avitum) and those from Bosnia and Herzegovina and Montenegro. The main reason for these differences may be the long-standing practice of individual patient education in Croatian dialysis centers, which starts at the predialysis stage and continues during dialysis treatment with emphasis on nutrition and use of phosphate binders based on phosphorus content in each meal. Thus, demographic parameters strongly influenced the results.

Maintenance of phosphorus control in dialysis patients is based on nutritional advice to balance phosphate content of the diet with the use of oral phosphate binders. The majority of binders were studied using the traditional breakfast, lunch and dinner meal model. However, the majority of dialysis patients eat either more small frequent meals and snacks, which may decrease the effectiveness of the binders, or only one or two meals *per day*. Adherence to phosphate binder

use as prescribed was estimated to be less than 50% (5,6). Individual approach is mandatory because patients differ significantly according to age, health literacy, cognitive function, and adherence. It is up to the dialysis medical team to keep patients interested with consistent and creative communication.

To the best of our knowledge, we demonstrated correlation between the parameters of nutritional status (prealbumin and albumin) with self-reported medication adherence for the first time. This may be an important finding revealing that excellent results may be achieved with a more liberal diet in patients compliant with the use of phosphate binders. These findings are in line with previous findings demonstrating the most favorable outcomes in patients with high protein intake and good phosphate control (7). Correlation of Morisky score with residual diuresis may be an additional important finding, showing that compliant patients may preserve residual renal function.

There were several limitations to this study. First, the cross-sectional study design made it difficult to determine temporal sequencing. Second, our sample size was small. Finally, we used a self-reported measure of phosphate binder adherence, which is subject to recall and information bias (although validated) (4).

In conclusion, self-reported medication adherence significantly correlated with serum phosphate levels, residual diuresis and nutritional status in dialysis patients. Significant differences existed among dialysis centers, with better results achieved in the centers with structured predialysis and dialysis education.

R E F E R E N C E S

1. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM *et al.* Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) Am J Kidney Dis 2008; 52:519-30.
2. Karamanidou C, Clatworthy J, Weinman J, Horne R. A systematic review of the prevalence and determinants of non-adherence to phosphate binding medication in patients with end-stage renal disease. BMC Nephrol 2008; 9: 2.
3. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Humphreys MH, Block G. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 1507-15.
4. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. J Clin Hypertens 2008; 10: 348-54.
5. Chater AM, Parham R, Rilely S, Hutchison AJ, Horne R. Profiling patient attitudes to phosphate binding medication: a route to personalising treatment and adherence support. Psychol Health. 2014; 29: 1407-20.
6. Shi Y, Zhao Y, Liu J, Hou Y, Zhao Y. Educational intervention for metabolic bone disease in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. J Ren Nutr 2014; 24: 371-84.
7. Shinaberger CS, Greenland S, Kopple JD *et al.* Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? Am J Clin Nutr 2008; 88: 1511-8

SAŽETAK

SAMOPROCijenjena SURADLJIVOST BOLESNIKA KORELIRA SA SERUMSKIM FOSFOROM, OSTATNOM DIUREZOM I STATUSOM UHRANJENOSTI BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI: MEĐUNARODNO, MULTICENTRIČNO ISTRAŽIVANJE

L. KATALINIĆ¹, N. BAŠIĆ-JUKIĆ^{1,2,3}, H. RESIĆ⁴, B. VUJIČIĆ^{1,5}, B. KUDUMIJA⁶, M. RATKOVIĆ⁷, L. JERIN⁶, V. PRELEVIĆ⁷, D. RADUNOVIĆ⁷, B. KRTALIĆ², T. KNEŽEVIĆ¹, M. KOCMAN¹ and SANJIN RAČKI⁵

¹Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, ²Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, ³Sveučilište u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, Hrvatska, ⁴Klinički bolnički centar Sarajevo, Sarajevo, BiH, ⁵Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska, ⁶Centar za dijalizu Avitum, Zagreb, Hrvatska i ⁷Klinički bolnički centar Crne Gore, Podgorica, Crna Gora

Suradljivost je glavna prepreka kontroli fosfora u većine bolesnika sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti. Istražili smo povezanost suradljivosti s uzimanjem lijekova, procijenjene od strane samih bolesnika, s koncentracijom fosfora u serumu i statusom uhranjenosti bolesnika na hemodijalizi. U istraživanje je uključeno 417 bolesnika iz Hrvatske, Crne Gore i Bosne i Hercegovine. Prosječna dob bila je 63,82 godine (raspon, 21-92), 55,1 % ih je bilo muškog spola, prosječno liječenih dijalizom 68,67 (raspon, 3-456) mjeseci. Nađena je statistički značajna pozitivna korelacija između suradljivosti i serumskog fosfora (0,192), a negativna s prealbuminom, albuminom, Kt/V i ostatnom diurezom (redom, -0,187, -0,227, -0,100, 0,192 i -0,106). S druge strane, broj dnevno unesenih tableta je statistički značajno korelirao s ostatnom diurezom, serumskim prealbuminom, glukozom, trigliceridima, feritinom i volumenom ultrafiltracije (redom, 0,241, 0,154, 0,158, 0,112, 0,201 i 0,125). Zaključno, samoprocijenjena suradljivost bolesnika korelira sa serumskim fosforom, ostatnom diurezom i statusom uhranjenosti bolesnika na hemodijalizi.

Ključne riječi: suradljivost, fosfor, status uhranjenosti, količina lijekova

IMPROVEMENT IN THE MANAGEMENT OF RARE DISEASES IN CROATIA BASED ON THE PROTOCOL FOR HEREDITARY ANGIOEDEMA

LJERKA KARADŽA-LAPIĆ, MATIJA RIJAVEC¹, KRISTINA KRALIK², ANA ĐANIĆ
HADŽIBEGOVIĆ³, SANJA DELIN⁴, INGRID PRKAČIN⁵, JOSIPA JOVIĆ ZLATOVIĆ⁶,
MITJA KOŠNIK¹, MARIJA ODAK and DRAŠKO CIKOJEVIĆ⁷

Šibenik General Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Šibenik, Croatia, ¹University Department of Respiratory and Allergic Diseases, Golnik, Slovenia, ²Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, School of Medicine, Osijek, Croatia, ³Zagreb University Hospital Center, Clinical Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, School of Medicine, Osijek, Croatia, ⁴Zadar General Hospital, Department of Pediatrics, Zadar, ⁵Merkur University Hospital, Clinical Department of Internal Medicine, School of Medicine, Zagreb, ⁶Šibenik General Hospital, Department of Internal Medicine, Šibenik and ⁷Split University Hospital Center, Clinical Department of Otorhinolaryngology, Split, Croatia

Rare diseases affect up to 6%-8% of the population and pose a challenge to healthcare professionals and healthcare system. Hereditary angioedema is a rare life-threatening, debilitating disease characterized by recurrent edema attacks. It is essential to establish the diagnosis as quickly as possible. The Healthcare Network was created in order to prevent mistreatment of hereditary angioedema. This study evaluated the usefulness of the Hospital Information System and the Healthcare Network in urgent management of hereditary angioedema. The Instructions for Hereditary Angioedema that contain information on the diagnosis, instructions for treatment, preventive measures prior to a dental procedure, endoscopy or surgery under general anesthesia, available regimens and storage location in the Hospital, specialist's telephone number in emergency, and name of the family member to be contacted, were implemented in the Hospital Information System, Šibenik General Hospital as a protocol for urgent management. Data on the treatment before and after implementation of the Instructions for Hereditary Angioedema were compared. Comparing medical decisions before and after implementing the Instructions for Hereditary Angioedema in the Hospital Information System revealed that following implementation of the Instructions, correct therapy was administered more often ($p=0.006$, Fisher exact test) and short-term prophylaxis applied more often before medical procedures ($p=0.011$, Fisher exact test). Healthcare Network raised the physician awareness of this disabling and potentially fatal disease, led to accurate diagnosis and timely treatment, enabled short hospital stay, prompt recovery, and reduced absenteeism from work due to hereditary angioedema. With specific modifications, it could also be extrapolated to other rare diseases.

Key words: hereditary angioedema, emergency, management instructions, burden of illness

Address for Correspondence: Ljerka Karadža-Lapić, MD
Šibenik General Hospital
Stjepana Radića 84
HR-22000 Šibenik, Croatia
Tel +38522641360
E-mail: ljerka.karadzalapic@gmail.com

INTRODUCTION

Accurate diagnosis and timely treatment of 5000-8000 known rare diseases that affect up to 6%-8% of the population is a challenge to healthcare professionals and system. Around 80% of these diseases are of genetic origin, occur in childhood and persist for life,

posing considerable burden upon the individuals and their families (1). Hereditary angioedema (HAE) is a rare, life-threatening, debilitating disease characterized by variable clinical presentation of recurrent edema attacks that can affect different body regions (2). Attacks are usually triggered by infections, trauma or stress, by medications such as oral contraceptives with

estrogen or angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, or by procedures such as endoscopies and general anesthesia with intubation (3). HAE can present as robust abdominal pain leading to unnecessary diagnostic (computed tomography scans, laboratory tests) and/or exploratory procedures, such as surgery. Skin and face swelling may be disfiguring or disabling. However, life-threatening upper airway obstruction is the most troublesome symptom of HAE, especially in children with small airway diameter. It can cause death by asphyxiation, even at the first presenting attack (1-3). HAE is an autosomal dominant disease caused by mutations in the C1-INH gene, *SERPING1* (4). Low levels of the C1 inhibitor occur in type I C1-INH-HAE, whereas normal levels of ineffective C1 inhibitor cause type II C1-INH-HAE (5-10). The type of HAE in patients with positive family history and normal C1 inhibitor level and function (nlC1-INH-HAE) occurs in a group of patients with a mutation in the coagulation factor XII gene (FXII-HAE), or the cause of HAE remains unknown (U-HAE) (4).

In Croatia, HAE often remains undiagnosed, which leads to inappropriate treatment, mostly with corticosteroids and antihistamines that are not effective in HAE (11,12). In the emergency department (ED) or during triggering procedures, it is essential to establish the diagnosis as quickly as possible, so that the specific therapy for HAE can be administered to resolve edema (13).

This was the first study analyzing the awareness of HAE among patients and physicians in Croatia. In addition, usefulness of the Hospital Information System and Healthcare Network in the emergency management of HAE was evaluated.

PATIENTS AND METHODS

The largest number of clinically well-defined HAE patients were found in the catchment population of the only hospital in the Šibenik-Knin County, Croatia. Fifteen patients from two families were diagnosed with Type I C1-INH-HAE. In 12 of them, the diagnosis was substantiated with at least one major clinical presentation (laryngeal edema, abdominal pain, subcutaneous angioedema) and one laboratory criterion (C1 inhibitor level). In three asymptomatic patients aged 5, 14 and 20 years, decreased levels of C1 inhibitor were found. All of them share the same mutation in *SERPING1* (14). To evaluate the awareness of the C1-INH-HAE diagnosis among patients and physicians, history data were collected from electronic medical records available in the Hospital Information System (HIS) from 2012 to 2014, before creating the Healthcare Net-

work (HN) and during a 22-month period after creating the HN. Also, subsequent treatment introduced by physicians was observed. This study was conducted in accordance with the amended Declaration of Helsinki. The study and the creation of the HN were approved by the Hospital Ethics Committee and all participants or minors' relatives gave their informed written consent.

Data collection-Hospital Information System

In 2009, the Šibenik General Hospital, among the first in Croatia, implemented the HIS (IN2, Zagreb, Croatia). HIS supports all aspects of hospital business: medical (medical documentation management), economic (invoicing), and business (hospital business monitoring through reports). The following information systems are directly connected to the HIS: Business Information System (material and financial accounting), Laboratory Information System (laboratory test acceptance and validation), and Radiology Information System (radiological images acceptance). In December of 2014, Instructions for HAE were implemented in a new, improved version of the HIS. The name of each C1-INH-HAE patient was marked with a red exclamation mark on the screen at the moment of signing up at any work site in the Hospital, thus notifying the physician about the patient's condition. The Instructions contain information on the C1-INH-HAE diagnosis, instructions for treatment, preventive measures prior to a dental procedure, endoscopy or surgery under general anesthesia, available regimens and storage location in the Hospital, emergency specialist's telephone number, and the name of the family member to be contacted. There is also a warning for the physician not to prescribe ACE inhibitors or oral contraceptives, as well as a notice of any comorbidities such as drug allergy.

To evaluate the awareness of the C1-INH-HAE diagnosis among patients and healthcare professionals, information given by the patient about the C1-INH-HAE diagnosis and subsequent treatment by physicians were observed and analyzed in the HIS Archive. Data about treatment in the 2012-2014 period were compared to data collected during the 22-month period after implementation of Instructions for HAE (test version in December 2014, permanent version in January 2015).

Healthcare network

The Healthcare Network was created in order to prevent mistreatment of HAE. Patients were educated about the nature of their condition and given an identification card with an individual plan of C1-INH-HAE treatment. To prevent adverse events, a letter

containing information and instructions about children with C1-INH-HAE was sent to schools and kindergartens. E-mail communication between patients and HAE specialist continues on an ongoing basis. The Instructions for HAE were implemented in the Hospital Information System (HIS), Šibenik General Hospital. The benefit of Healthcare Network was evaluated by analyzing data in the HIS, finding data on already established C1-INH-HAE diagnosis and treatment of HAE attacks.

Statistical analysis

Data were processed by use of the SPSS version 20 software. Statistical analysis of data was performed using descriptive statistics. Variables were tested by Fisher exact test. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Followed by available electronic medical records in the HIS (before implementing the Instructions for HAE in the HIS) from 2012 to 2014, three of 15 (20%) C1-INH-HAE patients visited the Šibenik General Hospital Emergency Department (ED) for a total of 12 HAE attacks. The main symptom for emergency treatment was abdominal and laryngeal swelling followed by facial and skin edema. According to the HIS, only one C1-INH-HAE patient who visited ED for HAE attack gave information about the illness, although the C1-INH-HAE diagnosis had already been established in all of them. The C1-INH-HAE diagnosis was never reported during abdominal edema attack. Short-term prophylaxis was not applied on 2 occasions: before giving birth and gastroscopy, triggering an abdominal edema attack. All patients except for one patient having reported diagnosis on two occasions were treated with corticosteroids and antihistamines during laryngeal edema attacks. Abdominal attacks were treated with antibiotics, analgesics, or symptomatic therapeutics. One urgent tracheotomy was performed during laryngeal edema attack. During regular visits to physicians for chronic disease follow-up (hypertension, diabetes) before creating HN, only 4/15 (20.6%) patients informed about the C1-INH-HAE diagnosis. One patient experienced several massive laryngeal edema attacks during ACE inhibitor therapy for hypertension, once ending in urgent tracheostomy. Recognized as acute abdomen, one patient was almost subjected to laparotomy during an abdominal edema attack before the edema spontaneously resolved. Until 2015, esophagogastroduodenoscopy was performed three times on the same patient without short-term prophylaxis. During pregnancy, one female patient experienced ab-

dominal edema attacks 3 times. Treatment was always symptomatic with no evidence of C1-INH-HAE diagnosis noticed by her obstetrician. Joint swelling was treated in one patient as polyarthralgia with a recommendation of immunology testing for rheumatoid arthritis. One patient experienced massive facial edema attack after a dental-oral procedure. Although she had the physician's letter proving the C1-INH-HAE diagnosis and the drug given by her physician to be applied in case of a life-threatening swelling, the drug was not administered.

Followed by available electronic medical records in the HIS (after implementation of the Instructions for HAE), from January 2015 until October 2016, 11/15 (73%) C1-INH-HAE patients visited a physician in the Šibenik General Hospital. Six patients were examined for chronic disease follow-up (diabetes, hypertension) or acute diseases such as stenocardia or obstructive bronchitis, but four of them reported the C1-INH-HAE diagnosis on 16/29 (55%) occasions. Five patients visited the ED on seven occasions because of a C1-INH-HAE attack, all of them reported the C1-INH-HAE diagnosis, and appropriate therapy was applied for 6/7 (85%) attacks. Despite medical history, notice to the physician in the HIS and Instructions for HAE, abdominal edema attack was misdiagnosed as acute gastroenterocolitis and treated erroneously. Short-term prophylaxis before dental-oral procedures, endoscopies or general anesthesia were undertaken 12 times in 12 procedures.

According to the Instructions for HAE implemented in the HIS, an anesthesiologist suggested attenuated androgen danazol to a patient for 5 days before an operation in spinal anesthesia, and on-demand therapy (icatibant) was prepared in case of necessity. Although education through Healthcare Network was obtained, one patient reported the HAE diagnosis at 4/6 visits to a pediatrician for asthma exacerbation. Due to tagging in the HIS, management was accurate on all occasions. Due to physical exertion, one patient experienced an abdominal and skin (hand) edema attack at work. Within an hour, on-demand therapy was applied and the patient got back to work.

Comparing medical decisions before and after implementing HAE instructions through the HIS, correct therapy was given more often ($p = 0.006$, Fisher exact test) and prophylaxis was applied more often before medical procedures ($p = 0.011$, Fisher exact test). HAE diagnosis was not more often reported by patient to a physician ($p = 0.045$, Fisher exact test) (Table 1).

Table 1

Differences between hospital visits, reported hereditary angioedema diagnosis and applied therapy in two observed period: before (2012-2014y) and after (2015-2016y) implementation of HIS

HIS	No (%) of occasions in HN			p*
	2012 – 2014.y	2015 -2016.y	Total	
No of visits				
HAE attack	12/36 (33%)	7/29 (24%)	19/45 (42%)	0.584
Other	24/36 (67%)	22/29 (76%)	26/45 (58%)	
Reported HAE diagnosis				
Yes	14/36 (39%)	16/29 (55%)	19/45 (42%)	0.219
No	22/36 (61%)	13/29 (45%)	26/45 (58%)	
Preventive therapy applied				
Yes	0	12/12 (100%)	12/14 (85.8%)	0.011
No	2/2 (100%)	0	2/14 (14.2%)	
Emergency therapy				
Appropriate	2/12 (16.6%)	6/7 (85.8%)	8/19 (42%)	0.006
Inappropriate	10/12 (83.4%)	1/7 (14.2%)	11/19 (58%)	

Values are number of patients.

* Fisher's Exact test. Y-years.

HAE - hereditary angioedema

HIS - Hospital Information System

HN - Healthcare Network

DISCUSSION

Rare conditions typically remain undiagnosed or misdiagnosed, require new approaches and program, as proposed by Baynam *et al.* (15). In an Australian study, approximately 30% of patients saw more than six physicians before receiving correct diagnosis and 46% had received at least one incorrect diagnosis (16). HAE morbidity and mortality remain considerable despite the availability of diagnostic tests and specific treatments, representing a notable socioeconomic burden. HIS analysis also revealed social (unemployment, isolation) and emotional (avoiding partnership or parenthood, trepidation for affected children) burden, difficulties in education, and premature retirement of HAE patients, pointing to the need of structural changes in the healthcare system. As Otani *et al.* suggest, HAE management in emergency departments can be improved with a focus on recognition of HAE attacks and administration of effective therapies (17). Protocol for HAE is designed to test whether the Instructions for HAE implemented in the HIS are more effective than the usual practice (history findings, laboratory tests, clinical examination) in the urgent management of patients with HAE. To the best of our knowledge, a similar IT model for urgent diagnosis of rare diseases such as HAE has not yet been established.

A group of French authors organized the SOS-HAE call center for HAE to address the handling of HAE attacks experienced at home (18). Due to the large number of C1-INH-HAE patients in the Šibenik General Hospital (the minimal prevalence in the Šibenik-Knin County with approximately 100,000 inhabitants is estimated to be 1 *per* 7500) including tourists, and the high frequency of laryngeal edema attacks, improving the management of HAE patients is needed. HAE is often misdiagnosed, which leads to inappropriate pharmacological therapies, thus potentially exposing the patients with laryngeal attacks to the risk of asphyxiation (14-19). The low rate of HAE diagnosis reported by patients with already established C1-INH-HAE in this study indicated the lack of awareness of HAE as a serious disease among HAE patients. Education through the Healthcare Network has insufficiently raised the awareness of HAE among patients, thus making the implementation of the Instructions for HAE in the HIS even more important. Before tagging in the HIS, all involved HAE patients except for one were treated with glucocorticoids and antihistamines for laryngeal edema, which are ineffective in HAE (21). In Croatia, specific therapeutics such as plasma-derived C1-INH, recombinant C1-INH and a bradykinin receptor B2 antagonist icatibant have recently been available for the treatment of acute HAE attacks and for short-term prophylaxis (plasma-derived C1-INH) before triggering procedures. Instructions for HAE implemented in the HIS have improved management during angioedema attacks, especially abdominal and laryngeal, raised the physician awareness of this disabling and potentially fatal disease, led to accurate diagnoses and timely treatment, enabled short hospital stay, prompt recovery, and reduced work and school absenteeism for HAE patients, thus highly improving their quality of life. These encouraging findings prompted a group of experts for HAE management in Croatia to recommend implementation of this model in the information systems of other hospitals (11). Studies analyzing the economic costs associated with acute attacks and long-term management of HAE estimated the total annual *per* patient cost at \$42,000 for the average HAE patient (21). Further investigations should be conducted to analyze the implications of the Instructions for HAE implemented in hospital information systems compared to education costs for healthcare professionals in terms of socioeconomic costs for both healthcare services and patients.

CONCLUSIONS

The need for high level of knowledge and appreciation of rare diseases among patients and physicians has been noted. The Healthcare Network and the HIS have

improved the management of HAE and prevented adverse events. With specific modifications, it could easily be implemented for other rare diseases, since they all share the same challenge.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to all patients and their family members who participated in the study, to laboratory workers, and ENT and IT Departments of the Šibenik General Hospital.

REFERENCES

1. Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. *Arch Intern Med* 2001; 161(5): 714-8. Epub 2001/03/20.
2. Bork K, Barnstedt SE. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc* 2003; 134(8): 1088-94. Epub 2003/09/06.
3. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med* 2003; 163(10): 1229-35. Epub 2003/05/28.
4. Kalmar L, Hegedus T, Farkas H, Nagy M, Tordai A. HAEdb: a novel interactive, locus-specific mutation database for the C1 inhibitor gene. *Hum Mutat* 2005; 25(1): 1-5. Epub 2004/12/08.
5. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2008; 359(10):1027-36. Epub 2008/09/05.
6. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(3 Suppl): S51-131. Epub 2004/09/10.
7. Bowen T, Cicardi M, Farkas H *et al.* 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6(1): 24. Epub 2010/07/30.
8. Zuraw BL, Christiansen SC. Pathophysiology of hereditary angioedema. *Am J Rhinol Allergy* 2011; 25(6): 373-8. Epub 2011/12/22.
9. Frazer-Abel A, Giclas PC. Update on laboratory tests for the diagnosis and differentiation of hereditary angioedema and acquired angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32 Suppl 1: S17-21. Epub 2012/01/04.
10. Yamamoto T, Horiuchi T, Miyahara H *et al.* Hereditary angioedema in Japan: genetic analysis of 13 unrelated cases. *Am J Med Sci* 2012; 343(3): 210-4. Epub 2011/09/22.
11. Markovic AS, Rozmanic V, Anic B *et al.* [Guidelines for the diagnosis and treatment of hereditary angioedema]. *Lijec Vjesn* 2014; 136 (5-6): 117-29. Epub 2014/08/27. Smjernice za dijagnostiku i liječenje hereditarnog angioedema.
12. Craig T, Pursun EA, Bork K *et al.* [WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema]. *Arerugi* 2015; 64(9): 1215-41. Epub 2015/12/15.
13. Jaiganesh T, Wiese M, Hollingsworth J *et al.* Acute angioedema: recognition and management in the emergency department. *Eur J Emerg Med* 2013; 20(1): 10-7. Epub 2012/09/15.
14. Karadza-Lapic L, Korosec P, Silar M *et al.* Frequent life-threatening laryngeal attacks in two Croatian families with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency harbouring a novel frameshift mutation in SERPING1. *Ann Med* 2016; 1-7. Epub 2016/05/18.
15. Baynam G, Broley S, Bauskis A *et al.* Initiating an undiagnosed diseases program in the Western Australian public health system. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1): 83. Epub 2017/05/05.
16. Molster C, Urwin D, Di Pietro L *et al.* Survey of health-care experiences of Australian adults living with rare diseases. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11: 30. Epub 2016/03/26.
17. Otani IM, Christiansen SC, Busse P *et al.* Emergency Department Management of Hereditary Angioedema Attacks: Patient Perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016. Epub 2016/09/26.
18. Javaud N, Fain O, Durand-Zaleski I *et al.* Dedicated call center (SOS-HAE) for hereditary angioedema attacks: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2016; 17(1): 225. Epub 2016/05/04.
19. Zanichelli A, Magerl M, Longhurst H, Fabien V, Maurer M. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: delay in diagnosis in Europe. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013; 9(1):29. Epub 2013/08/14.
20. Papamantinos M, Matiakis A, Tsirevelou P, Kolokotronis A, Skoulakis H. Hereditary angioedema: three cases report, members of the same family. *J Oral Maxillofac Res* 2010; 1(1):e9. Epub 2010/01/01.
21. Wilson DA, Bork K, Shea EP, Rentz AM, Blaustein MB, Pullman WE. Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104(4): 314-20. Epub 2010/04/23.

SAŽETAK

POBOLJŠANJE ZBRINJAVANJA BOLESNIKA S RIJETKIM BOLESTIMA U HRVATSKOJ - TEMELJENO NA PROTOKOLU ZA HEREDITARNI ANGIOEDEM

LJ. KARADŽA-LAPIĆ^{1(*)}, M. RIJAVEC², K. KRALIK³, A. ĐANIĆ HADŽIBEGOVIĆ⁴, S. DELIN⁵, I. PRKAČIN⁶, J. JOVIĆ ZLATOVIĆ⁷, M. KOŠNIK², M. ODAK¹ i D. CIKOJEVIĆ⁸

Opća bolnica Šibenik, Odjel otorinolaringologije, Šibenik, Hrvatska, ¹Univerzitetna klinika za respiratorne i alergijske bolesti Golnik, Golnik Slovenija, ²Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek, Osijek, Hrvatska, ³Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek, Osijek, Hrvatska, ⁴Opća bolnica Zadar, Klinika za pedijatriju, Zadar, ⁵Klinička bolnica Merkur, Klinika za unutarnje bolesti, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, ⁶Opća bolnica Šibenik, Klinika za unutarnje bolesti, Šibenik, ⁷KBC Split, Klinika za otorinolaringologiju, Split, Hrvatska

Rijetke bolesti su izazov zdravstvenim stručnjacima i sustavima. Smatra se da 6-8 % populacije boluje od rijetkih bolesti. Nasljedni angioedem (HAE) jedna je od rijetkih bolesti, karakterizirana ponavljajućim napadima otekline (edema) različitih dijelova tijela te se vrlo često ne dijagnosticira pravodobno, a težina ponavljajućih napadaja se pogoršava i za život je opasno stanje. Bitno je posumnjati na rijetku bolest i postaviti dijagnozu što je brže moguće. Ova je probna studija procijenila korisnost implementacije podataka o bolesnicima s HAE u Bolnički informacijski sustav (BIS) Opće bolnice Šibensko-kninske županije kao i primjenu protokola za hitno zbrinjavanje i formiranje mreže zdravstvene zaštite (MZZ). Upute u BIS-u za HAE sadrže podatke o dijagnozi HAE-a, upute za liječenje, preventivne mjere prije stomatološkog, endoskopskog ili kirurškog postupka (pod lokalnom/općom anestezijom); popis raspoloživih lijekova u hitnoći i mjesto njihove pohrane u bolnici; telefonski broj specijalista u hitnoći te ime člana obitelji (kontakt osoba). Podatci o liječenju prije primjene uputa za HAE uspoređeni su s podacima prikupljenima u razdoblju nakon provedbe implementacije novog sustava. Uspoređujući medicinske odluke prije i nakon implementacije uputa za HAE u BIS-u, pravilna je terapija bila češće primijenjena ($p = 0,006$, Fisherov test), kao i kratkotrajna profilaksa prije medicinskih postupaka ($p = 0,011$, Fisherov test). Uspostava MZZ pospješuje informiranost medicinskog osoblja, pravilan odabir liječenja i zbrinjavanje bolesnika s HAE. Omogućuje brži oporavak, kraći boravak u bolnici i smanjenje radne odsutnosti bolesnika s HAE. Temeljem ove studije otvara se mogućnost primjene MZZ i za druge rijetke bolesti.

Ključne riječi: nasljedni angioedem, hitna pomoć, implementacija uputa

UČINKOVITOST PSEUDOIZOKROMATSKIH TABLICA PO ISHIHARI KAO METODI ISPITIVANJA KOLORNOG VIDA U DJECE S POSEBNIM POTREBAMA: PRESJEČNA STUDIJA

VELJKO ROGOŠIĆ, MLADEN LEŠIN, KAJO BUĆAN, JELENA MARINOVIĆ¹,
LUCIJA VANJAKA ROGOŠIĆ² i MARINA TITLIĆ³

Klinički bolnički centar Split, Klinika za očne bolesti, ¹Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije, Split, ²Dermatovenerološka ordinacija dr. Vanjaka Rogošić, Split, Hrvatska i ⁴Klinički bolnički centar Split, Klinika za neurologiju, Split, Hrvatska

Cilj istraživanja bio je testiranje dviju skupina djece s pseudoizokromatskim tablicama po Ishihari, te utvrditi razliku u obliku težine interpretacije, tj. vremena čitanja tablica u djece s posebnim potrebama i zdrave djece. U istraživanje bilo je uključeno 56 ispitanika koji su bili podijeljeni u 2 skupine od 28 ispitanika. U kontrolnoj skupini bilo je 14 dječaka i 14 djevojčica, dok je u eksperimentalnoj skupini bilo 16 dječaka i 12 djevojčica. Ustroj istraživanja je presječno istraživanje, a mjesto istraživanja Osnovna škola „Spinut“ i Centar za odgoj i obrazovanje „Slava Raškaj“ u Splitu. Glavna mjera ishoda je vrijeme potrebno za čitanje, tj. interpretaciju pseudoizokromatskih tablica po Ishihari u obje ispitivane skupine. Od svih ploča Ishihara tablice, najviše se griješilo na pločama broj 7 i 13. Nije dokazana statistički značajna razlika u broju pogrešaka na ploči broj 7 između zdrave djece i djece s posebnim potrebama ($\chi^2 = 0,084$; $P = 0,771$). Također nije dokazana statistički značajna razlika u broju pogrešaka na ploči broj 13 između zdrave djece i djece s posebnim potrebama ($\chi^2 = 0$; $P = 1$). Razlika medijana brzine vremena čitanja Ishihara tablica između skupine zdrave djece i djece s posebnim potrebama iznosila je najviše 5 sekundi, a najmanje 1 sekundu. Sve su razlike medijana brzine čitanja (vremena) ploča Ishihara tablica statistički značajne ($P < 0,001$). Nije bilo statistički značajnih razlika u broju pogrešaka na tablicama između ispitivanih skupina. Djeca s posebnim potrebama trebaju statistički značajno više vremena za čitanje svih ploča Ishihara tablica tako da s njima treba raditi s više strpljenja i biti vođen načelom individualnog pristupa izvan zadanog vremena. Zaključujemo da su pseudoizokromatske tablice po Ishihari dobra mogućnost izbora kao metoda provjere, tj. testiranja (*screening*) kolornog vida u djece s posebnim potrebama.

Ključne riječi: kolorni vid, djeca s posebnim potrebama, osnovna škola, Ishihara tablice

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Veljko Rogošić, prim., dr. med.
Klinički bolnički centar Split
Klinika za očne bolesti
Spinčićeva 1
21 000 Split, Hrvatska
Tel: +385 21 556 402; faks: +385 21 556 407
Mob: +385 91 200 54 30
E-pošta: veljko.rogosic@st.t-com.hr

UVOD

Ispitivanje kolornog vida je vrlo važno i potrebno kako bi se prevenirali problemi djece i mladih osoba kod izbora škola i zanimanja, jer za osobe s poremećenim kolornim vidom postoje zakonski određena ograničenja gdje se traži uredan kolorni vid (1-5). Bitno je također početi što ranije s kolornim ispitivanjima još u predškolsko doba, jer mnoge dječje knjige i igre koriste upravo boje prilikom učenja i stjecanja raznih znanja i vještina, tako da djeca s kolornim poremećajima mogu imati problema s učenjem i poteškoće u

druženju s vršnjacima, posebno djeca s posebnim potrebama (6-10).

Iako pseudoizokromatske tablice (PICT) po Ishihari imaju najširu primjenu u ispitivanju kolornih poremećaja, a klinička testiranja pokazuju da su jednostavne za upotrebu i vrlo pouzdane, 94 % kod četverogodišnjaka i 90 % kod trogodišnjaka, njihova upotreba u djece s posebnim potrebama još uvijek nije dovoljno ispitana te postoji nedovoljan broj studija o tome koji je test (metoda) najbolja za upotrebu kod te populacije (11-14).

Cilj ovog istraživanja je uvidjeti moguću razliku testiranja dviju skupina djece s pseudoizokromatskim tablicama po Ishihari, te interpretirati potrebno vrijeme, tj. razliku brzine čitanja tablica u djece s posebnim potrebama i u zdrave djece. Specifični cilj, tj. mogućnosti određivanje prevalencije kolornih poremećaja u djece s posebnim potrebama u Splitu nije obuhvaćen ovim ispitivanjem.

U okvirima Republike Hrvatske kolornim vidom svakodnevno se bavi tek nekolicina stručnjaka, oftalmologa, a kad područje zanimanja postanu djeca s posebnim potrebama taj broj se još znatnije smanji (15-17). U svijetu postoji mali broj objavljenih radova o kvaliteti ispitivanja kolornog vida u djece s posebnim potrebama, pogotovo onih koji se odnose na testiranje s pseudoizokromatskim tablicama po Ishihari, metodi, koja je ujedno i najčešće upotrebljavana i izvan oftalmološke struke.

Pod pojmom kolornog testiranja smatra se upotreba kolornih pribora, tj. testiranje osnovnih boja (ime-novanje), upotreba različitih tipova pseudoizokromatskih tablica (Stillingu, Polak, Rapkin, Bostrem, Bostrem-Kugelberg, Valhagen, Hardy-Rand-Rittler (HRRAO), Toko Medical College -TMC), panel testova i anomaloskopa. Ishihara tablice su najčešće upotrebljavani alat za kolorno testiranje (*screening*) pogotovo kod rada s djecom i mladima pa je zato dobro promatrati faktor vremena čitanja, tj. interpretacije tih tablica kako se ne bi polučili krivi zaključci pogotovo kod crveno-zelenih diskromatopsija kojih je ujedno i najviše.

METODE RADA

Ispitanici

U ovo presječno istraživanje bilo je uključeno 56 ispitanika koji su bili podijeljeni u 2 skupine od 28 ispitanika. Kontrolnu skupinu su činila djeca od prvog do četvrtog razreda O. Š. „Spinut“ iz Splita, a eksperimentalnu skupinu djeca koja pohađaju prva četiri razreda Centra za odgoj i obrazovanje „Slava Raškaj“ u Splitu. Glavni su ulazni podatci dob (7-15 godina) i spol (djevojčice i dječaci). U kontrolnoj skupini (KS) bilo je 14 dječaka i 14 djevojčica, dok je u eksperimentalnoj skupini (ES) bilo 16 dječaka i 12 djevojčica. Unutar razreda djeca koja su uključena u studiju su izabrana nasumičnim odabirom. Svi su ispitanici mlađi od 18 godina zbog čega je za svako dijete potpisana suglasnost o sudjelovanju od roditelja i ravnatelja škola. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Splitu.

Glavni je cilj u ovom istraživanju bilo mjerenje vremena potrebnog za ispravno čitanje, tj. interpretacija tablica po Ishihari. Djeca su jedno po jedno najprije bila

podvrgnuta općem oftalmološkom pregledu, što uključuje ispitivanje vidne oštine, pregled prednjeg dijela oka, očne pozadine i digitalno mjerenje intraokularnog tlaka (18-20). Nakon toga je svako dijete testirano pomoću pseudoizokromatskih tablica po Ishihari od 24 ploče (*Ishihara's tests for colour deficiency, 24 plates, edition 2000 Kanehara & Co., Ltd. Tokyo – Japan*). Djeca koja nisu ispravno pročitala prvu, kontrolnu tablicu isključena su iz ispitivanja. U prethodno pripremljene i standardizirane obrasce (formular) bilježili su se točni, odnosno netočni odgovori te vrijeme potrebno za čitanje svake pojedine tablice.

Statistika: Prikupljeni podatci uneseni su u *Microsoft Excel 2000 (Microsoft Corp., Redmond, WA, SAD)*, a zatim obrađeni statističkim programom *Statistica 6,0 (StatSoftInc, Tulsa, OK, SAD)*. Broj pročitanih Ishihara tablica ukupno i u odnosu na ispitivane skupine izračunat je pomoću χ^2 -testa. Medijani vremena čitanja Ishihara tablica u sekundama između dviju ispitivanih skupina izračunati su pomoću Mann-Whitneyeva U testa. Statistička razlika od $P < 0,05$ smatrala se značajnom. Rezultati su prikazani u tablicama i grafički.

REZULTATI

U tablici 1 prikazani su demografski podatci djece, razred koji su pohađali, uspjeh u školi i vidna oština za svu djecu zajedno i u svakoj ispitivanoj skupini posebno.

Tablica 1.

Prikaz medijana (min-maks) dobi, završne ocjene, vidne oštine i broja (%) djece prema spolu i razredu u odnosu na ispitivane skupine

	Skupine		
	Zdrava djeca (KS) (n=28)	Djeca s posebnim potrebama (ES) (n=28)	Ukupno (n=56)
Dob (godine)	8,5 (7-10)	11 (9-15)	10 (7-15)
Završna ocjena	5 (4-5)	4 (2-5)	4 (2-5)
Vidna oština desnog oka (VOD)	1,0	0,75 (0,1-1,0)	1,0 (0,1-1,0)
Vidna oština lijevog oka (VOS)	1,0	0,75 (0,1-1,0)	1,0 (0,1-1,0)
Spol	m 14 (50)	16 (57)	30 (54)
	ž 14 (50)	12 (43)	26 (46)
Razred	1. 7 (25)	7 (25)	14 (25)
	2. 7 (25)	7 (25)	14 (25)
	3. 7 (25)	7 (25)	14 (25)
	4. 7 (25)	7 (25)	14 (25)

Zdrava djeca (KS) i djeca s posebnim potrebama (ES)

Tijekom ispitivanja svako je dijete dobilo zadatak da pročita 24 ploče Ishihara tablica. U tablici 2 prikazani su rezultati za svaku ploču Ishihara tablice posebno. Prikazani su broj i postotak djece koja su ispravno pročitala pojedinu ploču Ishihara tablice unutar svake skupine. Rezultati su prikazani i grafički.

Sva su djeca, 100 %, ispravno pročitala ploče tablice 1, 4, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23 i 24. i 98 % djece je ispravno pročitao tablice 2, 5, 6, 8, 10 i 11. Između 68 ili 91 % djece je ispravno pročitao tablice 3, 7, 9, 12 i 13. Tablice 14, 15 i 19 nije pročitao niti jedno dijete.

Tablica 2.

Prikaz broja (%) pročitanih ploča Ishihara tablica ukupno i u odnosu na ispitivane skupine

Skupine				
	Zdrava djeca (KS)	Djeca s posebnim potrebama (ES)	Ukupno	
Ishihara tablice (ploče)	(n=28)	(n=28)	(n=56)	P*
1 (probna ploča)	28 (100)	28 (100)	56 (100)	
2 (prva serija)	27 (96)	28 (100)	55 (98)	
3	23 (82)	26 (93)	49 (87)	
4	28 (100)	28 (100)	56 (100)	
5	27 (96)	28 (100)	55 (98)	
6	28 (100)	27 (96)	55 (98)	
7	20 (72)	19 (70)	39 (70)	0,771
8	27 (96)	28 (100)	55 (98)	
9	27 (96)	21 (75)	48 (86)	
10 (druga serija)	27 (96)	28 (100)	55 (98)	
11	27 (96)	28 (100)	55 (98)	
12	26 (93)	26 (93)	51 (91)	
13	13 (68)	19 (68)	38 (68)	1,0
14	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
15	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
16	28 (100)	28 (100)	56 (100)	
17	28 (100)	28 (100)	56 (100)	
18 (treća serija)	28 (100)	28 (100)	56 (100)	
19	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
20	28 (100)	28 (100)	56 (100)	
21	28 (100)	28 (100)	56 (100)	
22	28 (100)	28 (100)	56 (100)	
23	28 (100)	28 (100)	56 (100)	
24	28 (100)	28 (100)	56 (100)	

* χ^2 -test

Od svih ploča Ishihara tablica, najviše se griješilo na pločama Ishihara tablica broj 7 i 13. Nismo dokazali statistički značajnu razliku u broju pogrešaka na ploči

Ishihara tablice broj 7 između zdrave djece i djece s posebnim potrebama ($\chi^2 = 0,084$; $P = 0,771$). Također nije dokazana statistički značajna razlika u broju pogrešaka na ploči Ishihara tablice broj 13 između zdrave djece i djece s posebnim potrebama ($\chi^2 = 0$; $P = 1$).

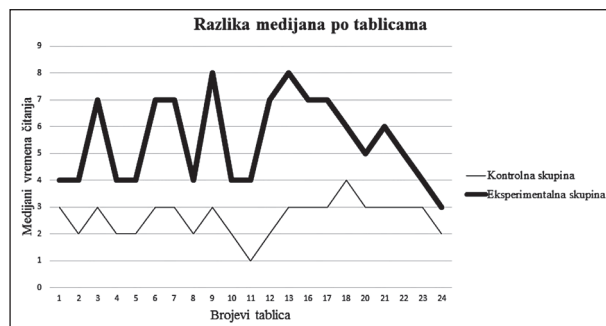
Osim pogrešaka u čitanju Ishihara tablica (ploča) uspoređivali smo i vrijeme potrebno da se pročita, tj. interpretira svaka pojedina ploča. Razlike u brzini čitanja između zdrave djece i djece s posebnim potrebama prikazuje tablica 3. Rezultati su prikazani i grafički (sl. 1).

Tablica 3.

Prikaz medijana (min-maks) vremena čitanja ploča Ishihara tablica (sekunde) u odnosu na ispitivane skupine

Skupine			
	Zdrava djeca (KS)	Djeca s posebnim potrebama (ES)	
Ishihara tablice (ploče)	(n=28)	(n=28)	P*
1 (probna ploča)	3 (2-4)	4 (2-6)	< 0,001
2 (prva serija)	2 (1-3)	4 (1-8)	< 0,001
3	3 (2-4)	7 (2-26)	< 0,001
4	2 (1-3)	4 (1-9)	< 0,001
5	2 (1-3)	4 (1-6)	< 0,001
6	3 (1-4)	7 (2-21)	< 0,001
7	3 (1-4)	7 (2-42)	< 0,001
8	2 (1-4)	4 (1-12)	< 0,001
9	3 (1-7)	8 (2-24)	< 0,001
10 (druga serija)	2 (1-3)	4 (1-9)	< 0,001
11	1 (1-2)	4 (1-10)	< 0,001
12	2 (1-3)	7 (1-28)	< 0,001
13	3 (3-4)	8 (2-63)	< 0,001
14	0 (0)	0 (0)	
15	0 (0)	0 (0)	
16	3 (2-3)	7 (2-24)	< 0,001
17	3 (2-3)	7 (2-36)	< 0,001
18 (treća serija)	4 (3-5)	6 (3-58)	< 0,001
19	0 (0)	0 (0)	
20	3 (2-4)	5 (3-63)	< 0,001
21	3 (3-4)	6 (3-47)	< 0,001
22	3 (3-4)	5 (3-33)	< 0,001
23	3 (2-4)	4 (3-45)	< 0,001
24	2 (1-3)	3 (2-13)	< 0,001

*Mann – Whitney U test



Sl. 1. Razlika medijana brzine čitanja (vremena) ploča Ishihara tablica između zdrave djece i djece s posebnim potrebama. Zdrava djeca (KS) i djece s posebnim potrebama (ES)

Ishihara tablice broj 14, 15 i 19 nisu obrađene, jer ih ni jedno dijete iz skupine zdrave djece (KS), a ni iz skupine djece s posebnim potrebama (ES) nije pročitalo.

Iz podataka se vidi da je razlika medijana brzine vremena čitanja Ishihara tablica između skupine zdrave djece i djece s posebnim potrebama iznosila najviše 5 sekundi, a najmanje 1 sekundu. Sve su razlike medijana brzine čitanja Ishihara tablica statistički značajne ($P < 0,001$).

Razlika od 5 sekundi postojala je u 3 ploči Ishihara tablice (redni broj 9, 12, 13) što čini 14 %. Razlika od 4 sekunde postojala je u 4 ploči Ishihara tablice (redni broj 3, 6, 16, 17) što čini 19 %. Razlika od 3 sekunde postojala je u 3 ploči Ishihara tablice (redni broj 7, 11, 21) što čini 14 %. Razlika od 2 sekunde postojala je u 8 ploči Ishihara tablica (redni broj 2, 4, 5, 8, 10, 18, 20, 22) što čini 39 %. Razlika od 1 sekunde postojala je u 3 ploče Ishihara tablice (redni broj 1, 23, 24) što čini 14 %.

RASPRAVA

U ovom presječnom istraživanju rezultati su pokazali vrijeme čitanja pseudoizokromatskih tablica po Ishihari i eventualne razlike u interpretaciji u djece s posebnim potrebama i u zdrave djece. U novije vrijeme nije bilo preciznih istraživanja kojima se pokušalo odrediti učinkovitost Ishihara tablica kao moguće metode izbora kod testiranja kolornog vida u djece s posebnim potrebama. Isto vrijedi i za ostale metode testiranja u te djece zbog čega su kao skupina ta djeca u izrazito nepovoljnom položaju. S obzirom da su Ishihara tablice inače najšire primjenjivana metoda ispitivanja kolornog vida, upravo su one odabrane i za ovo istraživanje (21, 22).

U našem istraživanju osim vremena čitanja određivali smo kao prvo brojeve ploča Ishihara tablica na kojima su djeca najviše griješila. Od svih ploča Ishihara tablica najviše se griješilo na pločama broj 7 i 13. Razlog tome je najvjerojatnije to što ploča broj 7 prikazuje

broj 74, a ploča broj 13 prikazuje broj 73, a napravljeni su tako da izazivaju konfuziju kod ispitanika. Poznato je da su ti brojevi dosta komplicirani za čitanje mlađoj djeci, jer spadaju u veće dvoznamenkaste brojeve (23-26). Također se događalo da je djecu ponekad broj 7 asocirao na broj 1 zbog sličnosti grafike, tj. izgleda, što je često bilo uzrok pogreške (27-31). Razlike u učestalosti pogrešaka kod zdrave djece i djece s posebnim potrebama nisu bile statistički značajne.

Što se tiče vremena čitanja, rezultati su pokazali statistički značajnu razliku za sve ploče Ishihara tablice između skupine zdrave djece i djece s posebnim potrebama. Općenito, vrijeme čitanja Ishihara tablica u djece s posebnim potrebama bilo je produženo iz više razloga. Glavni razlog je što sva djeca iz eksperimentalne skupine imaju blaži ili teži stupanj mentalne zastalosti. Vezano uz to, njihovo poznavanje brojeva je slabije nego u zdrave djece. Također, koncentracija tijekom ispitivanja im je često znala odlutati toliko da su vremena čitanja pojedinih tablica u neke od te djece bila duža od jedne minute. Ako se uzme da je prosjek čitanja od 3 sekunde, onda se lako zaključuje da se radilo o znatnom produženju vremena čitanja u djece s posebnim potrebama. Dodatan razlog otežanom i produženom čitanju bio je i to što veliki broj djece s posebnim potrebama ima smanjenu vidnu oštrinu. U određenog broja djece postojale su i teškoće s govorom što je usporilo njihovo izražavanje. Nekoliko djece je osim otežanog govora imalo i slabu koordinaciju pokreta zbog čega je bilo potrebno pristupiti im na individualan način prikazivanja ploča Ishihara tablica, što je ujedno i produžilo vrijeme čitanja.

Kad se u obzir uzmu medijani brzine vremena čitanja, najveća razlika između dviju ispitivanih skupina iznosila je 5 sekundi i to za ploče broj 9, 12 i 13. Razlog tome je najvjerojatnije to što su brojevi na tim tablicama bili vizualno dosta teško prepoznatljivi na podlozi koja je bila slične nijanse zbog izazivanja konfuzije ispitanika. Djeci je stoga trebalo više vremena i koncentracije da broj ispravno pročitaju. Za djecu s posebnim potrebama to je ponekad bilo izrazito teško zbog smanjene vidne oštine i otežanog diferenciranja broja od podloge. Najmanja razlika medijana brzine vremena čitanja bila je 1 sekundu i to za ploče broj 1, 23 i 24. Razlog je vjerojatno što je prva ploča kontrolna, a time i najlakša (svi čitaju), dok su ploče 23 i 24 posljednje u nizu od sedam završnih tablica koje nisu prikazivale brojeve, nego izvijugane linije u bojama koje su se jednostavno mogle pratiti prstom ili kistom i kod kojih su djeca jednostavno znala što trebaju učiniti.

Ploče Ishihara tablica broj 14, 15 i 19 nije pročitao ni jedno dijete što je uredan nalaz s obzirom da djeca koja nemaju poremećaj kolornog vida ni ne trebaju vidjeti nikakav broj na tim pločama.

Kad promatramo udjele Ishihara tablica (sve ploče) prema razlikama medijana vremena čitanja, možemo uočiti da se 14 % tablica nalazi u razlici medijana od 5 sekundi, 19 % u razlici od 4 sekunde, 14 % u razlici od 3 sekunde, 39 % u razlici od 2 sekunde i 14 % u razlici od 1 sekunde. Na temelju toga može se zaključiti da je najveći broj ploča Ishihara tablica imao razliku medijana brzine vremena čitanja 2 sekunde što je prihvatljiva razlika između zdrave djece i djece s posebnim potrebama. Iako je kod svih Ishihara tablica postojala statistički značajna razlika u medijanima brzine čitanja u zdrave djece i djece s posebnim potrebama, s obzirom da nije bilo statistički značajne razlike u broju pogrešaka između ispitivanih skupina zaključujemo s obzirom na dosadašnje navedene spoznaje kao i rezultate ovog istraživanja da bi Ishihara tablice mogle biti test izbora u ispitivanju kolornog vida u djece s posebnim potrebama s razlikom da se toj djeci treba dati više vremena u interpretiranju, raditi s njima s više strpljenja i biti vođeni načelom individualnog pristupa.

ZAKLJUČCI

1. Zdrava djeca kao i djece s posebnim potrebama najviše su griješla na pločama Ishihara tablica broj 7 i 13 – nije dokazana statistički značajna razlika u broju pogrešaka između ispitivanih skupina.
2. Razlika medijana brzine vremena čitanja Ishihara tablica između skupine zdrave djece i djece s posebnim potrebama bila je statistički značajna za svaku ploču Ishihara tablice.
3. Razlika medijana brzine vremena čitanja svih ploča Ishihara tablica između dviju skupina iznosila je najviše 5 sekundi, a najmanje 1 sekundu.
4. Ishihara tablice su dobra metoda provjere statusa kolornog vida u djece s posebnim potrebama izvan oftalmološke struke (npr. školska medicina, pedijatrija, obiteljska medicina i sl.) i unutar oftalmološke struke (npr. dječja oftalmologija) s razlikom da se toj djeci treba dati više vremena za čitanje tablica, raditi s njima s više strpljenja i biti vođeni načelom individualnog pristupa.
5. Ovakva daljnja istraživanja razjasnit će kontroverze i prijeopore unutar same oftalmološke struke vezane za valjanosti pseudoizokromatskih tablica po Ishihari za ispitivanje kolornog vida (crveno-zele-nih diskromata) u djece s posebnim potrebama.

Uključivanjem većeg broja ispitanika u daljnja istraživanja i ispitivanjem drugih metoda i testova dijagnostike kolornog vida moći će se još bolje usporediti i analizirati dobiveni rezultati i shodno tome polučiti zanimljiviji rezultati i zaključci.

L I T E R A T U R A

1. Peić M. Prirođene mane u raspoznavanju boja. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1977, 25-42.
2. Fletcher R, Voke J. Defective colour vision – fundamentals, diagnosis and management. I izdanje. Bristol: Adam Hilger Ltd, 1985, 1-4.
3. Čupak K i sur. Oftalmologija. IV izdanje. Zagreb: Nakladni zavod Globus, 1994, 178-82.
4. Cvetnić B. Raspoznavanje boja. Željeznica u teoriji i praksi, Zagreb, 1999; 25: 67-9.
5. Cvetnić B. Razvitak i promjene kolornog vida čovjeka. Ophthalmologica Croatica 2000; 9: 1-10.
6. Gallagher JR, Gallagher CD. Colour vision screening of preschool and first grade children. Arch Ophthalmol 1964; 72: 200-11.
7. Lakowski R. Age and colour vision. Adv Sci 1958; 15: 231-36.
8. MacNichol EF. Three-pigment colour vision. Sci Am 1964; 211: 48-56.
9. Sassoon RF, Wise JB. Diagnosis of colour vision defects in very young children. Lancet 1970; 419: 20
10. Peić M, Cvetnić B, Cerovski B. Prijelazni oblici prirođenih diskromatsija. Acta Ophthalmol Iug 1987; 25: 13-6.
11. Cvetnić B. Nesklad nalaza raspoznavanja boja na pseudoizokromatskim tablicama i anomaloskopu Nagel II [disertacija]. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1990.
12. Birch J. Diagnosis of defective colour vision. 1st Ed. Hong Kong: Oxford Medical Publications, 1993.
13. Schwartz SH. Visual Perception – A clinical orientation. 3rd Ed. USA: McGraw-Hill, 2004.
14. Peić M. Istraživanja učestalosti prirođenih diskromatsija kod muškaraca. Med Vjesn 1977; 4: 85-90.
15. Peić M. Doprinos testiranju prirođenih anomalnih trikromazija s posebnim osvrtom na veličinu anomalnog kvocijenta i fenomen obojenog simultanog kontrasta [disertacija]. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1976.
16. Taylor WOG. Effects on employment of defects of colour vision. Br J Ophthal 1971; 55: 753-60.
17. Rogošić V. Učestalost kongenitalnih diskromatsija u neselektiranoj muškoj populaciji srednje Dalmacije [magistarski rad]. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2000.
18. Čupak K i sur. Oftalmologija. Drugo poboljšano izdanje. Zagreb: Nakladni zavod Globus, 2004, 206-12.
19. Blagojević M. Oftalmologija. IX izdanje. Beograd, Zagreb: Medicinska knjiga 1989, 42-6.
20. Pavišić Z. Oftalmologija. III izdanje. Beograd, Zagreb: Medicinska knjiga, 1971, 235-37.

21. Varriest G. An evaluation of three new colour vision tests. *Mod Probl Ophthalmol* 1978; 19: 131-35.

22. Barnhardt C. Color vision screening for individuals with intellectual disabilities: A comparison between the Neitz Test of Color Vision and Color Vision Testing Made Easy. *Am J Ophthalmol* 2006; 77: 211-16.

23. Varriest G. Colour vision test in children. *Attiv Fond G Rochi* 1974; 36: 83-119.

24. Swanson WH, Everett M. Colour vision screening of young children. *J Pediatr Ophthalmol Strab* 1992; 29: 49-54.

25. Birch J, Platts CE. Colour vision screening in children an evaluation of three pseudoisochromatic tests. *Ophthalmic Physiol Opt* 1993; 13: 344-49.

26. Alexander KR. Colour testing in children. *Am J Optom* 1975;52:332-37.

27. Peić M. Rana detekcija prirođenih mana u raspoznavanju boja. *Acta Ophthalmol Jug* 1987; 25: 61-4.

28. Staničić V. Oštećenje vida – biopsihosocijalni aspekti. I izdanje. Zagreb: Školska knjiga, 1991, 49-71.

29. Cook WA. Ability of children in colour discrimination. *Child Dev* 1931; 2: 303-20.

30. Bacon L. Colour vision defect – an educational handicap? *Med Off* 1971; 125: 199-209.

31. Belcher SJ, Greenshield KW, Wright WD. A Colour Vision Survey. *Br J Ophthalmol* 1958; 42: 355-59.

SUMMARY

EFFICIENCY OF ISHIHARA PSEUDOISCHROMATIC PLATES AS A METHOD OF COLOR VISION TESTING IN CHILDREN WITH SPECIAL NEEDS: A CROSS-SECTIONAL STUDY

V. ROGOŠIĆ, M. LEŠIN, K. BUĆAN, J. MARINOVIĆ¹, L. VANJAKA ROGOŠIĆ² and M. TITLIĆ³

Split University Hospital Center, Clinical Department of Ophthalmology, ¹Health Center of Split-Dalmatia County, Family Medicine Office Kavanjinova, ²Dr. Veljko Rogošić Dermatovenereological Surgery and

³Split University Hospital Center, Clinical Department of Neurology, Split, Croatia

The aim of the study was testing two groups of children with Ishihara pseudoisochromatic plates that can give difference in the form of hard interpretation, in other words, the possibility of slower plate reading speed for children with special needs as opposed to healthy children. *Subjects:* The study included 56 subjects divided into two groups of 28 subjects. Control group had 14 boys and 14 girls, while experimental group had 16 boys and 12 girls. This cross-sectional study was conducted at Spinut Elementary School and Slava Raškaj Education and Development Center in Split. The main outcome measurement was the time needed to read/interpret Ishihara pseudoisochromatic plates in both groups tested. *Results:* Out of all Ishihara plates, most errors were made on plates 7 and 13. There was no statistically significant difference in the number of errors on plate 7 between healthy children and children with special needs ($\chi^2=0.084$; $p=0.771$). In addition, there was no statistically significant difference in the number of errors on plate 13 between healthy children and children with special needs either ($\chi^2=0$; $p=1$). Median difference in the reading speed for Ishihara plates between healthy children and children with special needs was 5 seconds at the most, minimum 1 second. All differences in the Ishihara plates reading speed were statistically significant ($p<0.001$). *In conclusion*, there were no statistically significant differences in the number of errors on the plates between the two groups of subjects. Children with special needs required statistically significant additional time for reading all Ishihara plates, so when working with children with special needs, one should work with more patience, led by the principle of individualized approach beyond the allocated times. The pseudoisochromatic plates by Ishihara can be a good screening method of checking or testing color vision in children with special needs children.

Key words: color vision, children with special needs, elementary school, Ishihara plates

ELEKTROLITNI I ACIDOBAZNI POREMEĆAJI U BOLESNE NOVOROĐENČADI

DEVLETA HADŽIĆ, NADA MLADINA, DŽENANA SOFTIĆ i DELILA SOFTIĆ

Univerzitetski klinički centar Tuzla, Klinika za dječje bolesti, Tuzla, Bosna i Hercegovina

Prevalencija elektrolitnih i acidobaznih poremećaja u novorođenčadi nije dovoljno poznata, kao što još nisu dovoljno definirane normalne vrijednosti elektrolita i parametara acidobaznog statusa za zdravu i bolesnu novorođenčad u odnosu na gestacijsku i postnatalnu dob. Cilj rada bio je utvrditi učestalost elektrolitnih i acidobaznih poremećaja u bolesne novorođenčadi na intenzivnom tretmanu. Prospektivno su prikupljeni podaci za 100 konsekutivno zaprimljene novorođenčadi (45 rođenih u terminu i 55 prijevremeno rođenih) na intenzivno liječenje. Analizirani su anamnestički, klinički i laboratorijski podaci. U statističkoj obradi rezultata korištene su standardne metode deskriptivne statistike. Najčešći poremećaj bila je acidoza, metabolička (80 %) i respiratorna (55 %), dok je alkalozna bila rjeđa. U 63 novorođenčadi (63 %) identificirani su miješani acidobazni poremećaji. Stupanj metaboličke i respiratorne acidoze korelirao je s težinom bolesti. Statistički značajna razlika u odnosu na gestacijsku dob nađena je za vrijednosti pH, baznog ekscesa, natrija, klorida, kalcija, ureje i albumina. Uz hipoalbuminemiju, najčešće su zabilježene hiponatremija, hipokloremija i hipokalcijemija. Zaključujemo da se velika zastupljenost metaboličkih poremećaja u našem istraživanju može donekle objasniti specifičnostima fiziologije naše populacije, a dodatni faktor rizika svakako je sam proces bolesti, ali i komplikacije primijenjene terapije. Pažljiv klinički nadzor i brza korekcija mogu pomoći u poboljšanju ishoda.

Ključne riječi: novorođenče, elektrolitni i acidobazni poremećaji, faktori rizika

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Devleta Hadžić, dr. med.
Univerzitetski klinički centar Tuzla
Klinika za dječje bolesti
75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina
Tel: +387 35 303 733
E-pošta: devletahadzic@yahoo.com

UVOD

Novorođenčad ima veliku sklonost poremećajima acidobazne ravnoteže, koji se mogu razviti vrlo brzo kod respiracijskih problema ili se razvijati postupno kod metaboličkih poremećaja. U mnogim slučajevima tumačenje acidobaznih poremećaja može biti otežano kod mješovitih kompleksnih poremećaja (1). Prevalencija elektrolitnih poremećaja u novorođenčadi nije dovoljno poznata, kao što još nisu dovoljno definirane normalne vrijednosti elektrolita i parametara acidobaznog statusa za zdravu i bolesnu novorođenčad u odnosu na gestacijsku i postnatalnu dob (2). Bubrezi su normalno najodgovorniji za održavanje homeostaze elektrolita i acidobaznog statusa, ali specifičnosti fiziologije novorođenčadi kod koje je još uvijek niska glomerularna filtracija, nezreli tubuli te prisutan veliki izvanbubrežni gubitak tekućine, čine ih pogodnim za povećanu pojavu elektrolitnih i acidobaznih poreme-

ćaja (3). Razumijevanje osnovne bubrežne fiziologije, prometa tekućine, elektrolita i acidobaznog statusa ključno je u određivanju temeljnih uzroka i primjeni odgovarajuće korekcije i liječenja. Perinatalno razdoblje je razdoblje fundamentalne promjene: kardiorespiratorni, gastrointestinalni i ekskretorni sustav moraju se brzo prilagoditi i preuzeti nove obveze u skladu s novonastalim promjenama u organizmu, koje dijelom mogu biti i individualne (4). Vrijednosti parcijalnog tlaka kisika (pO_2) i saturacije kisikom (O_2 sat) mogu biti niže kod nedonoščadi zbog smanjene plućne funkcije, a niža razina bikarbonata kod nedonoščadi znači da imaju i manji kapacitet, nego terminska novorođenčad za puferiranje kiselinskog opterećenja. Nakon rođenja, vrijednosti pCO_2 , pH i pO_2 kreću se prema normalnom opsegu za odrasle, a najveće su promjene u prvih nekoliko minuta nakon rođenja (5). Prema tome, najvažniji faktori koje treba uzeti u obzir prilikom tumačenja nalaza elektrolitnog i acidobaznog

statusa u novorođenčeta jesu mjesto uzorkovanja, životna dob i moguća i stvarna dijagnoza.

Cilj ovog rada jest utvrditi učestalost i ozbiljnost pojedinih elektrolitnih i acidobaznih poremećaja u hospitalizirane novorođenčadi na intenzivnom tretmanu, utvrditi etiologiju i potencijalne faktore rizika.

ISPITANICI I METODE

Prospektivno su prikupljeni podaci za 100 konsekutivno zaprimljene novorođenčadi u Odjelu intenzivne terapije i njege Klinike za dječje bolesti Univerzitetsko kliničkog centra Tuzla, u razdoblju od siječnja do kraja svibnja 2017. S obzirom na gestacijsku dob formirane su dvije skupine ispitanika: novorođenčad u terminu gestacijske dobi ≥ 37 tjedana gestacije ($n=45$) i prijevremeno rođena djeca gestacijske dobi < 37 gestacijskih tjedana ($n=55$). Istraživanje je odobrio Etički komitet naše ustanove. Analizirani su anamnestički podaci, klinički podaci i podaci o laboratorijskim nalazima, dijagnostičkim i terapijskim postupcima, dužini boravka u Odjelu intenzivne terapije i njege te ishodu liječenja. Gestacijska dob je procjenjivana na osnovi Ballardove (6) i Farrove tablice (7). Kliničko stanje kod prijama procjenjivano je neonatalnim bodovnim sustavima SNAP II (*Score for Neonatal Acute Physiology*) i SNAPPE II (*Score for Neonatal Acute Physiology – Perinatal Extension*) (8). Podaci o akutnoj i kroničnoj fiziologiji i medicinskoj evaluaciji prikupljeni su za svakog pacijenta u toku prvih 24 sata nakon prijama. Od laboratorijskih parametara kod svih ispitanika analizirani su kompletna krvna slika i hematokrit, acidobazni status (ABS): pH, parcijalni tlak kisika (pO_2), parcijalni tlak ugljikova dioksida (pCO_2), bazni ekscres (BE), bikarbonati (HCO_3), saturacija kisikom (O_2sat), elektroliti u serumu (natrij, kalij, klorid, magnezij, kalcij), laktat, kreatinin, ureja, fosfat i albumini. Biokemijski parametri analizirani su iz standardnog uzorka venske, a acidobazni status iz standardnog uzorka kapilarne krvi. Analiza acidobaznih poremećaja rađena je po tradicionalnoj metodologiji (9). Svi pacijenti praćeni su do kraja tretmana i s obzirom na ishod podijeljeni su u dvije skupine: pozitivni ishod (oporavljeni) i negativni ishod (umrli). U statističkoj obradi rezultata korištene su standardne metode deskriptivne statistike (mjere centralne tendencije, mjere disperzije). Za testiranje značajnosti razlika između uzoraka korišteni su parametrijski i neparametrijski testovi signifikantnosti (hi^2 -test, t-test), kao i metoda linearne korelacije. Razlike u tretmanu i dužini intenzivnog liječenja između skupine preživjelih i skupine umrlih testirane su Mann-Whitneyevim testom.

Tablica 1.

Kliničke karakteristike analizirane novorođenčadi i poroda

	X $\pm$ SD		Minimum	Maksimum
Porodna težina (grami)	2407,7 $\pm$ 923,9		590,0	4450,0
Porodna dužina (centimetri)	47,3 $\pm$ 6,6		28,0	59,0
	Medijan	Interkvartilni raspon	Minimum	Maksimum
Apgar zbroj u 1. minuti	7	5 - 8	0	9
Apgar zbroj u 5. minuti	8	7 - 9	1	9
Gestacijska dob (tjedni)	36	32-36	26	41
Postnatalna dob (dani)	1	1-3	1	14
Spol (broj)	Muški/ženski		51/49	
Karakteristike poroda	n		%	
Carski rez	42		42	
Višestruka trudnoća	23		23	
Lokacija porodišta:	61		61	
UKC Tuzla				
Lokacija porodišta:	40		40	
vanjska				

X $\pm$ SD – Aritmetička sredina $\pm$ Standardna devijacija

REZULTATI

Najčešća bolesna stanja u liječene novorođenčadi prikazana su u tablici 2.

Tablica 2.

Najčešća bolesna stanja u liječene novorođenčadi

Bolesti i stanja	Prematurusi		Novorođenčad u terminu		Ukupno	
	n	%	N	%	n	%
Perinatalna asfiksija	54	98,2	35	77,7	89	89
Respiratorni distres sindrom	55	100	1	2,2	57	57
Sepsa	30	54,5	20	44,4	50	50
Pneumonija	37	67,2	41	91,1	78	78
Atelektaza pluća	15	27,2	15	33,3	30	30
Pneumotoraks	4	7,2	2	4,4	6	6
Respiratorna insuficijencija	32	58,1	16	35,5	48	48
Konvulzije	17	30,9	18	40	35	35
Hipoksijsko ishemijska encefalopatija (HIE)	55	100	42	93,3	97	97
HIE teži oblik	4	7,2	13	28,8	17	17
Intrakranijalna hemoragija (HIC)	46	83,6	28	62,2	74	74
HIC teži oblik	14	25,4	4	8,9	18	18
Kongenitalne anomalije ukupno	14	25,4	17	37,7	31	31
Teži oblik anomalija	3	5,4	11	24,4	14	14

Svim ispitanicima klinički je procijenjena težina bolesti s neonatalnim bodovnim sustavima SNAP II i SNAPPE II. Vrijednost SNAP II nalaza kretala se u rasponu od 5 do 68, sa srednjom vrijednosti od 20,2 u ukupnom uzorku, a vrijednost SNAPPE II nalaza kretala se u rasponu od 5 do 86, sa srednjom vrijednosti od 34,8 u ukupnom uzorku. Ishod kod 87 (87 %) liječene novorođenčadi bio je povoljan, a 13 (13 %)

novorođenčadi imalo je smrtni ishod, od toga 11 prematurusa i 2 terminska novorođenčeta. Medijan dužine intenzivnog liječenja iznosio je 8 dana (interkvartilni raspon 5–13 dana; najmanje 2 i najviše 50 dana). Nije bilo značajne razlike u dužini liječenja u OINJT između ispitanika sa smrtnim ishodom i onih koji su preživjeli (Mann-Whitney; $Z=-1,74$; $p=0,083$).

Evaluirani su osnovni parametri acidobaznog statusa (ABS), kalkilirani parametri dobiveni tradicionalnom metodologijom acidobazne analize i vrijednosti elektrolita i metaboličkog statusa. Deskriptivni prikaz rezultata iznesen je u tablicama 3 i 4.

Tablica 3.
Elektrolitni i acidobazni parametri u analizirane novorođenčadi

	AS	SD	Minimum	Maksimum
Ph	7,29	,14	6,69	7,60
pCO ₂ (kPa)	6,32	2,38	1,50	15,40
pO ₂ (kPa)	6,05	1,88	1,60	12,60
BE	-5,93	6,08	-34,00	9,60
HCO ₃ (mmol/L)	19,98	5,03	8,60	35,30
Kalij (mmol/L)	5,26	1,09	3,50	9,20
Natrij (mmol/L)	136,41	6,58	110,00	150,00
Kalcij (mmol/L)	1,96	,26	1,40	2,53
Magnezij (mmol/L)	,87	,17	,50	1,51
Kloridi (mmol/L)	117,69	5,33	105,00	130,00
Albumini (g/L)	26,26	4,35	14,00	35,10
Fosfati (mmol/L)	1,11	,23	,70	2,00
Anionski procjep	6,94	5,17	,00	20,30
Korigirani anionski procjep	9,63	6,20	,20	26,00

AS – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija

Tablica 4.
Biokemijski parametri u odnosu na gestacijsku dob

		AS	SD	p-vrijednost
Kalij	Prematurusi	5,39	1,26	0,17
	Novorođenčad u terminu	5,09	,78	
Natrij	Prematurusi	135,93	7,27	0,41
	Novorođenčad u terminu	137,02	5,58	
Kalcij	Prematurusi	1,89	,27	0,001
	Novorođenčad u terminu	2,05	,20	
Magnezij	Prematurusi	,87	,18	0,93
	Novorođenčad u terminu	,87	,15	
Kloridi	Prematurusi	118,77	4,89	0,02
	Novorođenčad u terminu	116,30	5,61	
Bilirubin	Prematurusi	156,54	72,81	0,68
	Novorođenčad u terminu	149,93	86,79	
Glukoza	Prematurusi	3,57	1,62	0,08
	Novorođenčad u terminu	4,12	1,42	
Ureja	Prematurusi	5,16	2,23	0,018
	Novorođenčad u terminu	6,86	4,66	
Albumini	Prematurusi	24,13	3,70	<0,001
	Novorođenčad u terminu	29,02	3,53	
Fosfati	Prematurusi	1,10	,24	0,751
	Novorođenčad u terminu	1,12	,22	

AS – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija

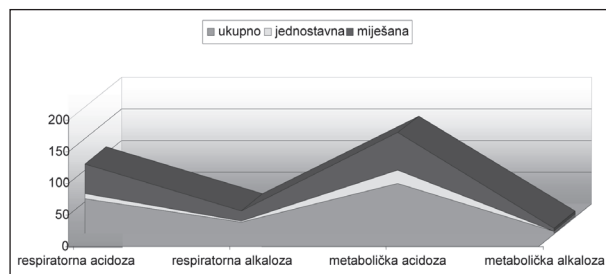
Postojala je statistički značajna razlika u dvjema ispitivanim skupinama prema gestacijskoj dobi za vrijednosti klorida, kalcija, ureje i albumina. Uz hipoalbuminemiju kod bolesne novorođenčadi u našem uzorku najčešće su zabilježene hiponatrijemija, hipokloremija i hipokalcijemija. Snižene vrijednosti albumina nađene su u 76 (76 %) bolesne novorođenčadi, a povišene vrijednosti nisu zabilježene. U 60 (60 %) bolesne novorođenčadi bile su normalne vrijednosti natrija. Hiponatrijemija je zabilježena u 38 (38 %), bolesne novorođenčadi, a hipernatrijemija u troje (3 %). Kloridi u krvi su bili u referentnim vrijednostima u 53 (53 %) bolesne novorođenčadi. Povišene kloride imalo je jedno (1 %) bolesno novorođenče, a snižene 47 (47 %). Povišene vrijednosti kalija nađene su u 8 novorođenčadi, a blago snižene u 13. Kalcij je bio snižen u 79 (79 %) bolesne novorođenčadi, a povišene vrijednosti nisu zabilježene. Magnezij je bio snižen u 12 (12 %) bolesne novorođenčadi, a povišene vrijednosti nisu zabilježene. Od nemjerljivih iona laktati su identificirani u 13 (13 %) bolesne novorođenčadi uglavnom u niskim koncentracijama, dok je hiperlaktemiju (koncentraciju iznad 2 mmol/L) imalo 7 bolesne novorođenčadi.

Tablica 5.
Parametri acidobaznog statusa u odnosu na gestacijsku dob

		AS	SD	p-vrijednost
pH	Prematurusi	7,27	0,16	0,03
	Novorođenčad u terminu	7,33	0,09	
pCO ₂	Prematurusi	6,56	2,79	0,25
	Novorođenčad u terminu	6,01	1,69	
pO ₂	Prematurusi	6,08	1,64	0,07
	Novorođenčad u terminu	6,01	2,17	
BE	Prematurusi	-7,14	6,54	0,02
	Novorođenčad u terminu	-4,37	5,07	
HCO ₃	Prematurusi	19,26	5,15	0,10
	Novorođenčad u terminu	20,90	4,76	

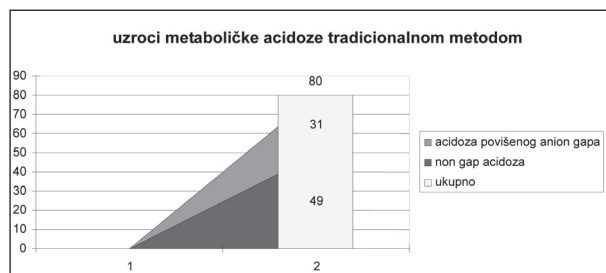
AS – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija

Razlike između dviju skupina bile su statistički značajne za vrijednosti pH i baznog ekscesa (BE). Najčešći acidobazni poremećaj bila je metabolička acidoza identificirana u 80 (80 %) ispitanika, potom respiratorna acidoza koja je nađena u 55 (55 %) ispitanika. Respiratorna alkaloza nađena je u 18 (18 %) ispitanika, a metabolička u 4 (4 %) ispitanika. Kod 31 (31 %) ispitanika nađeni su jednostavni acidobazni poremećaji, a kod 63 (63 %) miješani acidobazni poremećaji. Najčešće su udružene bile metabolička i respiratorna acidoza kod 42 (42 %) bolesne novorođenčadi. Kod 17 (17 %) bolesne novorođenčadi metabolička acidoza bila je udružena s respiratornom alkalozom, a kod 4 (4 %) bile su udružene respiratorna acidoza s metaboličkom alkalozom (sl. 1).



Sl. 1. Zastupljenost miješanih acidobaznih poremećaja

U analizi uzroka metaboličke acidoze kao najčešćeg acidobaznog poremećaja u bolesne novorođenčadi, domet tradicionalne metodologije je identificirati metaboličku acidozu s povišenim ili s normalnim vrijednostima anionskog procjepa (AG, engl. *anion gap*). Od 80 identificiranih slučajeva metaboličke acidoze, kod 16 (20 %) ispitanika nađena je povišena vrijednost anionskog procjepa, dok je kod 64 (80 %) ispitanika identificirana metabolička acidoza s normalnom vrijednošću anionskog procjepa. Kada se uzme u obzir vrijednost anionskog procjepa korigirana za vrijednost albumina, povećava se udio identificirane metaboličke acidoze s povišenim vrijednostima korigiranog anionskog procjepa (AGcor) na 31 (38,8 %) (sl. 2).



Sl.2. Metaboličke acidoze u odnosu na vrijednost anionskog procjepa

Korelirani su stupanj težine acidobaznih poremećaja i težina bolesti izražene nalazima SNAP II i SNAPPE II (tablica 6).

Tablica 6.

Korelacija acidobaznih poremećaja sa stupnjem težine bolesti

		SNAP II	SNAPPE II
Respiratorna acidoza	Koeficijent korelacije	0,288	0,275
	p-vrijednost	0,004	0,005
Respiratorna alkalozna	Koeficijent korelacije	0,081	0,113
	p-vrijednost	0,422	0,262
Metabolička acidoza	Koeficijent korelacije	0,257	0,329
	p-vrijednost	0,010	0,001
Metabolička alkalozna	Koeficijent korelacije	0,060	0,061
	p-vrijednost	0,549	0,542
SNAP II (engl. <i>Score for Neonatal Acute Physiology</i>); SNAPPE II (engl. <i>Score for Neonatal Acute Physiology – Perinatal Extension</i>)			

S težinom bolesti statistički značajno su korelirali acidotični poremećaji, i to metabolička acidoza bolje nego respiratorna acidoza, dok alkalozna nije korelirala s težinom bolesti.

RASPRAVA

Točno tumačenje elektrolitnog i acidobaznog statusa i plinskih analiza krvi jest paradigma kliničke vještine u neonatalnom intenzivnom liječenju. Ovo tumačenje treba se temeljiti na ispravnom razumijevanju acidobazne i elektrolitne fiziologije. Acidobazni balans je odraz složenih procesa koji održavaju stabilnost izvanstaničnog pH za optimalnu staničnu funkciju. Održavanje ravnoteže između proizvodnje i neutralizacije kiselina u tkivu je veliki izazov za novorođenčce koje ima znatno višu stopu proizvodnje kiselina nego odrasli. Poremećaji acidobazne ravnoteže u novorođenčeta mogu nastati brzo kod problema s disanjem ili se razvijati tokom vremena kod metaboličke neravnoteže. U mnogim slučajevima tumačenje acidobaznih poremećaja može biti komplicirano kod poremećaja miješanog podrijetla (3).

Tekućina, elektroliti i acidobazna ravnoteža bitne su komponente u tretmanu novorođenčadi s visokim rizikom. Ovo se posebno odnosi na novorođenčad niske porođajne mase. Prematurusi obično zahtijevaju parenteralnu prehranu i tekućinu čija količina i sastav može biti vrlo promjenjiva. Oni također imaju važna razvojna ograničenja u bubrežnim homeostatskim mehanizmima. Konačno, nezrelost ih čini posebno osjetljivima i podložnima na morbiditet i mortalitet, koji u značajnoj mjeri može biti povezan s tekućinom, elektrolitima i acidobaznom neravnotežom (4).

U našem istraživanju, srednje vrijednosti parametara acidobaznog statusa kod ispitanika u ukupnom uzorku ukazivale su u prilog miješane, respiratorne i metaboličke acidoze. Postojala je minimalna razlika u srednjim vrijednostima pojedinih parametara acidobaznog statusa kod novorođenčadi u odnosu na gestacijsku dob, statistički značajne bile su razlike u pH i baznom ekscesu, a najčešći poremećaj bila je metabolička acidoza. Prema literaturi, čista respiratorna acidemija, definirana s pH <7,20 u prisutnosti povišenog pCO₂ i normalnog baznog ekscesa, općenito nije povezana s novorođenačkim morbiditetom kod djece rođene u terminu. Rizik za komplikacije povećava se u novorođenčadi s acidobaznim statusom, koji odražava metaboličku acidozu. Studije potvrđuju da su za novorođenčad pH <7,0 i arterijsko-venska razlika u pCO₂ >25 mm Hg, osjetljiv i specifičan parametar za utvrđivanje asfiktčne novorođenčadi, koja će najvjerojatnije razviti konvulzije, hipoksično-ishemičnu encefalopatiju i druge abnormalnosti u neonatalnom razdoblju (5). Očigledno, to je po-

vezano s aktivacijom anaerobne glikolize, hemodinamskim poremećajima, hipoksijom, renalnim tubularnim lezijama, endotoksemijom, citolizom i hemolizom. Dugotrajna metabolička acidoza u hipoenergetskom miljeu povezuje se s nižim alkalnim rezervama kod terminske novorođenčadi, odražavajući insuficijentan status djece u ovoj skupini. Kao što je poznato, dugotrajnu metaboličku acidozu karakteriziraju negativni učinci na koje je potrebno obratiti pozornost (10). Velika zastupljenost metaboličkih poremećaja u našem istraživanju može se donekle objasniti specifičnostima fiziologije ove populacije, malim rezervama bikarbonata, ali i bolesnim stanjima identificiranim u podlozi. Stupanj metaboličke acidoze korelirao je s težinom bolesti pokazujući srednje nisku do visoku korelaciju. Stupanj respiratorne acidoze je također imao srednje nisku korelaciju, dok stupanj metaboličke i respiratorne alkalozе prema klasičnoj metodi nisu imali signifikantnu korelaciju s težinom bolesti. Prema literaturi, zabilježene komplikacije u novorođenčadi ne povećavaju se nakon respiratorne acidoze, a nakon metaboličke acidoze povećavaju se i po učestalosti i po težini u skladu s povećanjem težine i trajanja metaboličke acidoze (11). Sklonost hipoalbuminemiji može značajno utjecati na identifikaciju acidobaznih poremećaja. Ulogu proteina plazme, posebno albumina, u acidobaznoj ravnoteži može ostati zanemarena u tradicionalnim pristupima. Postoje kontroverze u vezi s korisnošću anionskog procjepa i klasifikacije metaboličkih acidobaznih poremećaja. Nekoliko studija podržava primjedbu da značajan broj abnormalnih nalaza anionskog procjepa ostaje neprepoznatljiv, bez korekcije za vrijednost albumina (12).

Normalne vrijednosti pojedinih biokemijskih parametara u novorođenčadi, rođene u terminu ili nedonoščadi, zdrave ili bolesne, još uvijek su tema za rasprave. Hiponatrijemija se definira kao serumski natrij manji od 130 mmol/L, a može biti prouzročena jednim od tri opća mehanizma: nemogućnost lučenja vodenog opterećenja, prekomjerni gubitak natrija ili neadekvatan unos natrija. Najčešće bolesna novorođenčad nisu u stanju izlučiti vodeno opterećenje zbog smanjenog efektivnog arterijskog volumena krvi koji sprječava supresiju izlučivanja ADH. Hiponatrijemija može nastati i zbog smanjenog dotoka tekućine u distalne segmente nefrona, a dva najčešća uzroka smanjenog dotoka su smanjena glomerularna filtracija zbog akutnog zatajenja bubrega i povećana reapsorpcija tekućine i natrija u proksimalnim tubulima zbog hipovolemije. Poremećaji u kotransportu natrijeva klorida u kortikalnim i medularnim uzlaznim segmentima Henleove petlje, koji je ključan u stvaranju osmotskog gradijenta za distalnu reapsorpciju, također ograničavaju dilucijski kapacitet nefrona (13).

Postoji nekoliko studija o bilansu vode i elektrolitnim abnormalnostima u novorođenčadi, prematurusa i novorođenčadi niske porođajne mase. Incidencija

hipernatrijemije ($\text{Na} > 150 \text{ mmol/L}$) i hiponatrijemije ($\text{Na} < 130 \text{ mmol/L}$) bila je 8,0 i 33,3 %. Incidencija hiperkalemije bila je 37,0 %, a 14,8 % u djece s intrauterinim zastojem rasta. Međutim, hiperkalemija uglavnom nije zahtijevala liječenje. Učestalost kasne metaboličke acidoze bila je 84,6 kod djece bez i 37,5 % u djece s intrauterinim zastojem rasta (14). Razlike u bilansu vode i elektrolitnim abnormalnostima treba uzeti u obzir u tretmanu.

U jedinici intenzivnog liječenja acidoza je češći problem nego alkalozа, a u kritično bolesnih najčešći izvori metaboličke acidoze su poremećaji homeostaze klorida, laktata i drugih aniona. Utjecaj administracije klorida na razvoj metaboličke acidoze poznat je već mnogo godina (15), jer kada se daju velike količine infuzijske otopine NaCl, veći učinak će imati na cjelokupni klorid u organizmu nego na cjelokupni natrij. U naših ispitanika zabilježen je samo jedan slučaj hiperkloremijske metaboličke acidoze (1 %). Postoje i drugi važni uzroci hiperkloremije i ovaj oblik metaboličke acidoze je uobičajen kod kritično bolesnih, osobito u sepsi. Osim klorida, nekoliko drugih jakih iona može biti prisutno u krvi kod kritično bolesnih pacijenata. Laktat je možda od njih najvažniji, ali ketoni, sulfati, i neki lijekovi i otrovne supstancije važni su u odgovarajućim kliničkim stanjima (16).

Hiperlaktēmija je treći uzrok metaboličke acidoze u naših ispitanika. S obzirom na velik broj bolesnika sa sepsom, to ne začuđuje. Osim povezanosti s nekim lijekovima (npr. adrenalinom) i toksinima, postoje neka druga stanja u kojima je moguća laktična acidoza ili hiperlaktatemija. U akutnoj ozljedi pluća razina laktata može biti visoka čak i u odsutnosti šoka ili sepse. Ledirana pluća važan su izvor laktata. Ovaj fenomen karakterističan za adultni respiratorni distres ne događa se u bolesnika s drugim ozbiljnim bolestima pluća. Ipak, dokazano je da su pluća izvor proizvodnje laktata u bolesnika na mehaničkoj ventilaciji nakon kardiorpulmonalnog premoštavanja. Potencijalni mehanizmi proizvodnje laktata u ozlijeđenim plućima uključuju ne samo anaerobni metabolizam u hipoksičnim zonama, već i izravne učinke citokina na plućne stanice i stres-inducirano povećanje glikolize i sinteze laktata od strane parenhimskih i neparenhimskih stanica, kao što su endotelne stanice, makrofagi i neutrofili (17).

Važnost hiperlaktēmije kao prediktora šoka i njenog prognostičkog značenja su poznate. Pokazalo se da normalni anionski procjep ne isključuje prisutnost hiperlaktēmije. Iako AGcor povećava osjetljivost za otkrivanje hiperlaktēmije, nema značajne specifičnosti. Stoga određivanje AGcor nije dobra zamjena za izravno mjerenje laktata kod bolesnika s metaboličkom acidozom na intenzivnom tretmanu.

Rezultate koji se donekle razlikuju od naših izvještava-ju Lekhwani i sur. (18). U njihovoj studiji metabolička acidoza je nađena u 68 % bolesne novorođenčadi. Hipertatemetemija je pronađena u 97 %, laktična acidoza u 35 %, a hiperkloremija je bila prisutna u 26,5 % bolesne novorođenčadi s metaboličkom acidozom. Povećana koncentracija albumina nije nađena. Smanjenje pH zabilježeno je u 61,8 % takvih slučajeva (18). Incidenciju metaboličke acidoze u bolesne novorođenčadi na intenzivnom tretmanu teško je pronaći u literaturi. Još je teže naći čvrste epidemiološke podatke o različitim vrstama metaboličke acidoze. Glavna prepreka su različite definicije koje se koriste za opisivanje pojedinih vrsta acidobaznih poremećaja. Elektrolitni status naših ispitanika ide u prilog zastupljenosti velikog broja prikrivenih acidobaznih poremećaja, odnosno kompleksnih i miješanih. Klinička i laboratorijska evaluacija mora se sastojati od detaljne anamneze, uključujući i informacije o prethodnim terapijskim intervencijama i lijekovima, detaljne procjene bilansa tekućine, elektrolita i acidobaznog statusa te procjenu osmolarnosti plazme i urina. Vrlo važno je procijeniti omjer rizika od samog poremećaja, ali i tretmana. Dugotrajni i kronični poremećaji općenito se moraju postupno korigirati tijekom duljeg razdoblja, dok u akutnim poremećajima promptna i brza korekcija daje bolje rezultate.

ZAKLJUČCI

Elektrolitni i acidobazni poremećaji su česti kod novorođenčadi. Prema tradicionalnoj metodi acidobazne analize najčešći poremećaji bile su metabolička acidoza (79,2 %) i respiratorna acidoza (54,5 %). Kod trećine liječene novorođenčadi nađeni su jednostavni acidobazni poremećaji, a u dvije trećine identificirani su miješani acidobazni poremećaji. Etiološki gledano, kod jedne petine ispitanika radilo se o metaboličkoj acidozi povišenog anionskog procjepa, odnosno kod jedne trećine nakon što je vrijednost anionskog procjepa korigirana za vrijednost albumina. Posebno treba istaći visoku zastupljenost hipoalbuminemije, koja je nađena kod tri četvrtine bolesne novorođenčadi. Od elektrolitnih poremećaja najčešće su nađeni hiponatrijemija, hipokloremija, hipokalcijemija i hipomagnezijemija. Od nemjerljivih iona laktati su identificirani kod nešto više od desetine bolesne novorođenčadi uglavnom u niskim koncentracijama. U zaključku, istraživanje pokazuje da je više uzročnih mehanizama prisutno kod novorođenčadi s metaboličkom acidozom na intenzivnom tretmanu. Ovi mehanizmi mogu se odrediti mjerenjem varijabli acidobazne analize, ali i elektrolitnog statusa. Dobro razumijevanje patofiziologije ovih potencijalnih abnormalnosti omogućuje kliničaru prepoznati poremećaje, bolje ih procijeniti

i izabrati bolju opciju u korekciji. Rano otkrivanje uz pažljiv klinički nadzor i razumnu kontrolu nalaza te brza korekcija mogu pomoći u poboljšanju ishoda.

L I T E R A T U R A

1. Almeida HI, Mascarenhas MI, Loureiro HC i sur.. The effect of NaCl 0.9% and NaCl 0.45% on sodium, chloride, and acid-base balance in a PICU population. *J Pediatr* (Rio J) 2015; 91(5): 499-505.
2. Bockenbauer D, Zieg J. Electrolyte disorders. *Clin Perinatol* 2014; 41(3): 575-90.
3. De Curtis M, Rigo J. Nutrition and kidney in preterm infant. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25 Suppl 1: 55-9.
4. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, 10th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2014.
5. Sabol BA, Caughey AB. Acidemia in neonates with a 5-minute Apgar score of 7 or greater - What are the outcomes? *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215(4): 486.e1-6.
6. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991; 119: 417-23.
7. Farr V, Kerridge DF, Mitchell RG. The value of some external characteristics in the assessment of gestational age at birth. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1998; 8: 657-60.
8. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr* 2001; 138 (1): 92-100.
9. Sulemanji M, Vakili K. Neonatal renal physiology. *Semin Pediatr Surg* 2013; 22(4): 195-8.
10. Bourchier D, Weston PJ. Metabolic acidosis in the first 14 days of life in infants of gestation less than 26 weeks. *Eur J Pediatr* 2015; 174(1): 49-54.
11. Smolarova S, Kocvarova L, Matasova K, Zibolen M, Callovskova A. Impact of updated European Consensus Guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome on clinical outcome of preterm infants. *Adv Exp Med Biol* 2015; 835: 61-6.
12. Torer B, Hanta D, Yapakci E i sur. Association of Serum Albumin Level and Mortality in Premature Infants. *J Clin Lab Anal* 2016; 30(6): 867-72.
13. Kurt A, Ecevit A, Ozkiras S, Ince DA, Akcan AB, Tarcan A. The use of chloride-sodium ratio in the evaluation of metabolic acidosis in critically ill neonates. *Eur J Pediatr* 2012; 171(6): 963-9.
14. Verd S, Garcia MJ. Acid-base equilibrium in premature infants: don't forget feeding type. *Eur J Pediatr* 2015; 174(1): 55.
15. Bourchier D, Weston PJ. Metabolic acidosis in the first 14 days of life in infants of gestation less than 26 weeks. *Eur J Pediatr* 2015; 174(1): 49-54.

16. Boniatti MM, Cardoso PRC, Castilho RK, Vieira SRR. Acid-base disorders evaluation in critically ill patients: we can improve our diagnostic ability. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1377-82.

17. Moviat M, Terpstra AM, Ruitenbeek W, Kluijtmans LA, Pickkers P, van der Hoeven JG. Contribution of various meta-

bolites to the "unmeasured" anions in critically ill patients with metabolic acidosis. *Crit Care Med* 2008; 36(3): 752-8.

18. Lekhwani S, Shanker V, Gathwala G, Vaswani ND. Acid-base disorders in critically ill neonates. *Indian J Crit Care Med* 2010; 14: 65-9.

SUMMARY

ELECTROLYTE AND ACID-BASE DISTURBANCES IN CRITICALLY ILL NEONATES

D. HADŽIĆ, N. MLADINA, DŽ. SOFTIĆ and D. SOFTIĆ

Tuzla University Clinical Center, Clinical Department of Pediatrics, Tuzla, Bosnia and Herzegovina

The prevalence of electrolyte and acid-base disturbances in neonates are not sufficiently known. In addition, normal electrolyte and acid-base status parameters in healthy and ill-affected neonates according to gestational and postnatal age have not yet been properly defined. The aim of the study was to determine the prevalence of electrolyte and acid-base disorders in critically ill neonates. We analyzed prospectively collected history, clinical and laboratory data, including electrolyte and acid-base parameters, on 100 consecutive neonates admitted to Department of Intensive Care, Clinical Department of Pediatrics, Tuzla University Clinical Center, from January 2017 to May 2017. On statistical analysis, standard methods of descriptive statistics were employed. The most common disorder was metabolic acidosis (80%), followed by respiratory acidosis, found in 55 (55%) patients, while alkalosis was less common: 18 and 4 critically ill newborns with respiratory and metabolic acidosis, respectively. Mixed acid-base disorders were recorded in 63 (63%) patients. Elevated anion gap was found in 16 (16%) and elevated corrected anion gap in 30 (30%) patients. The grade of metabolic and respiratory acidosis correlated with the disease severity. Statistically significant differences according to gestational age were found for pH, base excess, sodium, chloride, calcium, urea and albumin. In addition to hypoalbuminemia, hyponatremia, hypochloremia and hypocalcemia were mostly reported. Fluid, electrolyte and acid-base balance are essential components in the treatment of neonates at a high risk. It is particularly important in low birth weight neonates. Premature infants usually require parenteral nutrition and fluid, the quantity and composition of which may greatly vary. They also have important developmental restrictions in renal homeostatic mechanisms. Finally, prematurity makes them particularly vulnerable and susceptible to morbidity and mortality, which can be significantly associated with fluid, electrolyte and acid-base imbalance. In conclusion, over-representation of metabolic disorders in our study may in part be explained by the specific physiology of this population, with the disease process itself or therapy related complications as additional risk factors. Careful clinical monitoring and rapid correction can help improve the outcomes.

Key words: neonate, electrolyte and acid-base disturbances, risk factors

CONTRACEPTION USE AND SEXUAL BEHAVIOR AMONG MALE STUDENTS IN BOSNIA AND HERZEGOVINA

AZRA HADŽIMEHMEDOVIĆ, ADEM BALIĆ¹, DEVLETA BALIĆ¹ and AZUR TULUMOVIĆ

Clinical Department of Gynecology and Obstetrics, Tuzla University Clinical Center and

¹Dr Balić Clinic for Human Reproduction, Tuzla, Bosnia and Herzegovina

The aim of the study was to establish the parameters of sexual behavior and contraception use among full time male students in Bosnia and Herzegovina. In a prospective study that included 2128 male students aged 19-24, an anonymous survey was conducted on sexual behavior and contraception use in four university cities in Bosnia and Herzegovina during the 2007-2009 period. Out of the total number of surveyed students (N=2118), 74.6% (n=1581) were sexually active and the largest number of students (16.7%, n=614) had sexual relations with one partner. In the group of subjects with one sex partner, there was a significant difference according to universities ($\chi^2=13.62$; $p=0.009$). There was no significant difference in the number of students' sex partners according to study programs in the groups of subjects with one and two partners ($\chi^2=1.41$; $p=0.492$), but there was a significant difference according to years of studies ($\chi^2=10.13$; $p=0.038$). The mean age at sexarche was 17.35 ± 1.71 years and there was a statistically significant difference in the mean values of sexarche [$F(4, 1576)=9.273$; $p<0.001$]. Out of 1581 sexually active students, 1180 (74.6%) students used contraception at sexual intercourse; 1249 (79%) students reported condom as the method of contraception and 332 (21%) students reported using other methods of contraception. In conclusion, the increase in sexual activity among students was recorded, along with a high rate of contraception use during sexual intercourse.

Key words: students, sexual behavior, contraception, condom, sexarche

Address for Correspondence: Azra Hadžimehmedović, PhD
Stupine B8/VI No. 2
75 000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina
E-mail: azrahadzi@bih.net.ba

INTRODUCTION

One of the characteristics of modern society is the increase of sexual activity among the youth (1-3). Hence, it can be assumed that in Bosnia and Herzegovina (B&H), in accordance with the contemporary tendencies all over the world, sexual activity of the youth is on the increase. Some theoreticians state that young people nowadays learn about sexuality at a much earlier age and from many more sources than before (1,3,4).

As a consequence of insufficient maturity and lack of knowledge and awareness of the need to preserve reproductive health, sexual behavior of young people can often be described as insufficiently responsible without the usage of appropriate protection measures (5,6). Sexual behavior of young people is affected by development, psychological, demographic, social, economic, and educational factors (3,7). The sharp increase of sexual activity among young people of both sexes and the earlier age at entering sexual contacts expose young people to the risks of unplanned pregnancy and sexu-

ally transmitted diseases (4,5,8). Their experiences vary, mainly depending on sex, culture, social environment, race, sexuality, and socio-economic status (8,9).

Young persons, male in particular, are more prone to risky behaviors, often have more sex partners and more risky partners. In addition, they are more prone to unplanned and accidental sexual relations and to avoidance of condom use.

The aim of this study was to establish the parameters of sexual behavior and contraception use among full time male students in B&H.

SUBJECTS AND METHODS

The study was conducted among male students in the four largest university cities in B&H with five universities (University of Sarajevo, University of Tuzla, University of Banja Luka, and two Universities of Mostar).

The total sample consisted of 2128 male subjects aged from 19 to 24 years, regular students of different universities, at different years of study and different study departments.

The survey was voluntary and anonymous, conducted among students of various schools (natural sciences, technical sciences, social sciences, and medicine) during the 2007-2008 and 2008-2009 academic years. The survey was conducted in accordance to the authorization granted by the universities that participated in the research. The subjects gave their oral consent for participation in the research and were able to withdraw from the study at any point during questionnaire filling out.

This observational, cohort study was performed by using an appropriate original and anonymous questionnaire. The questionnaire was structured specifically for this study, originally designed for the purpose of a PhD thesis at the School of Medicine in Tuzla and later adapted to our research.

After having been introduced into the purpose of the study, each subject completed a questionnaire comprising questions about their sexual behavior and contraception. The majority of the study subjects were willing to fill out the questionnaire.

The first part of the questionnaire was related to personal data of the subjects (university, school, year of study, age and place of birth, location and type of residence). The second part of the questionnaire included data on sexual behavior (sexarche, number of sexual partners, and use of contraception).

On data processing, standard methods of descriptive and inference statistics were employed. Quantitative data referring to sexarche were analyzed using the ANOVA statistical method. Qualitative data were tested using the χ^2 -test and z test that determine statistical significance of differences of proportion. On testing statistical hypotheses, the level of significance was set at $p < 0.05$. For statistical analyses, Microsoft Office Excel (graphic presentation and statistical package) and Arcus QuickStat biomedical were used.

RESULTS

The study included 2128 full time male students at different years of studies and study programs in four university cities in B&H. The largest number of surveyed students were enrolled in the first, second and third years of studies, while in terms of study groups the schools of social sciences prevailed (Table 1).

Table 1

Distribution of male students according to years of study and study departments at universities in Bosnia and Herzegovina

	City				
	Sarajevo	Tuzla	Mostar	Banja Luka	Total
Years of study					
I	169	142	372	69	652
II	76	140	213	111	540
III	54	102	217	107	480
IV	58	69	103	109	339
V	46	31	109	16	117
Study department					
Natural, technical sciences	118	213	292	170	793
Social sciences	199	116	569	166	1050
Medicine	56	115	49	65	285

Out of the total number of students surveyed, there were 74.6% ($n=1581$) sexually active students. According to the number of their sexual partners, there were 16.7% ($n=614$) of them with one partner, 12.5% ($n=456$) with two partners, and 14% ($n=511$) with three or more sex partners. The rate of students' sex relations with one sex partner ranged from 44.6% ($n=128$) in Sarajevo and 41.9% ($n=244$) in Mostar to 30.6% ($n=115$) in Banja Luka, and of those with three or more sex partners 37.2% ($n=140$) in Banja Luka and 36.2% ($n=122$) in Tuzla. Thus, it is evident that there was a significant difference in the proportion of subjects with one sex partner according to universities ($\chi^2=13.62$; $p=0.009$).

There was no significant difference in the number of sex partners of male students (according to study programs) in the proportion of subjects with one and two partners ($\chi^2=1.41$; $p=0.492$). There was a significant difference in the proportion of male students with one and two partners according to years of studies ($\chi^2=10.13$; $p=0.038$).

The mean age at sexarche for the male students included in the research was 17.35 ± 1.71 years. The mean age at sexarche was significantly lower at the University of Mostar than at the University of Tuzla ($p=0.002$) (Figure 1).

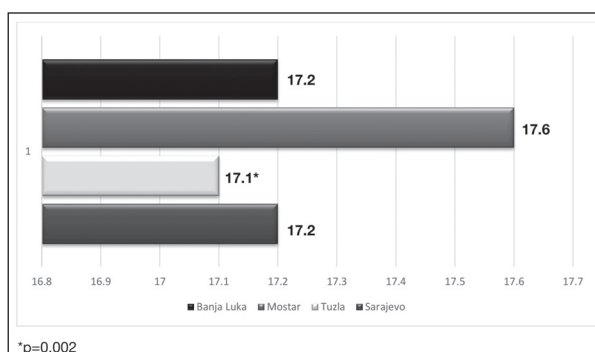


Fig. 1. Mean age at sexarche in male students in Bosnia and Herzegovina.

Using ANOVA for testing statistical significance of difference at sexarche for the subjects at different universities yielded a statistically significant difference in sexarche mean values [$F(4,1576)=9.273$; $p<0.001$].

Contraception in sexual intercourse was used by 74.6% ($n=1180$) of the sexually active students. Condom as the method of contraception was reported by 79% ($n=1249$), and other methods (*coitus interruptus*, female sex partners using oral hormone contraception) were reported by 21% ($n=332$) of these subjects. The rate of using condom as a contraceptive method for male students ranged from 82% ($n=477$) at the University of Mostar to 70.3% ($n=213$) at the University of Sarajevo (Figure 2).

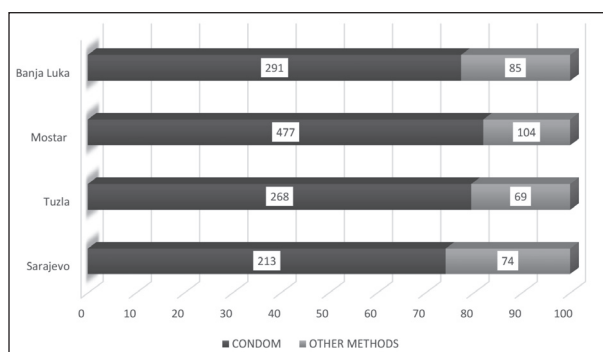


Fig. 2. Contraception use among male students at universities in Bosnia and Herzegovina.

DISCUSSION

Data obtained in this study indicated that there were 74.6% of sexually active male students, while the number of their sex partners ranged from one partner (16.7%) to three or more partners (14%). In the group of subjects with one sex partner, there were significant differences according to universities ($\chi^2=13.62$; $p=0.009$) and years of studies ($\chi^2=10.13$; $p=0.038$), whereas no significant difference was found in the number of sex partners according to study programs in the group of subjects with one and two partners ($\chi^2=1.41$; $p=0.492$). The mean age at sexarche among students in B&H was 17.35 ± 1.71 years.

What are data on the neighboring countries? The results of physical examinations of first year students in the academic year 2008-2009 at the schools of the University of Zagreb and University of Rijeka showed that 65.2% (Zagreb) and 72% (Rijeka) of the students were sexually active (10). The Croatian data show that the student population start having sexual relations at an earlier age (16 or 17 years of age) (10-13). In a study conducted in the academic year 2008-2009, male students stated that they had a higher number of partners

(>4 sexual partners) and more often had intercourse with unknown and promiscuous persons than female students (10,11). In Serbia, the youth start having sexual relations at an earlier age (15 or 16 years of age) (14-16).

The data vary all over the world and mainly indicate an increase in sexual activity of the youth. The studies conducted in Finland among university students showed that 80% of the subjects were sexually active, while at four universities in Egypt 26% of male students confirmed that they were sexually active (17,18).

The share of youth who had sex before the age of 15 in the United States was 14%, in Canada, France and the United Kingdom 4%-9%, and in Sweden 12% (19). At the University of Tirana, the mean age at sexarche in students is 17.9 years, which is close to our results (20). A study conducted among the Canadian youth aged 15-24 showed the mean age at sexarche in young men was 16.7 years, and that the university educated young people entered sexual relations at a later mean age (18.6 years) as compared with those less educated (17.2 years) (21).

However, there also are data on a relatively constant mean age at sexarche such as, for example, in a Swedish study conducted in the 1999-2004 period, where the mean age at sexarche was 17.6 years in 1999 and 17.4 years in 2004 (22).

Condom as the method of contraception was reported by 79% of the male students in B&H, whereas other methods (*coitus interruptus*, female sex partners using oral hormone contraception) were mentioned by 21% of subjects. In other European countries such as Greece, Finland, Sweden, and Denmark, condom was found to be used as contraception by 45%-60% of subjects (18,23,24). A study in three cities in Italy showed that 84.9% of young people used condom as contraception (25). A high level of condom use (75%) during sexual intercourse was recorded among Japanese students (26), which is close to our data for young students. A study of sexual behavior of young people conducted in Finland showed that condom was reported by 79% of the young men, whereas one-third of the subjects did not use contraception (18).

Data for B&H are rather scarce, with general information on similar studies related to the reproductive health of young people, except for the articles by some authors and the UNDP report on the study conducted in B&H in 1999 (27-30).

CONCLUSION

The increase in sexual activity among male students was recorded along with the high rate of contraception use during sexual intercourse. Risky sexual behavior of the youth may result in serious and permanent consequences, primarily for their reproductive health but also for their general health condition (31,32). It is therefore extremely important to know the basic parameters of sexual behavior in order to design a high quality prevention program.

REFERENCES

1. Gavin L, MacKay AP, Bown K, Harrier S, Vnetura SJ, Kann L, Rangel M, Berman S, Dittus P, Lidodon N, Markowitz L, Sternberg M, Weinstock H, David-Ferdon C, Ryan G. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexual and reproductive health of persons aged 10-24 years - United States, 2002-2007. *MMWR Surveill Summ* 2009; 58(6): 1-58.
2. Panatto D, Amicizia D, Trucchi C *et al.* Sexual behaviour and risk factors for the acquisition of human papillomavirus infections in young people in Italy: Suggestions for future vaccination policies. *BMC Public Health* 2012; 12: 623-8.
3. WHO. Sexual Health. Available online: http://www.who.int/topics/sexual_health/en/ (accessed on 13 February 2015). WHO. Sexual Health Issues. Available online: http://www.who.int/reproductive_health/topics/sexual_health/issues/en/ (accessed on 13 February 2015).
4. Wellings K, Nanchahal K, Macdowall W *et al.* Sexual behaviour in Britain: early heterosexual experience. *Lancet* 2001; 358: 1843-50.
5. Rink E, Montgomery-Andersen R, Anastario M. The effectiveness of an education intervention to prevent chlamydia infection among Greenlandic youth. *Int J STD AIDS* 2015; 26: 98-106.
6. Stanković B. Socijalni uticaji i reproduktivno zdravlje adolescenata. *Sociološki pregled* 2007; 41(3): 325-50.
7. Mulu W, Yimer M, Abera B. Sexual behaviours and associated factors among students at Bahir Dar University: a cross sectional study. *Reprod Health* 2014; 11: 84-9.
8. Rada, C. Sexual Behaviour and Sexual and Reproductive Health Education: A Cross Sectional Study in Romania. *Reproductive Health* 2014; 11, 48-56.
9. Pereira H, Carmo A. Sexually Transmitted Diseases: Knowledge and Perceived Prevalance of Symptoms in University Students. *Int STD Res Rev* 2014; 2(1): 01-11.
10. Kuzman M, Pejnović-Franelić I, Pavić Šimetin I, Mayer D, Rojnić Palavra I, Pejak M. Navike i ponašanja u vezi sa zdravljem studenata prve godine studija Sveučilišta u Zagrebu i Rijeci. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo i Ministarstvo zdravstva, obrazovanja i športa, 2011.
11. Džepina M, Čavlek T. Zdravstvena zaštita studenata. *Medix* 2004; 54/55: 151-4.
12. Čorkalo D, Renić D. Stavovi, znanja i ponašanja studenata u vezi sa AIDS-om. *Društvena istraživanja* Zagreb 1998; 2-3 (40-41): 287-304.
13. Štulhofer A. Sociokulturni i psihosocijalni aspekti rizičnog seksualnog ponašanja. *Medicus* 2009; 18(1): 123-9.
14. Cucić V, Bjegović V, Ignjatović D, Ilić B, Beara V. Rapid assessment and response on HIV/AIDS among especially vulnerable young people in Serbia. Beograd, February, 2002.
15. Kapamadžija A, Bjelica A, Segecdi D. Sex knowledge and behavior in male high school students. *Med Pregl* 2000; 53(11-12): 595-9.
16. Sedlecki K. Ponašanje i stavovi adolescenata relevantni za reproduktivno zdravlje. *Stanovništvo* 2001; 1-4: 91-117.
17. DeJong J, Jawad R, Mortagy I, Shepard B. The Sexual and Reproductive Health of Young People in the Arab Countries and Iran. *Reproductive Health Matters* 2005; 13(25): 49-59.
18. Ramiro L, Windlin B, Reis M *et al.* Gendered trends in early and very early sex and condom use in 20 European countries from 2002 to 2010. *Eur J Public Health* 2015; 25(Suppl. 2): 65-8.
19. Darroch JE, Singh S, Frost J and Study team. Differences in Teenage Pregnancy Rates Among Five Developed Countries: The Roles of Sexual Activity and Contraceptive use. *Family Planning Perspectives* 2001; 33.
20. Burazeri G, Roshi E, Tavanxhi N, Orhani Z, Malo A. Sexual Practices of Undergraduate Students in Tirana, Albania. *Croat Med J* 2003; 44(1): 80-5.
21. Hansen L, Mann J, McMahon S, Wong T. Sexual Health. *BMC Womens Health* 2004; 4(1): 24-8.
22. Sorensen NO, Marcussen S, Backhausen MG *i sur.* Fertility awareness and attitudes towards parenthood among Danish university college students. *Reproductive Health* 2016; 13: 146-56.
23. Poscia A, Ignazio La Milia D *et al.* Sexual behaviours and pre-conception health in Italian University students. *Ann Ist Super Sanit* 2015; 51(2): 116-20.
24. Nikula M, Gissler M, Jormanainen V, Sevon T, Hemminki E. Sexual behaviour and lifestyles of young men in Finland, 1998-2005. Cross-sectional survey of military conscripts. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009; 14(1): 17-26.
25. Drago F, Ciccarese G, Zangrillo F *et al.* A Survey of Current Knowledge on Sexually Transmitted Diseases and Sexual Behaviour in Italian Adolescents. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13: 422-32.
26. Yamamoto K. Cross-sectional Study on Attitudes toward Sex and Sexual Behavior among Japanese College Students. *J Physiol Anthropol* 2006; 25: 221-7.
27. UNDP (2000) Human Development Report Bosnia and Herzegovina 2000 Youth.
28. Kajić M, Tomić V, Martinac M, Mikulić-Kajić M, Orlović M. Medical students attitudes towards contraception. *Medicina Academica Mostarien* 2015; 3: 46-8.

29. Hadžimehmedović A, Balić A, Balić D. Poznavanje i primjena metoda kontracepcije kod srednjoškolaca Tuzlanskog kantona. Med Glas 2006b; 3 (2): 53-7.

30. Selak S, Jurić V, Hren D, Jurić M. What Do Young People from Mostar, Bosnia and Herzegovina Know about Contraception and Sexual Health? CMJ 2004; 45(1): 44-9.

31. Makenzius M, Gadin KG, Tyden T, Romild U, Larsson M. Male students behaviour, knowledge, attitudes and needs in sexual and reproductive health matters. Eur J Contracept Health Care 2009; 14(4): 268-76.

32. Sahin NH. Male university students views, attitudes and behaviors towards family planning and emergency contraception in Turkey. J Obstet Gynaecol 2008; 34(3): 392-398.

SAŽETAK

KORIŠTENJE KONTRACEPCIJE I SPOLNO PONAŠANJE STUDENATA U BOSNI I HERCEGOVINI

A. HADŽIMEHMEDOVIĆ, A. BALIĆ¹, D. BALIĆ¹ i A. TULUMOVIĆ

*JZU Univerzitetski klinički centar, Klinika za ginekologiju i opstetriciju i
¹IVF Centar "Dr Balić", Tuzla, Bosna i Hercegovina*

Cilj rada je definirati parametre spolnog ponašanja i upotrebu metoda kontracepcije kod redovnih studenata u BiH. *Ispitanici i metode*: U prospektivnoj studiji na 2.128 redovnih studenata, u dobi od 19 do 24. godine života provedena je anonimna anketa o spolnom ponašanju i korištenju kontracepcije u 4 univerzitetska grada u BiH u razdoblju od 2007. do 2009. god. *Rezultati*: Od ukupnog broja anketiranih studenata (N=2.118) spolno aktivnih je bilo 74,6 % (N=1.581), a najveći broj studenata - 16,7 % (N=614) imao je spolne odnose s jednim partnerom. U proporciji ispitanika s jednim spolnim partnerom postoji značajna razlika po univerzitetima za muške ispitanike ($\chi^2=13,62$; $p=0,009$). Ne postoji značajna razlika u broju spolnih partnera studenata prema studijskim skupinama, prema proporciji ispitanika s jednim i dva partnera ($\chi^2=1,41$; $p=0,492$), ali postoji značajna razlika po godinama studija studenata muškaraca ($\chi^2=10,13$; $p=0,038$). Srednja dob seksarhe je $17,35 \pm 1,71$ godina, te postoji statistički značajna razlika srednjih vrijednosti seksarhe ($F(4,1576)=9,273$; $p<0,001$). Kontracepciju je koristilo 74,3 % spolno aktivnih studenata. Kondom kao metodu kontracepcije koristili su u 79 % (N=1249) slučajeva, a druge metode u 21 % (N=332) slučajeva. *Zaključak*: Porast spolne aktivnosti među studentima muškog spola registriran je uz visoku stopu korištenja kontracepcije tijekom spolnog odnosa.

Ključne riječi: studenti, spolno ponašanje, kontracepcija, kondom, seksarha

STOPE POJAVNOSTI I SMRTNOSTI OD RAKA DEBELOG CRIJEVA I REKTUMA U BJELOVARSKO - BILOGORSKOJ ŽUPANIJI 2000. – 2010.

DAVORIN DIKLIĆ i IVANA CERONJA¹

Opća bolnica Bjelovar, Jedinica djelatnosti za kirurgiju i ¹Zavod za javno zdravstvo Bjelovarsko-bilogorske županije, Bjelovar, Hrvatska

Cilj rada je odrediti stope pojavnosti i smrtnosti od kolorektalnog karcinoma (KRK) u Bjelovarsko-bilogorskoj županiji (BBŽ) između 2000. i 2010. godine. *Postupci*: Podatci o pojavnosti prikupljeni su iz Hrvatskog registra za rak, dok su podatci o smrtnosti prikupljeni iz baze podataka Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Kako bismo opisali promjene u trendovima ovisno o spolu, koristili smo *crude rate* (približna stopa). *Rezultati*: KRK kod muškaraca primjenom analize uz pomoć točaka spajanja pokazuju trend porasta kako pojavnosti (EAPC 2,9 %), tako i smrtnosti (EAPC 2,1 %) u Hrvatskoj, dok je trend porasta pojavnosti i smrtnosti u BBŽ-u stalan u zadnjih nekoliko godina, tako da je u 2012. godini BBŽ bila na prvom mjestu u Hrvatskoj. Kod žena porast pojavnosti nije bio značajan, ali je prosječni godišnji postotak promjene smrtnosti u zadnjih 10 godina značajno porastao za 1,1 %. *Zaključak*: Pojavnost i stopa smrtnosti od KRK u Hrvatskoj je još uvijek rastuća što je itekako naglašeno u Bjelovarsko bilogorskoj županiji. Porast stope smrtnosti ukazuje na potrebu što učinkovitije primarne prevencije te na povećanje broja odaziva u sklopu Nacionalnog programa za rano otkrivanje raka debelog crijeva. Za poboljšanje rezultata liječenja potrebno je utvrditi akreditirane centre s multidisciplinarnim timovima za liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od KRK.

Ključne riječi: kolorektalni karcinom (Hrvatska); kolorektalni karcinom (Bjelovarsko-bilogorska županija); pojava; smrtnost; akreditirani centri

Adresa za dopisivanje: mr. sc. Davorin Diklić, dr. med.
Opća bolnica Bjelovar
Mihanovićeve 8
43 000 Bjelovar, Hrvatska
E-pošta: davorin.diklic@obbj.hr

UVOD

Kolorektalni karcinom je veliki javnozdravstveni problem u svijetu s trendom stalnog porasta novooboljelih osoba. Godišnje je otprilike 950.000 novo dijagnosticiranih slučajeva u svijetu (1). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO) za Europsku uniju, KRK je tumor na prvom mjestu sa 471000 novih slučajeva godišnje, a stopa smrtnosti je 28,2 na 100000 stanovnika. U Rezoluciji Europskog Parlamenta 2010. godine se poziva na prihvaćanje preventivnih programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva (2). U 2009. godini u Hrvatskoj KRK je drugi uzrok smrtnosti od raka u muškaraca (N=1063, 049,77/100.000), kao i žena (N=803, 34,89/100.000), tj. od ukupnog broja dijagnosticiranih slučajeva raka u Hrvatskoj na ovu bolest otpada 15-16 % slučajeva u muškaraca i 13-

14 % slučajeva u žena (3). Rizik za KRK naglo raste s godinama, naročito iznad 60. godine života. U najstarijim dobnim skupinama debelo crijevo je najčešće sijelo raka. Svaka osoba starija od 50 godina nosi 5 % rizika da će do 74. godine razviti KRK, odnosno 2,5 % rizika da će umrijeti od KRK. U razvijenim zemljama svijeta raste opterećenje KRK-om što je izravno povezano s produženjem očekivanog životnog vijeka. Smatra se da će u razvijenim zemljama od KRK tijekom života oboljeti približno 4,6 % muškaraca i 3,2 % žena, a omjer pojavnosti između muškaraca i žena iznosi 1,05:1 (4). Pojavnost također raste u mnogim zemljama u razvoju, jer ishrana i način života su sve sličniji onima u razvijenim zapadnim zemljama, ali i porastom siromaštva. Čimbenici rizika su mnogobrojni, između ostalog nepravilna ishrana kao što je povećani unos masnoća životinjskog podrijetla i crve-

nog mesa (stvaranje karcinogenih slobodnih radikala i karcinogene litokolne kiseline) i smanjeni unos povrća (prirodna vlakna) (5). Porast rizika od 6 % za razvoj KRK otpada na genetsku predispoziciju u bolesnika s obiteljskom adenomatoznom polipozom (OAP), Gardnerovim, Turcotovim (GTS) i Peutz-Jeghersovim sindromom (PJS) (6-9). Sindrom hereditarne adenokarcinomatose, ulcerozni kolitis, Crohnova bolest, zračenje male zdjelice i polipi debelog crijeva jednako tako imaju utjecaj na nastanak maligniteta. Isto tako smanjena tjelesna aktivnost, debljina, pušenje cigareta i unos većih količina alkohola povećavaju rizik (10-12). Mnoge studije su pokazale da dijabetičari imaju povećani rizik za KRK (13). Iako dijabetes tipa 2 i KRK dijele slične čimbenike rizika, uključujući debljinu i sjedilački način života, povezanost između tih dviju bolesti ostaje čak i kad se isključe fizička (ne)aktivnost, indeks tjelesne mase i opseg struka (14). Osim toga, dokazano je da žene u postmenopauzi koje koriste hormone imaju nižu učestalost KRK; što je uporaba dugotrajnija, smanjenje rizika je veće. Međutim, 3 godine nakon prestanka uzimanja hormona, rizik se izjednačuje s onim kod žena koje nisu koristile hormone (15-18), a zaštitno mogu djelovati vitamini A, C, E te kalcij i selen u prehrani, te dugotrajna i regularna upotreba aspirina i nesteroidnih protuupalnih lijekova. Prema rezultatima 18 kliničkih studija, vitamin D smanjuje rizik od raka debelog crijeva za 33 % (19-21). Pozitivna obiteljska anamneza je dokazani nasljedni faktor rizika sa 15 % do 20 % slučajeva na razini stanovništva (22). Očekivano petogodišnje preživljavanje u Europi za oba spola iznosi ukupno 56,2 % (23). Rano otkrivanje KRK u zdravoj asimptomskoj populaciji (probir, pretraživanje - engl. *screening*) jedan je od načina poboljšanja zdravlja. Primarne mjere prevencije omogućuju sprječavanje bolesti uklanjanjem poznatih čimbenika koji utječu na porast rizika. Sekundarna prevencija ima za cilj ranu i pravovremenu dijagnostiku i liječenje, a mogućnost tercijarne prevencije je u kontroli i prevenciji metakronih lezija.

Primarnu prevenciju čine identifikacija i eradikacija etioloških čimbenika u koje ubrajamo: dijetalne principe, kalorijski unos hrane, alkohol, pušenje i fizičku aktivnost. Sekundarna prevencija ima za cilj utvrditi populaciju visokog rizika kako bi se mogle provesti mjere prevencije nastanka KRK. U skupinu osoba visokog rizika pripadaju one s PAP, hamartomatoznom polipozom, PJS, juvenilnom adenomatoznom polipozom, obiteljskom anamnezom polipa ili raka debelog crijeva, kroničnom ulceroznom ili granulomatoznom upalom debelog crijeva. Tu spadaju i osobe koje u osobnoj anamnezi imaju polipe debelog crijeva, rak debelog crijeva, zračenje zdjelice. Sekundarna prevencija nužna je i u osoba s obiteljskom anamnezom hereditarnoga nepolipoznog raka debelog crijeva. Primjena metoda ranog otkrivanja, kao što je gvajakov test

na okultno krvarenje u stolici (gTOKS) te kolonoskopija, može smanjiti smrtnost od KRK, ali i pojavnost s obzirom na uklanjanje adenomatoznih polipa prije progresije u invazivni rak. Zapadnoeuropske zemlje su uvele sekundarnu prevenciju sredinom 20. stoljeća, koja se temeljila na gTOKS te pratećoj kolonoskopiji (24,25). Međutim zbog nepouzdanosti gTOKS neke zemlje su uvele apsolutno pouzdan imunokemijski test na okultno krvarenje (iTOKS). Više zemalja EU provodi organizirani populacijski program, a dio oportunistički način probira (26-28). U svibnju 2012. godine 9 zemalja provodi *population-based screening* (B, DK, ES, F, GB, I, NL, SE, SV) (pokrivenost od 10 % do 100 %). Oportunistički pristup provodi 7 zemalja (A, CZ, D, GR, L, P, PL) (pokrivenost od 10 % do 100 %). Probni program postoji u 2 zemlje (IRL, S). Još nisu krenuli ili se nema podataka u 9 zemalja (BG, CY, EST, H, LT, LV, M, R, SK, SE). (*European colorectal cancer days - Brno 2012: Prevention and screening*).

Pojavnost KRK u Hrvatskoj je u porastu za oba spola (u ukupnoj učestalosti sudjeluje sa 16 % u muškaraca i 13 % u žena), dok je smrtnost zadnjih godina stabilna u žena, a u porastu kod muškaraca. Učinci uvođenja nacionalnog programa probira KRK za sada ne daju zadovoljavajuće rezultate, odaziv stanovnika je ispod 20 posto, ovisno o regiji. To snažno ukazuje na potrebu za poboljšanjem prevencije i liječenja. Potrebno je uložiti trud u otkrivanje razloga neodaziva ciljne populacije i sukladno tome, na prikladne načine povećati informiranost i promicanje odaziva. Potrebno je provesti više istraživanja faktora koji utječu na odaziv i mogu se modificirati i vidjeti radi li se ponajviše o problemima praktične prirode, socijalne poželjnosti ponašanja, ili dubljih psiholoških i kognitivnih faktora (29).

Cilj ove studije je analizirati pojavnost i smrtnost u BBŽ u vremenu 2000. do 2010. godine za oba spola te ih usporediti s rezultatima na razini Hrvatske.

ISPITANICI I METODE

Ciljna populacija su osobe u dobi 50-74 godine (u Hrvatskoj je to oko 1,2 milijuna ljudi) testiranjem na TOKS svake druge godine, uz minimalni obuhvat od 60 %. Osnovni cilj je smanjenje mortaliteta od 15 % pet godina nakon početka programa, otkriti rak u ranijem stadiju te tako poboljšati mogućnost izlječenja, kvalitetu života i preživljenje oboljelih. Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva za osobe u dobi 50-74 godine na području Bjelovarsko-bilogorske županije počeo je 10. 1. 2008. godine. (publikacije 2010. godine, ZZJZ BBŽ) Podatci za pojavnosti su dobiveni od Hrvatskog nacionalnog registra za rak. Registar za

rak je osnovan 1959., pokriva cjelokupnu populaciju Hrvatske (oko 4,4 milijuna stanovnika). Oslanja se na obavezujuće prijave iz primarne i sekundarne zdravstvene zaštite te potvrde o umrlima Hrvatskog zavoda za statistiku. Registar je sudjelovao sa svojim podacima u posljednja tri izdanja *Cancer Incidence in Five Continents Series*.

Podatci o smrtnosti prikupljeni su iz baze podataka Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Kako bismo opisali promjene u trendovima pojavnosti i smrtnosti koristili smo približnu stopu (engl. *crude rate*), tj. broj umrlih u godini na procijenjeni broj stanovnika sredinom iste godine. Podatke o procjeni broja stanovnika sredinom godine dobili smo iz Hrvatskog zavoda za statistiku prema popisu stanovništva iz 2001. godine. Pojavnost i umiranje od raka debelog crijeva često su povezani s dobi, spolom i drugim socio-demografskim obilježjima populacije. Zbog toga opće, grube

stope nisu prikladne za usporedbu dviju ili više populacija koje se značajno razlikuju po navedenim obilježjima. Primjerice, starija će populacija imati višu grubu stopu smrtnosti od KRK od mlađe, premda su grube stope u pojedinim dobnim skupinama jednake. Usporedba samo takvih grubih stopa dovodi do pogrešnih zaključaka. Da bi se to izbjeglo upotrijebili smo izravnu standardiziranu metodu upotrebom svjetske standardizirane populacije kao reference (dobno standardizirana stopa, (engl. *age standardized rate* - ASR).

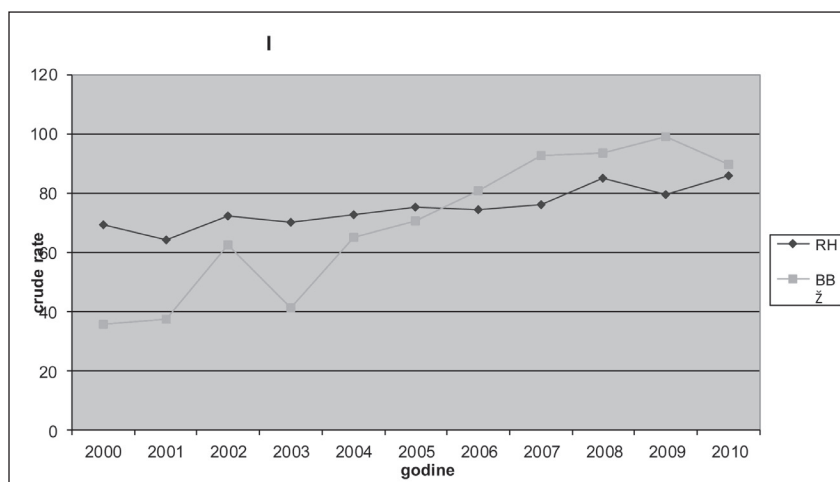
REZULTATI

Od 2000. do 2010. u Hrvatskoj je bilo 30.737 slučajeva KRK kod oba spola. U istom tom vremenu u BBŽ bilo ih je ukupno 832.

Tablica 1.

Muškarci, pojavnost i smrtnost KRK u Hrvatskoj i BBŽ-u u razdoblju 2000.-2010. Broj slučajeva, približna stopa, dobno standardizirana stopa na 100.000

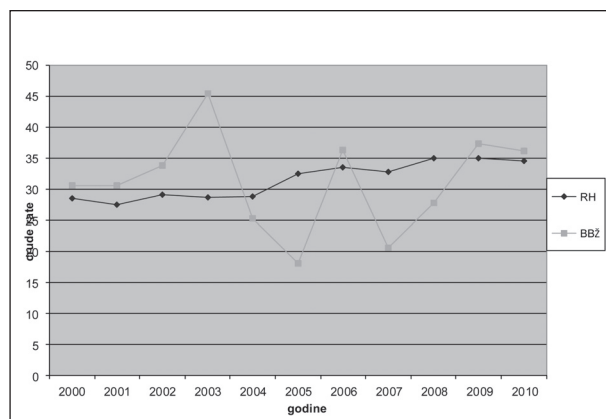
HRVATSKA							BJELOVARSKO-BILOGORSKA ŽUPANIJA						
God.	Pojavnost			Smrtnost			God.	Pojavnost			Smrtnost		
	Br.	crude rate	ASR	Br.	crude rate	ASR		Br.	crude rate	ASR	Br.	crude rate	ASR
2000.	1503	69,3	43,5	841	39,6	23,9	2000	23	35,7	6,9	14	21,7	4,3
2001.	1369	64,4	39	770	36	21,8	2001	27	37,3	8,1	26	40,4	6,4
2002.	1544	72,3	43,3	885	41,4	24,6	2002	40	62,6	12,4	26	40,7	8,6
2003.	1482	70,2	41,3	956	45,3	26	2003	26	41,1	7,7	22	34,7	7,3
2004.	1556	72,8	42,7	898	42	24,1	2004	41	65,2	12	20	31,8	5,2
2005.	1609	75,2	43,5	998	46,7	26	2005	44	70,5	12,1	33	52,9	8,4
2006.	1595	74,6	42,1	1028	48,1	27,3	2006	50	80,8	14,5	32	51,7	7,6
2007.	1626	76,1	42,9	982	46	25,1	2007	57	92,9	16,2	33	53,8	8,6
2008.	1818	85	47,5	1052	49,2	26	2008	57	93,5	15,5	40	65,6	9,9
2009.	1703	79,7	48	1063	49,8	25,87	2009	60	99,1	16,1	35	57,8	9,7
2010	1826	85,7	52,7	1139	53,4	28,36	2010	54	89,8	13,1	30	49,9	6,8



Sl. 1. Muškarci, pojavnost KRK upotrebom približne stope, usporedba BBŽ-a i RH-a

Tablica 2.
Žene, pojavnost i smrtnost od KRK u Hrvatskoj i BBŽ-u u razdoblju 2000.-2010. Broj slučajeva, približna stopa, dobno standardizirana stopa na 100.000.

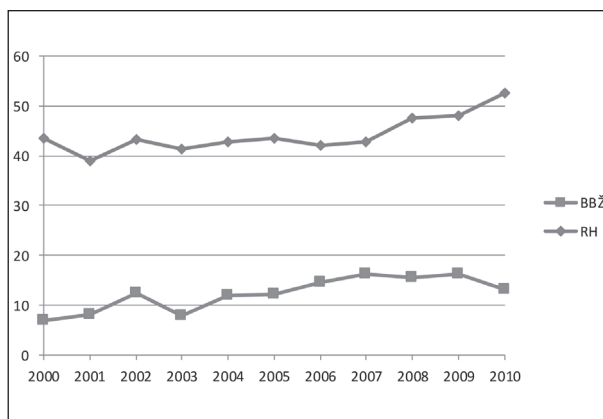
HRVATSKA							BJELOVARSKO-BILOGORSKA ŽUPANIJA						
		Pojavnost			Smrtnost			Pojavnost			Smrtnost		
God.	Br.	crude rate	ASR	Br.	crude rate	ASR	God.	Br.	crude rate	ASR	Br.	crude rate	ASR
2000.	1197	61,3	24	668	28,6	12,59	2000	37	53,9	10,6	21	30,6	6
2001.	1072	46,2	21,7	640	27,6	11,62	2001	25	36,4	6,1	21	30,6	4,5
2002.	1116	48,2	22,6	673	29,1	12,59	2002	31	45,5	6,9	23	33,8	5,8
2003.	1213	52,5	23,5	666	28,8	11,84	2003	37	54,8	10,3	24	45,5	4,7
2004.	1143	49,5	22	666	28,9	11,59	2004	34	50,7	9,6	17	25,4	3,2
2005.	1237	53,7	23,7	749	32,5	12,38	2005	24	36,1	6,2	12	18,1	2,2
2006.	1175	51,1	21,9	772	33,6	12,84	2006	26	39,5	7,2	24	36,4	4,7
2007.	1215	52,9	22,9	756	32,9	12,51	2007	33	50,6	8,1	20	20,6	4,3
2008.	1254	54,7	23,4	803	35	13,07	2008	29	44,8	9,3	18	27,9	5,4
2009.	1230	53,6	32,2	803	35	15,78	2009	45	70,1	11,8	24	37,4	4,4
2010.	1241	54,2	32	792	34,6	16,6	2010	32	50,3	8,4	23	36,2	4,9



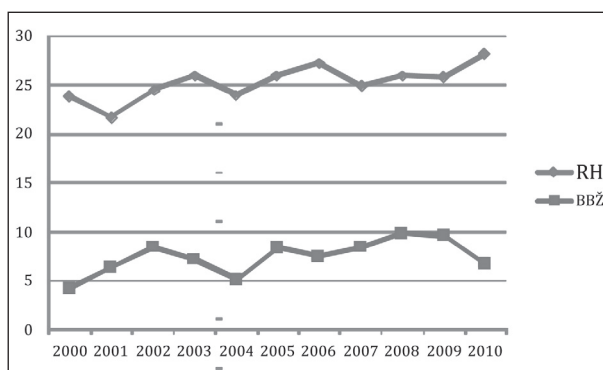
Sl. 2. Žene, smrtnost od KRK upotrebom približne stope, usporedba BBŽ-a i RH-a

Napomena: Kao standardna populacija za izračun crude rate (približne stope) uzeta je procjena broja stanovnika sredinom svake godine za RH-a te za BBŽ-e i to prema popisu iz 2001., jer su procjene za sva kretanja stanovništva između 2001. i 2010. uzete na temelju tog popisa obzirom da je sljedeći popis bio 2011.

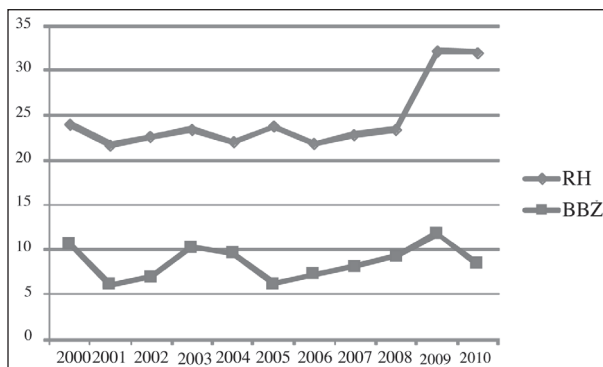
Rak kod muškaraca od 1501 u 2000. je porastao na 1826 u 2010. u Hrvatskoj, a u BBŽ-u s 23 u 2000. na 54 u 2010., dakle dvostruko.



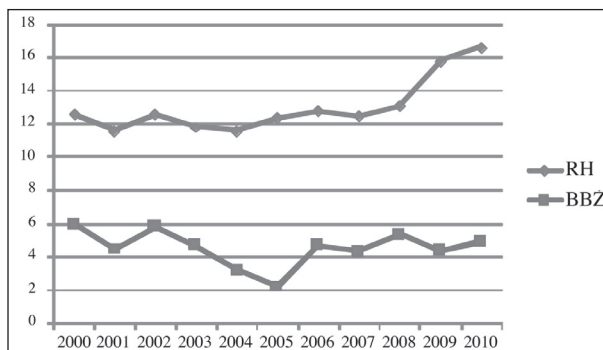
Sl. 3. Muškarci, trend pojavnosti KRK upotrebom ASR-a u BBŽ-u i RH-a



Sl. 4. Muškarci, trend kretanja smrtnosti od KRK upotrebom ASR-a u BBŽ-u i RH-a

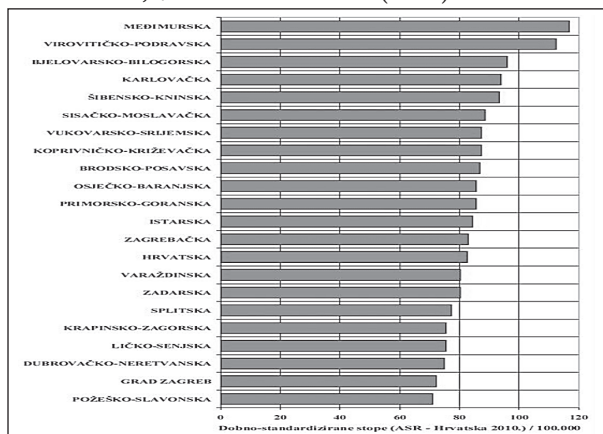


Sl. 5. Žene, usporedba kretanja pojavnosti KRK upotrebom ASR-a u BBŽ-u i RH-a



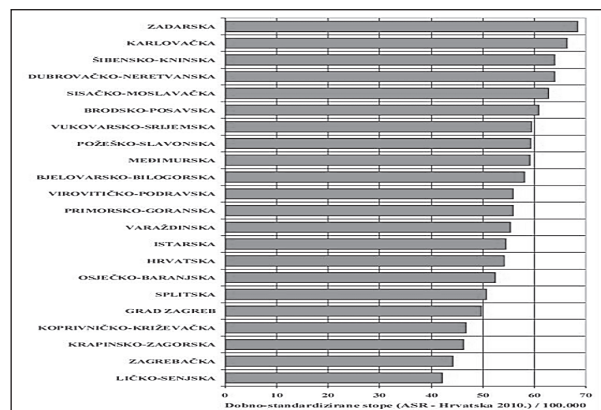
Sl. 6. Žene, trend kretanja smrtnosti od KRK upotrebom ASR-a u BBŽ-u i RH-a

Kod muškaraca stopa pojavnosti KRK u Hrvatskoj 2010. iznosila je 52,7/100.000 stanovnika (n-1826), a u BBŽ-u 13,1/100.000 stanovnika (n-54), dok je smrtnost u Hrvatskoj 28,36/100.000 stanovnika (n- 1139), a u BBŽ-u 6,8/10.000 stanovnika (n-30).



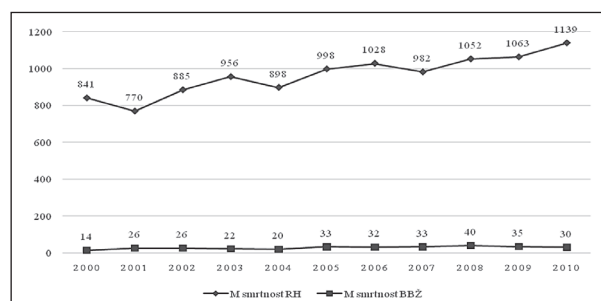
Sl. 7. Dobno standardizirane stope pojavnosti KRK u RH 2009. - 2010. godine prema županijama, muški (Izvor podataka: Registar za rak, RH)

Stopa pojavnosti KRK žena u RH 2010. je iznosila 32/100.000 stanovnika (n-1241), a u BBŽ-u 8,4/100.000 stanovnika (n-32), dok je smrtnost u RH 16,6/100.000 stanovnika (n-792), u BBŽ-u 4,9/100.000 stanovnika (n-23).

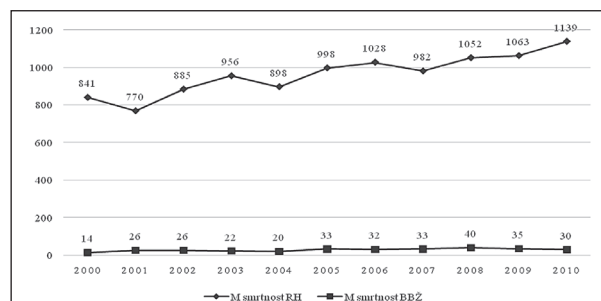


Sl. 8. Dobno standardizirane stope pojavnosti KRK u RH 2009.-2010. godine prema županijama, žene (Izvor podataka: Registar za rak, RH)

Broj smrti od KRK u RH 2000. ukupno za oba spola bio je 1509, a 2010 1931. U BBŽ-u umrlo je 2000. ukupno 35 osoba oba spola, a 2010. čak 53. Kod muškaraca smrtnost u RH 2000. zabilježena je u 841 slučaju, 2010. godine u 1139, a u BBŽ-u 2000. godine u 24, te 30 u 2010. Kod žena u RH 2000. umrlo je 668, a 2010. 792 žene. U BBŽ-u 2000. umrlo je 11 žena te 2010. 23 žene.



Sl. 9. Žene, smrtnost od KRK prema broju slučajeva u BBŽ-u i RH-a



Sl. 10. Muškarci, smrtnost od KRK prema broju slučajeva u BBŽ-u i RH-a

RASPRAVA

Trend pojavnosti KRK u RH pokazuje značajni porast kod muškaraca (EAPC 2,9 %), dok kod žena nema značajnije promjene u trendu, ali je prisutan stalan porast koji nije signifikantan (30). U RH-a 2010. broj novih slučajeva KRK kod muških je bio 1826 (1501 u 2000.) i smrti 1139 (841 u 2000.), a kod žena 2010. broj novih slučajeva 1241 (1199 u 2000.) te smrti 2010. godine 792 (668 u 2000.) (31). Za KRK postoje mogućnosti i primarne i sekundarne prevencije. Primjena metoda ranog otkrivanja kao što je TOKS te kolonoskopija mogu smanjiti smrtnost od KRK, ali i pojavnost s obzirom na uklanjanje adenomatoznih polipa prije progresije u invazivni rak. Zapadnoeuropske zemlje su uvele sekundarnu prevenciju sredinom 20. stoljeća, a bazirala se na TOKS te na pratećoj kolonoskopiji (32). U Rezoluciji Europskog Parlamenta 2010. godine poziva se na prihvaćanje preventivnih programa ranog otkrivanja KRK.

Hrvatska je započela Nacionalni program za otkrivanje KRK 2007. godine u skladu s odrednicama Nacionalne strategije razvitka zdravstva 2006.-2011. i Rezolucije o prevenciji i kontroli karcinoma (WHA 58.22) te preporukama Vijeća EU od prosinca 2003. godine. (33,34). Osnovni su ciljevi programa smanjenje smrtnosti kao posljedice ove bolesti za 15 %, obuhvaćanje najmanje 60 % populacije, obuhvaćanje najmanje 75 % visokorizične populacije do 2015. godine, te produženje preživljavanja oboljelih uz poboljšanje kvalitete njihova života. Prema Europskim smjernicama za osiguranje kvalitete probira i dijagnoze raka debelog crijeva prihvatljivi odaziv iznosi 45 %, a poželjno bi bilo 65 %. Prihvatljivi odaziv dostignut je u samo nekoliko europskih zemalja (Finska- 71 %; Slovenija- 56 %, UK -51,4 %-56,2 %) (35). Međutim, smrtnost je u stalnom porastu većim dijelom stoga što se u probiru otkrije samo 10 % KRK koji je u stijenci crijeva i nema lokoregionalnih ni udaljenih presadnica. I u EU ima prostora da se poboljša dobrovoljni odaziv za TOKS i kolonoskopiju od 15 % u pojedinim europskim zemljama, pa sve do 60 % u organiziranim programima. (27). U RH odaziv je 19,9 % (28).

U BBŽ u vremenu od 10. 1. 2008. do 17. 2. 2010. godine, od ukupno poštom poslanih 17.702 omotnica s testovima za osobe 1933.-1945. godišta, u Hrvatski zavod za javno zdravstvo u Bjelovaru je stiglo 4626 pošiljaka, odnosno 26 % omotnica s uzorcima stolice 2954, što je 17 %. Obrađeno je 2879 uzoraka i pozitivno ih je bilo na okultno krvarenje 241, tj. 8,4 %. Kolonoskopiju je po pozivu od 241 osobe učinilo samo 126 osoba. Od toga su 33 nalaza uredna, a 93 patološka, što je 73,8 % (13 rak, 28 polipi, 40 hemoroidi, 11 divertikula, jedna kolonoskopija se nije mogla učiniti). Odaziv u BBŽ-u je 26 % (29). Zavod za javno zdravstvo (ZZJZ) BBŽ je

zadužen za koordinaciju i organizaciju ovog programa. TOKS u Službi za mikrobiologiju ZZJZ BBŽ. Osobe čiji je test negativan se ne obavještavaju o nalazu testiranja, a osobe koje imaju pozitivan TOKS obaviještene su o nalazu pozivom za kolonoskopiju na kućnu adresu. Pozitivne osobe pozivaju se na kolonoskopiju u OB Bjelovar. Od početka rada na Nacionalnom programu bila je intenzivna suradnja s medijima, kako bi naši građani bili informirani o provođenju programa. Medijska kampanja je uključivala 4 lokalne radio postaje, novine (Večernji list, Jutarnji list, Bjelovarski list), emisije na HTV-u i NET-u, tiskovnu konferenciju sa županijskim čelnicima, Hrvatsku ligu protiv raka - Ogranak Bjelovar, održana predavanja u 6 općina naše županije, te 3 stručna sastanka u Zavodu. Kontakt s liječnicima PZZ ostvaren je dopisom svim liječnicima u našoj županiji. Ravnatelj ZZJZ BBŽ sa suradnicima obišao je sva veća sela i općine naše županije održavajući predavanje o javnozdravstvenom značenju KRK (Publikacije 2010. godine ZZJZ BBŽ).

Nekoliko randomiziranih studija i jedan Cochrane pregledni članak pružaju snažan dokaz da TOKS praćeno kolonoskopijom, ako se to čini svake dvije godine, smanjuje stopu smrtnosti od KRK za 16 % (36,37). Zadnjih desetak godina širom EU pokrenuti su nacionalni protokoli za poboljšanje dijagnostike, upućivanje bolesnika u specijalizirane centre u kojima se nalaze multidisciplinski timovi za liječenje raka. Time se postiže duže preživljavanje i bolja kvaliteta života i smanjuju regionalne razlike u mogućnostima liječenja (38). U susjednoj zemlji, Republici Sloveniji, članici EU, djeluje centar Svit koji koordinira Program za rano otkrivanje raka debelog crijeva Republike Slovenije. Uz Svit centar, u domovima zdravlja (ukupno ih je 60-tak) su jednom tjedno organizirane tzv. "Svitove točke" u kojima posebno educirane medicinske sestre daju informacije zainteresiranim osobama u vezi program Svit. U promociji još sudjeluju županijski zavodi za javno zdravstvo, civilne udruge, patronažne sestre (u nekoliko općina, ne sustavno), dodatno educirani studenti medicine, frizerski saloni, dobrovoljna vatrogasna društva, mediji te 17 ambasadora programa – muzičari, športaši, političari, "obični ljudi", pacijenti koji su imali pozitivna iskustva sa sudjelovanjem u programu i o tome žele javno govoriti (32).

Idući važan čimbenik za duže preživljavanje i smanjenje smrtnosti je napredak u terapiji (33). Poboljšana kirurška tehnika kod lokalizirane ili metastatske bolesti bitno produžuje preživljavanje (34,35). Šire prihvaćanje novih protokola liječenja i adjuvantne terapije, uključujući progresivno i dosljedno povećanje primjene adjuvantne kemoterapije za uznapredovale nelokalizirane tumore, te predoperativnu kemo- i radioterapiju raka rektuma također produžuju preživljavanje (36).

ZAKLJUČAK

Trendovi pojavnosti i smrtnosti od KRK u RH su još uvijek rastući što je itekako naglašeno u BBŽ.

Uspoređujući se s drugim županijama u Hrvatskoj, BBŽ je u samom vrhu za oba pokazatelja. Iznad prosjeka za Hrvatsku su većina tzv. kontinentalnih županija, što se ne može objasniti samo načinom prehrane, jer u Dalmaciji više ne preteže mediteranska kuhinja već ima uveliko primjesa kontinentalne kuhinje. Velikog utjecaja ima dobna struktura pojedinih županija i izraženo smanjena redovita fizička aktivnost (sela su modernizirana raznim strojevima te je smanjen fizički rad). Gradovi su zakrčeni automobilima, jer nije jače razvijena kultura upotrebe bicikla kao i hodanja (na posao, u školu itd.). Prisutna epidemija šećerne bolesti tip 2 povećava šansu za veću pojavnost KRK

Trendovi porasta smrtnosti ukazuju na potrebu učinkovitije prevencije i liječenja.

Mora se poraditi na prosvjećivanju šire javnosti o problemu raka debelog crijeva i motivaciji za odaziv na pregled u sklopu Nacionalnog programa ranog otkrivanja KRK, te svakako primarnoj prevenciji (promjene prehrambenih navika i potrebe redovite tjelesne aktivnosti, ciljna skupina treba biti mlađa tinejdžerska skupina). Epidemiološke studije su pokazale: što su ljudi fizički aktivniji, to je niži rizik za nastanak KRK, tako da i rekreacijska i profesionalna tjelesna aktivnost smanjuje rizik (37). Ljudi sa sjedilačkim načinom života smanjuju rizik za razvoj bolesti ako se aktiviraju (38). Na temelju tih podataka, ali i zbog drugih brojnih koristi od redovite fizičke aktivnosti, ACS (*American Cancer Society*) savjetuje barem 150 minuta tjelesne aktivnosti umjerenog intenziteta ili 75 minuta intenzivnije tjelesne aktivnosti tjedno (ili njihovu kombinaciju) (39). Također, porazan podatak da je samo 10 % pacijenata u probiru u stadiju bolesti koji ima visoki postotak petogodišnjeg preživljavanja. Zabrinjavajući podatak je da se oko 50 % operiranih bolesnika s KRK prima na bolničko liječenje kao hitni slučajevi u stanjima opstrukcije lumena debelog crijeva i narušenog općeg stanja. Stoga je izrazito bitno unaprijediti komunikaciju s odabranom skupinom populacije da bi se znatnije povećao odaziv u sklopu populacijskog programa. Potrebna je aktivnije organizirana prisutnost u osvješćivanju populacije da bi nepoznanice i skepse o KRK, načinima dijagnostike i liječenja postale što razumljivije i prihvaćenije.

Velika je mogućnost aktivnijeg sudjelovanja liječnika obiteljske medicine, organiziranosti domova zdravlja te patronažne službe. Primarna zdravstvena skrb, koja je svakodnevno u kontaktu sa svojim pacijentima je nedovoljno organizacijski uključena u sekundarnu

prevenciju KRK.

Nažalost, još nema standardiziranih protokola za liječenje u hrvatskim bolnicama niti su osigurani multidisciplinski timovi za liječenje raka debelog crijeva u većini bolnica u RH. Iznimka su kliničke bolnice, ali unatoč tome u RH je smrtnost od KRK u porastu. Stoga treba istaknuti da rastuća pojavnost i smrtnost od KRK upozoravaju na važnost uloge multidisciplinskog pristupa, osiguranje dostupnosti novih modaliteta liječenja, kada je potrebno. Hrvatsko koloproktološko društvo i Hrvatsko onkološko društvo pokrenuli su inicijativu za kontrolu kvalitete i poboljšanja upućivanja na liječenje pacijenata s rakom debelog crijeva, priznajući trenutni nedostatak dostupnosti svih modaliteta liječenja u različitim bolnicama. Uspostavljanjem centara izvrsnosti za liječenje raka debelog crijeva s obučanim osobljem treba osigurati da svaki pacijent dobije optimalno kirurško, neoadjuvantno ili adjuvantno liječenje, sustavno i lokalno (radioterapija), te redovito praćenje (40-44). Porazno je da je Bjelovarsko-bilogorska županija u 2012. zauzela prvo mjesto u RH po pojavnosti i smrtnosti od KRK.

L I T E R A T U R A

1. Boseti C, Levi F, Rosato V i sur. Recent trends in colorectal cancer mortality in Europe. *Int J Cancer* 2011; 129: 180-91.
2. Altobelli E, D'Aloisio F, Angeletti PM. Colorectal cancer screening in countries of European Council outside of the EU-28. *World J Gastroenterol* 2016; 22(20): 4946-57.
3. Croatian National Cancer Registry. Cancer incidence in Croatia 2008. Zagreb: Croatian National Institute of Public Health, 2010.
4. Ferlay J, Shin H R, Bray F, Forman D, Mather. C, Parkin D. M. GLOBOCAN 2008 v1.2. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010.
5. Broderick P, Carvajal-Carmona L, Pittman AM i sur. A genome-wide association study shows that common alleles of SMAD7 influence colorectal cancer risk. *Nat Genet* 2007; 39: 1315-7.
6. Tomlinson I, Webb E, Carvajal-Carmona L i sur. A genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility variant for colorectal cancer at 8q24.21. *Nat Genet* 2007; 39: 984-8.
7. Tenesa A, Farrington SM, Prendergast JG i sur. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on 11q23 and replicates risk loci at 8q24 and 18q21. *Nat Genet* 2008; 40: 631-7.
8. Tomlinson IP, Webb E, Carvajal-Carmona L i sur. A genome-wide association study identifies colorectal cancer susceptibility loci on chromosomes 10p14 and 8q23.3. *Nat Genet* 2008; 40: 623-30.

9. Houlston RS, Webb E, Broderick P i sur. Meta-analysis of genome-wide association data identifies four new susceptibility loci for colorectal cancer. *Nat Genet* 2008; 40: 1426-35.
10. Giovannucci E, Wu K. Cancers of the colon and rectum. U: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. New York (NY): Oxford University Press, 2006, 809-29.
11. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington (DC): AICRM, 2007.
12. Keighley MR, O'Morain C, Giacosa A i sur. United European Gastroenterology Federation Public Affairs Committee. Public awareness of risk factor and screening for colorectal cancer in Europe. *Eur J Cancer Prev* 2004; 13(4): 257-62.
13. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a metaanalysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1679-87.
14. Campbell PT, Deka A, Jacobs EJ i sur. Prospective Study Reveals Associations Between Colorectal Cancer and Type 2 Diabetes Mellitus or Insulin Use in Men. *Gastroenterology*. 2010; 139: 1138-46.
15. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL i sur. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
16. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C i sur. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 991-1004.
17. Heiss G, Wallace R, Anderson GL i sur. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008; 299: 1036-45.
18. Hildebrand JS, Jacobs EJ, Campbell PT i sur. Colorectal cancer incidence and postmenopausal hormone use by type, recency, and duration in cancer prevention study II. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2835-41.
19. Kleibeuker JH, van der Meer R, de Vries EG. Calcium and vitamin D: possible protective agents against colorectal cancer? *Eur J Cancer* 1995; 31A(7-8):1081-4.
20. Giardina Ch, Madigan JP, Goodman Tierney CA i sur. Vitamin D resistance and colon cancer prevention. *Carcinogenesis* 2012; 33(3): 475-82.
21. Meeker S, Seamon A, Maggio-Price I, Paik J. Protective links between vitamin D, inflammatory bowel disease and colon cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22(3): 933-48.
22. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK i sur. Environmental and heritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343: 78-85.
23. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H i sur. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8: 784-96.
24. Coleman MP, Forman D, Bryant H i sur. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 1995-2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet* 2011; 377: 127-38.
25. Chevrel K. Colorectal cancer in France. *Eur J Health Econ* 2010; 10(Suppl 1):S15-20.
26. Masseria C. Colorectal cancer in Italy: a review of current national and regional practice on screening and treatment. *Eur J Health Econ* 2010; 10(Suppl 1): S41-9.
27. Schurer W, Kanavos P. Colorectal cancer management in the United Kingdom: current practice and challenges. *Eur J Health Econ* 2010; 10(Suppl 1): S85-90.
28. Von der Schulenburg JM, Prenzler A, Schurer W. Cancer management and reimbursement aspects in Germany: an overview demonstrated by the case of colorectal cancer. *Eur J Health Econ* 2010; suppl.1, 21-6.
29. Palmer C, Thomas M, Von Wagner C, Raine R. Reasons for non-uptake and subsequent participation in the NHS bowel cancer screening programme: a qualitative study. *Br J Cancer* 2014; 110(7): 1705-11.
30. National Cancer Institute. Joinpoint Regression Program. Bethesda (MD): National Cancer Institute, 2009.
31. Kutnjak Kiš R. Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva – iskustva, rezultati i poteškoće. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo*, 2010; 6: 22 (7. travnja 2010.)
32. Kutnjak Kiš R, Antoljak N. Stručna posjeta članova Povjerenstva za rano otkrivanje raka debelog crijeva Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske Svit Centru u Ljubljani.
33. Towler B, Irwig L, Glasziou P, Kewenter J, Weller D, Silagy C. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. *BMJ* 1998; 317: 559-65.
34. Strnad M. Početak Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva u Hrvatskoj. *HČJZ* 2009; 5: 17.
35. Katičić M, Antoljak N, Strnad Pešikan M i sur. National Colorectal Cancer Screening Program in Croatia 2007-2010. *Bosn J Basic Med Sci* 2011; 11(Suppl 1): S67-72.
36. Zavoral M, Suhanek S, Zavada F i sur. Colorectal cancer screening in Europe. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5907-15.
37. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 366-78.
38. Brenner H, Bouvier AM, Foschi R i sur. Progress in colorectal cancer survival in Europe, from the late 1980s to the early 21st century: The EUROCARE study *Int J Cancer* 2011. May 23Epub ahead of print.
39. Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ i sur. Colorectal cancer. *Lancet* 2010; 375: 1030-47.
40. Primrose J, Treasure T, Fiorentino F. Lung metastasectomy in colorectal cancer: is this surgery effective in prolonging life? *Respirology* 2010; 15: 742-6.
41. Primrose JN. Surgery for colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 2010; 102: 1313-8.

42. Hospers GA, Punt CJ, Tesselaar ME i sur. Preoperative chemoradiotherapy with capecitabine and oxaliplatin in locally advanced rectal cancer. A phase I-II multicenter study of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2773-9.

43. Vrdoljak E, Plestina S, Dintinjana RD i sur. Clinical recommendations for diagnosis, treatment and monitoring of

patients with colorectal cancer [in Croatian]. *Lijec Vjesn* 2011; 133: 366-9. Medline: 22329291

44. Kirac I, Sekerija M, Simunović I i sur. Incidence and mortality trends of gastric and colorectal cancers in Croatia, 1988-2008. *Croat Med J* 2012; 53(2): 124-34.

SUMMARY

INCIDENCE AND MORTALITY RATES OF COLORECTAL CANCER IN THE BJELOVAR-BILOGORA COUNTY 2000-2010

D. DIKLIĆ and I. CERONJA¹

Bjelovar General Hospital, Surgery Unit and ¹Institute of Public Health of the Bjelovar-Bilogora County, Bjelovar, Croatia

The objective of the study was to define the incidence and mortality rates of colorectal cancer in the Bjelovar-Bilogora County during the 2000-2010 period. Data on the incidence were obtained from the National Cancer Registry, and data on mortality from the database of the National Institute of Public Health. Crude rate was used to describe changes in trends according to sex. The study conducted by analysis using linking points yielded the following trends in the increase of colorectal cancer in men: incidence EAPC 2.9% and mortality EAPC 2.1% (Croatia as a whole). In the Bjelovar-Bilogora County, the trend of increase in the incidence and mortality remained constant in the last two years, so that in 2012, the Bjelovar-Bilogora County ranked first in Croatia in this issue. In women, the increase in the incidence was not significant. However, the mean annual percentage of changes regarding mortality recorded in the last ten years showed a significant increase by 1.1%. In conclusion, the incidence and mortality rate of colorectal cancer in Croatia are still growing, which is particularly pronounced in Bjelovar-Bilogora County. The increase in mortality rate indicated the need of more efficient primary prevention and higher response rates within the National Program for Early Detection of Colon Cancer. To improve treatment results, it is necessary to establish accredited centers for colorectal cancer treatment with trained staff and multidisciplinary teams for the treatment and monitoring of colorectal cancer patients.

Key words: colorectal cancer; Croatia; colorectal cancer; Bjelovar-Bilogora County; incidence; mortality; accredited centers

ZNAČENJE ALERGENA NA PODRUČJU GRADA BJELOVARA

INA STAŠEVIĆ, SVJETLANA ŠTIVAN¹, ZRINKA PUHARIĆ i MIRNA ŽULEC

Visoka tehnička škola, Studij sestrinstva i

¹Opća bolnica Bjelovar, Odjel za unutrašnje bolesti, Bjelovar, Hrvatska

Alergija je bolest modernog doba. Moderan način življenja uzrokuje veću agresivnost i lakši ulazak alergena u tijelo. Alergije značajno pogađaju kvalitetu života i smanjuju radnu sposobnost s velikim socio-ekonomskim utjecajem na pojedinca i zajednicu. Cilj rada je prikazati rad alergološke ambulate Opće bolnice Bjelovar u 2013. godini, prikazujući podatke dobivene *skin prick* testom, usporediti rezultate prema dobi i spolu te zaključiti ima li razlike prema vrsti alergena (inhalatorni, nutritivni) i spolu ispitanika te prikazati prema kojim su simptomima i dijagnozama obiteljskih liječnika ispitanici upućeni na alergološko testiranje. Rezultati pokazuju da je alergološku ambulantu posjetilo više žena nego muškaraca (307:147). Pozitivan test ima 122 (39,7 %) žene i 74 (50,3 %) muškarca uz statistički značajnu razliku ($X^2 = 4,55$; $df = 1$; $P = 0,0329$). Najviše osoba testirano je u dobi 45-54 godina (20,0 %). Većina ispitanika s pozitivnim testom je u najmlađoj dobnoj skupini 15-24 godine (24,48 %), dok sa porastom životne dobi udio alergičnih osoba među testiranima pada. Utvrđena je statistički značajna povezanost udjela pozitivnih reakcija pri alergološkom testiranju i dobi ispitanika uz koeficijent korelacije $R = -0,948$ i koeficijent determinacije $R^2 = 0,897$ (89,7 %), te jednadžbu regresije $y = 64,171 - 0,95x$. Među ispitanicima utvrđena je istovremena alergija na gotovo četiri alergena, točnije 3,8. Pozitivan test na inhalacijske alergene ima 66,6 % ispitanika koji su osjetljivi (češće u oba spola) a na nutritivne 33,3 %. Najčešći alergeni su kućna prašina (16,4 %) i ambrozija (14,6 %), te kikiriki (12,6%), brašno (8,3 %) i soja (7,9 %). Najčešći simptomi radi kojih su ispitanici poslani na testiranje bili su kihanje (18,5 %), curenje iz nosa (14,9 %) te svrbež i suzenje očiju (7,9 %), dok su najčešće uputne kliničke dijagnoze bile vazomotorni i alergijski rinitis (37,32 %) te astma (24,0 %).

Ključne riječi: alergija, *skin prick* test, inhalacijski i nutritivni alergeni, osjetljivost

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Zrinka Puharić, dr. med.
Visoka tehnička škola, Studij sestrinstva
Trg Eugena Kvaternika 4
43 000 Bjelovar, Hrvatska
E-pošta: zpuharic@vtsbj.hr

UVOD

Zbog svoje učestalosti alergijske bolesti su jedan od značajnih zdravstvenih problema suvremenog društva. Povećanje prevalencije alergijskih bolesti postaje zabrinjavajuće. Od alergijskih bolesti danas boluje veliki dio svjetske populacije, pa se one s pravom smatraju epidemijom 21. stoljeća, smanjujući kvalitetu života i povećavajući troškove zdravstvenih fondova. Naziv alergija ili imunosna preosjetljivost označava prejak reagiranje imunološkog sustava na strane antigene pri čemu se oštećuje tkivo organizma (1-3). Alergije su učestale bolesti današnjice od kojih obolijevaju sve dobne skupine stanovništva. Procjenjuje se da 30-40 % osoba u svijetu boluje od jedne ili više alergijskih bolesti. Najveći dio porasta oboljelih zabilježen je među mladim osobama te se očekuje da će njihovim odrastanjem učestalost alergijskih bolesti biti još veća

(4). Alergijske bolesti nastaju kao posljedica promijenjenog imunološkog odgovora u organizmu predisponirane osobe. Zašto u određenom trenutku dolazi do pojave bolesti nije sasvim jasno, ali istraživanja ukazuju na važnost interakcije genetskih i okolišnih čimbenika. Utjecaj čimbenika suvremenog načina života i rada te industrijske proizvodnje, uvođenje novih tehnologija u proizvodnju hrane dovodi do promjena u prirodnom okolišu na zemlji i u zraku te nastanku alergija (5). Alergeni postaju agresivniji i lakše prodiru u organizam čime postaju iznimno važan zdravstveni problem protiv kojeg se bori prevencijom i liječenjem (6). Alergeni su antigeni koji uzrokuju alergijsku reakciju, u pravilu bjelanjčevine ili druge tvari vezane za njih (7). Nekim alergenima izloženi smo tijekom cijele godine, pojedinima samo sezonski (2). Alergene udišemo, uzimamo hranom i pićem ili kao lijekove. Također, unosimo ih injekcijama, ubodom insekata ili

kontaktnom preko kože. Dijelimo ih na inhalacijske i nutritivne, kontaktne, alergene na ubod insekata, lijekove i profesionalne alergene (5).

Alergijske bolesti dugotrajnog su tijeka i zahtijevaju kompleksnu medicinsku skrb. Značajno utječu na kvalitetu života i smanjenje radne sposobnosti oboljelih te su veliko socioekonomsko opterećenje za pojedinca i društvo (8). U Hrvatskoj se prate i primjenjuju najnovija dostignuća na polju alergologije i imunologije već desetljećima (9,10). U nekim krajevima Hrvatske počinje praćenje te izvještavanje o vrsti i količini peludi u zraku (11).

Suvremeno liječenje alergija i alergijskih bolesti temelji se na izbjegavanju alergena, primjeni terapije i imunoterapije. U suzbijanju nastanka alergije bitna je prevencija. Primarna prevencija sprječava senzibilizaciju i stvaranje protutijela. Sekundarna prevencija sprječava klinički aktivnu bolest usprkos senzibilizaciji (smanjena izloženost alergenima). Tercijarna prevencija sprječava pojavu simptoma bolesti nakon što se bolest već manifestirala, a sastoji se od smanjivanja izloženosti alergenima uz redovito uzimanje terapije (*per os* i inhalacijski). Budući da većinu alergena ne možemo u potpunosti izbjeći može se očekivati porast incidencije alergijskih bolesti.

Danas alergologija i imunologija proučavaju epidemiologiju, prevenciju i terapiju alergijskih bolesti, metode alergoloških testiranja, metode hiposenzibilizacije, prate učinak imunoterapije, bave se kontaktnom alergijom, specifičnom imunoterapijom peludne groznice kod djece i odraslih te mnogim specijaliziranim područjima.

Alergijske bolesti su kronična upalna stanja uzrokovana imunosnim mehanizmom, a posljedica su senzibilizacije na različite vanjske agense - alergene. Klinički se manifestiraju kao vazomotorni alergijski rinitis, astma, konjunktivitis, urtikarija, dermatitis atopika, angioedem, alergijski kontaktni dermatitis, atopijski ekcem, gastrointestinalna alergija a ponekad kao anafilaksija koja ugrožava život (2,12,13). Dijagnostički postupci *in vivo* u alergologiji imaju značajne prednosti i važnu ulogu jer su jednostavne, brze i reproducibilne metode za utvrđivanje uzročnog alergena. Takve alergološke testove možemo podijeliti na kožne i provokativne s primjenom na sluznici. Za provokativne testove na sluznicama postoje strože indikacije, adekvatno kontrolirani uvjeti i opservacija iskustnog kliničara. Zbog brojnih prednosti danas je u upotrebi tzv. kožni test ubodom - *prick test* (14). Alergeni su namijenjeni samo za postavljanje dijagnoze, u prvom redu rinitisa, konjunktivitisa, astme, atopijskog dermatitisa, reakcija na hranu, urtikarije, pogoršanja ekcema, alergije na lateks. Najčešći izvori alergena su kućna prašina s izmetom grinja, plijesni u zidovima i tapetama,

pelud trava, drveća i korova, perje, namirnice kao što su jaja, žitarice, soja, kikiriki, krumpir, tekstil, lijekovi itd. Alergene dijelimo na jake - izazivaju reakciju u 50 % senzibiliziranih osoba, slabe - izazivaju reakciju u 10 % senzibiliziranih osoba i srednje - izazivaju alergiju između dviju prije navedenih vrijednosti (5).

U Bjelovaru je alergološka ambulanta osnovana 1963. godine, a 1998. godine antituberkulozni dispanzer dobiva naziv pulmološko-alergološka ambulanta koju do 2009. godine vodi specijalist pulmolog - alergolog (15). U Općoj bolnici Bjelovar rade se alergološka testiranja na standardne inhalacijske i nutritivne alergene. Odabir alergena koji se rabe za testiranje treba biti primjeren regiji i podneblju u kojem se obavlja testiranje ili iz kojeg bolesnik potječe. U našem podneblju minimalan odabir alergena treba uključiti grinje kućne prašine (*Dermatophagoides pteronyssinus*), dlaku mačke i psa, peludi trava, peludi drveća, ambroziju (*Ambrosia artemisiifolia*) i plijesni, brašno, soju, orašaste plodove i mlijeko (16).

CILJ RADA

Cilj rada je prikazati rezultate alergološkog testiranja ispitanika u Alergološkoj ambulanti Opće bolnice Bjelovar za 2013. godinu prikazujući podatke dobivene *skin prick* testom, usporediti rezultate prema dobi i spolu te zaključiti ima li razlike prema vrsti alergena (inhalacijski, nutritivni) te spolu i dobi ispitanika. Pored navedenog bit će prikazani simptomi te dijagnoze pod kojima su ispitanici upućeni u alergološku ambulantu.

ISPITANICI

Podatci o ispitanicima su prikupljeni tijekom 2013. godine u Pulmološko-alergološkoj ambulanti Opće bolnice Bjelovar, prigodom alergološkog testiranja na standardne inhalacijske i nutritivne alergene. Među ispitanike uvršteni su svi koji su upućeni na alergološko testiranje, bez obzira na dob, spol i uputnu dijagnozu. Testiranje je učinjeno na 454 ispitanika koji su na pregled upućeni od liječnika opće medicine, specijalista otorinolaringologa ili pulmologa. Svi su imali postavljenu kliničku sumnju na neki oblik alergijske reakcije. Ispitanici su podijeljeni u dobne skupine od po 10 godina, počevši s dobnom skupinom 15 do 24 godine, a završivši s onom 75 i više godina. Podatci su analizirani s obzirom na dob, spol, uputnu dijagnozu, rezultat alergološkog testiranja metodom *prick* testa, te simptome alergije kod osoba s pozitivnim nalazom alergološkog testiranja.

METODE

Kožno testiranje je obavljeno alergenima „Stallergenes – Alyostal Prick test“. Pročišćena alergenska otopina „Alyostal“ sadrži 100 indeksa reaktivnosti (IR) i indeksa koncentracije (IC), tj. 100 IR–IC/mL. Bočica je od 3 mL s kapaljkom. Kontrolni set sadrži pozitivnu i negativnu kontrolu. Pozitivna kontrola je 9 %-tna otopina kodeina (kodein fosfat, natrijev klorid, glicerol i sterilne vode za injekcije) te histamina (HCL). Negativna kontrola je otopina natrijevog klorida, glicerina, fenola i sterilne vode za injekcije (17). Prick test se izvodi na očišćenoj koži volarne strane podlaktice u razmacima 3–5 cm. Kroz kap alergenskog pripravka probode se koža standardiziranim sterilnom lancetom dužine vrha 1 mm (18) s graničnikom koji sprječava prodiranje dublje u kožu, a izvodi se okomito. Sterilna lanceta se koristi jednokratno za svaki alergen. Rana reakcija se očitava nakon 20 minuta, najkasnije za 30 minuta (19). Prije očitavanja treba ruke ponovno očistiti alkoholom ili običnom vodom da se uklone ostatci alergenske otopine. Pozitivna kontrola i negativna kontrola provodi se pod istim uvjetima. Kao pozitivan rezultat kožnog testa uzima se pojava karakteristične urtike promjera 3x3 i veća (18). Pozitivna kontrola mora biti pozitivna, a negativna kontrola negativna. Mogu nastati lokalne reakcije npr. edem, crvenilo i svrbež što je rezultat učinaka alergijskih posrednika – histamina, citokina, tj. reakcije antigen – antitijelo. Pozitivan kožni test ukazuje na prisutnost protutijela specifičnih alergena na koji je pacijent osjetljiv. Ako se pojavi urtika na negativnu kontrolu istog promjera kao i alergen, rezultat se interpretira kao negativan (19), odnosno nespecifično pozitivnom reakcijom što je indikacija za retestiranje tijekom 14 dana (20). U manjeg broja pacijenata na mjestu rane kožne reakcije može se javiti i kasna ili odgođena reakcija u obliku induracije, eritema i svrbeža. Ove su reakcije obično duljeg trajanja od ranih i traju 3–24 sata (21).

REZULTATI

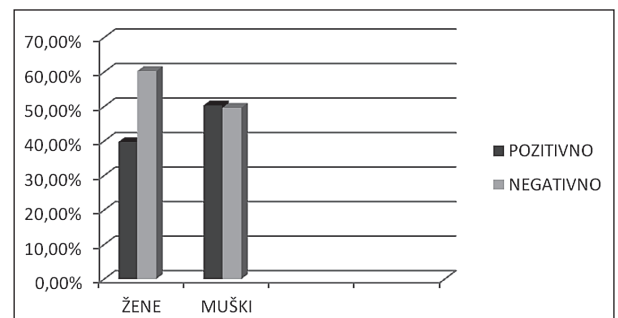
Alergološkim testiranjem obuhvaćene su 454 osobe. Među ispitanicima bilo je 307 (67,62 %) žena i 147 (32,38 %) muškaraca. Najveći broj ispitanika bio je u dobnoj skupini od 45–54 godina (20 %), a slijede skupine od 35 do 44 (18,9 %), odnosno od 15 do 24 (17,4 %). Dobna i spolna struktura testiranih osoba prikazane su u tablici 1.

Tablica 1.

Dobna raspodjela testiranih osoba prema spolu

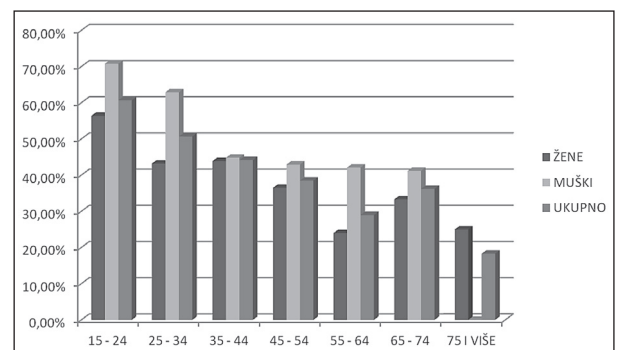
Životna dob	Žene (broj/%)	Muškarci (broj/%)	Ukupno (broj/%)
15–24	55/17,9	24/16,3	79/17,4
25–34	44/14,3	27/18,4	71/15,6
35–44	57/18,6	29/19,7	86/18,9
45–54	63/20,5	28/19,0	91/20,0
55–64	50/16,3	19/12,9	69/15,2
65–74	30/9,8	17/11,6	47/10,4
75 i više	8/2,6	3/2,0	11/2,4
Ukupno	307	147	454

Pozitivan alergološki test utvrđen je kod 122 (39,73 %) žene i 74 (50,34 %) muškaraca. Rezultat pokazuje da žene dva puta češće dolaze na alergološka testiranja, ali da je udio pozitivnih rezultata za 10 % veći kod muškog spola (sl. 1).



Sl. 1. Struktura testiranih osoba prema reakciji na alergene i spolu

Što se tiče strukture testiranih osoba na alergene jasno je vidljivo da je više žena nego muškaraca, dok je udio pozitivnih upravo obrnut. Veći udio muškaraca osjetljiv je na neki alergen. Temeljem statističke obrade ovih podataka utvrđena je značajnost razlike pri čemu je hi-kvadrat 4,55; df = 1; P = 0,033. Učestalost pozitivne alergijske reakcije je statistički značajno češća (P = 0,033) u muškaraca.



Sl. 2. Raspodjela ispitanika prema dobi, spolu i pozitivitetu alergološkog testiranja

Najveći udio pozitivnih nalazi se u najmlađoj dobnoj skupini, dok s godinama gotovo linearno pada njihov udio. Jedino odstupanje od te tendencije je u dobnoj skupini od 65 do 74 godine gdje je ukupno bilo 36,2 % pozitivnih ispitanika, što je porast u odnosu na prethodnu dobnu skupinu (55-64 godina) u kojoj je bilo 29,0 % pozitivnih. Ovaj porast povezan je s višim udjelom pozitivnih među osobama ženskog spola. Što se tiče ispitanika muškog spola udio pozitivnih najveći je u najmlađoj dobnoj skupini (70,8 %) te zadržava stalni pad do najnižih vrijednosti među najstarijima. Kod ispitanica postoje dobne varijacije u udjelu pozitivnih osoba tako da trend pada s porastom životne dobi nije ujednačen. Ovisnost pozitiviteta pri alergološkom testiranju i životnoj dobi izražen je visokim negativnim koeficijentom korelacije $R = -0,948$, te koeficijentom determinacije $R^2 = 0,897$. Koeficijent determinacije upućuje na proporciju pozitivnih alergijskih reakcija objašnjivu promjenom dobi (starenjem). Regresija proporcije pozitivnih alergijskih reakcija prikazana je jednadžbom pravca $y = 64,171 - 0,095x$, pri čemu je x vrijednost koja označava dob ispitanika.

Kod 196 osoba koje su pozitivno reagirale na test utvrđena je senzibilnost na ukupno 758 alergena. Pritom je bilo 505 inhalacijskih alergena ili 66,6 % od ukupno dokazanih, te 253 nutritivna ili 33,4 %. Iz ovog je vidljivo je da su prosječno kod jedne osobe utvrđene alergije na gotovo četiri alergena, točnije 3,8. Kod 122 ispitanice pozitivna reakcija bila je na 409 alergena, dakle, u prosjeku one su alergične na 3,3 alergena. Od toga je 265 (64,8 %) inhalatornih i 144 (35,2 %) nutritivnih alergena. Omjer nutritivnih prema inhalacijskim alergijama kod žena je 1 : 1,8. Muškarci su u prosjeku pozitivno reagirali na 4,7 alergena, od toga 240 inhalacijskih (68,8 %) i 109 nutritivnih alergija (31,2 %). Omjer nutritivnih prema inhalacijskim alergijama kod muškaraca je 1 : 2,2. Ovaj podatak ukazuje na činjenicu da su ispitanici muškog spola nešto češće alergični na inhalacijske alergene od žena.

U strukturi alergološkog testiranja na inhalacijske i nutritivne alergene prevladava senzibiliziranost na inhalacijske alergene (66,6 %), kako za žene, tako i za muškarce, što čini omjer od 2:1 u korist inhalacijskih alergija. Najviše dokazanih inhalacijskih alergija odnosi se na grinje u kućnoj prašini (83/16,4 %), slijedi ambrozija (74/14,6 %), pelud trava (66/13,1 %), pelud žitarica (55/10,9 %), pelud stabala (53/10,5 %), čempres (51/10,1 %) itd. Kada se zbroje prethodno navedenih šest skupina inhalacijskih alergija dođe se do broja 382, što čini udio od 75,6 % od ukupno dokazanih inhalacijskih alergija. Na nutritivne alergene dokazana je najčešća osjetljivost na orašaste plodove (kikiriki, lješnjak, orah) u gotovo 25 % alergija, na brašno (8,3 %), soju (7,9 %) i grašak (6,7 %). Prethodno navedene skupine alergena u ukupnoj strukturi do-

kazanih alergija (inhalacijske i nutritivne alergije) kod svih pozitivnih osoba čine udio od 46,9 %. Rezultati su prikazani u tablici 2.

Tablica 2.

Učestalost pozitivnih rezultata alergološkog testiranja na inhalacijske i nutritivne alergene, prema spolu ispitanika

VRSTA ALERGENA		MUŠKARCI Pozitivno - 74	ŽENE Pozitivno - 122	UKUPNO Pozitivno - 196
INHALATORNE ALERGIJE	pelud trava	34 (14,2%)	32 (12,1%)	66 (13,1%)
	pelud stabala	23 (9,6%)	30 (11,3%)	53 (10,5%)
	pelud žitarica	27 (11,2%)	28 (10,6%)	55 (10,9%)
	dlaka psa	16 (6,7%)	15 (5,7%)	31 (6,1%)
	dlaka mačke	14 (5,8%)	11 (4,1%)	25 (4,9%)
	ambrozija	32 (13,3%)	42 (15,8%)	74 (14,6%)
	grinje u kućnoj prašini	37 (15,4%)	46 (17,3%)	83 (16,4%)
	plijesni (alternata)	12 (5,0%)	15 (5,7%)	27 (5,3%)
	perje	9 (3,7%)	14 (5,3%)	23 (4,5%)
	čempres	27 (11,2%)	24 (9,0%)	51 (10,1%)
	lateks	9 (3,7%)	8 (3,0%)	17 (3,4%)
UKUPNO INHALACIJSKI		240	265	505 (100%)
NUTRITIVNE ALERGIJE	Jaje	2 (0,6%)	5 (1,2%)	7 (2,7%)
	Mješavina žitarica - brašno	10 (2,9%)	11 (2,7%)	21 (8,3%)
	Soja	8 (2,3%)	12 (2,9%)	20 (7,9%)
	Grašak	4 (1,1%)	11 (2,7%)	15 (5,9%)
	Krumpir	7 (2,0%)	8 (1,9%)	15 (5,9%)
	Rajčica	2 (0,6%)	4 (0,9%)	6 (2,3%)
	Mrkva	8 (2,3%)	8 (1,9%)	16 (6,3%)
	Crveni luk	5 (1,4%)	5 (0,9%)	10 (3,9%)
	Bijeli luk	7 (2,0%)	6 (1,5%)	13 (5,1%)
	Puretina	6 (1,7%)	7 (1,7%)	13 (5,1%)
	Piletina	4 (1,1%)	5 (0,9%)	9 (3,5%)
	Jagoda	2 (0,6%)	5 (0,9%)	7 (2,7%)
	Breskva	4 (1,1%)	10 (2,4%)	14 (5,5%)
	Naranča	7 (2,0%)	8 (1,9%)	15 (5,9%)
	Jabuka	3 (0,8%)	6 (1,5%)	9 (3,5%)
	Kikiriki	15 (4,3%)	17 (4,1%)	32 (12,6%)
	Orah	8 (2,3%)	6 (1,5%)	14 (5,5%)
Lješnjak	7 (2,0%)	10 (2,4%)	17 (6,7%)	
UKUPNO NUTRITIVNI		109	144	253 (100%)
UKUPNO POZITIVNIH REAKCIJA		349	409	758

Učestalost pozitivnih alergijskih reakcija prema spolu i skupini alergena prikazana je u tablici 3.

Tablica 3.
Učestalost pozitivnih alergijskih reakcija prema skupini alergena i spolu ispitanika

ALERGENI	POZITIVNO ŽENE N = 122	POZITIVNO MUŠKI N = 74	UKUPNO POZITIVNO N = 196
Inhalacijski	240	265 (1 : 3,58)	505 (1 : 2,57)
Nutritivni	109	144 (1 : 1,94)	253 (1 : 1,29)
Ukupno	349	409	758

Najčešći simptomi kod senzibiliziranih osoba su kihanje (18,5 %), curenje iz nosa (14,9 %), svrbež i suženje očiju (7,9 %), suhi kašalj (7,6 %), osip (6,8 %), kašalj s iskašljajem (6,3 %), svrbež nosa (5,3 %), otežano disanje (4,5 %), stezanje u prsima (4,3 %) i začepjenost nosa (3,9 %). Manji broj ispitanika (8/1,1 %) nije imao nikakve simptome bez obzira na početnu kliničku dijagnozu. Nisu uočene značajne razlike u simptomatologiji između onih kod kojih je utvrđena osjetljivost na neki alergen u odnosu na one kod kojih ta osjetljivost nije utvrđena. Simptomi prema učestalosti i spolu prikazani su u tablici 4.

Tablica 4.
Učestalost simptoma prema spolu ispitanika

	MUŠKARCI (broj/%)	ŽENE (broj/%)	UKUPNO (broj/%)
umor	1/0,3	6/1,3	7/1,0
kihanje	53/18,5	83/18,5	136/18,5
suho kašljanje	21/7,3	35/7,8	56/7,6
kašalj s iskašljajem	21/7,3	25/5,6	46/6,3
curenje nosa	43/15,0	67/14,9	110/14,9
začepjenost nosa	12/4,2	17/3,8	29/3,9
svrbež - suženje očiju	21/7,3	37/8,2	58/7,9
žarenje očiju	9/3,1	11/2,4	20/2,7
svrbež nosa	15/5,2	24/5,3	39/5,3
svrbež dlanova	1/0,3	1/0,2	2/0,3
svrbež ušiju	0	3/0,7	3/0,4
svrbež kože	10/3,5	12/2,7	22/3,0
crvenilo kože	4/1,4	5/1,1	9/1,2
osip	17/5,9	33/7,3	50/6,8
otežano disanje	16/5,6	17/3,8	33/4,5
stezanje u prsima	16/5,6	16/3,6	32/4,3
piskanje u prsima	6/2,1	7/1,6	13/1,8
pečenje grla	6/2,1	9/2,0	15/2,0
oticanje jezika	2/0,7	6/1,3	8/1,1
oticanje usta	0	9/2,0	9/1,2
povremeno nedostatak zraka	9/3,1	18/4,0	27/3,7
bez mirisa i okusa	0	1/0,2	1/0,1
oticanje kapaka oči	0	1/0,2	1/0,1
nadutost u želucu	1/0,3	0	1/0,1
promuklost	1/0,3	0	1/0,1
bez simptoma	2/0,7	6/1,3	8/1,1
UKUPNO	287	449	736

Najzastupljenije uputne dijagnoze kod osoba pozitivnih na alergije su vazomotorni i alergijski rinitis (81/37,3 %), astma (52/24,0 %), urtikarija (27/12,4 %), ostali dermatitisi (13/6,0 %) itd. Podatci su prikazani u tablici 5.

Tablica 5.
Medicinske dijagnoze osoba upućenih na alergološko testiranje od liječnika opće medicine

UPUTNE DIJAGNOZE	MUŠKARCI	ŽENE	UKUPNO Broj (%)
J-45 astma	25	27	52 (24,0)
J-41 obični kronični bronhitis	1	0	1 (0,5)
L-20 dermatitis atopica	0	2	2 (0,9)
L-23 alergijski kontaktni dermatitis	3	5	8 (3,7)
L-25 neodređen kontaktni dermatitis	0	3	3 (1,4)
L-27 dermatitis uzrokovan hranom	2	0	2 (0,9)
L-30 ostali dermatitisi	5	8	13 (6,0)
L-50 urtikarija	9	18	27 (12,4)
J-30 vazomotorni i alergijski rinitis	29	52	81 (37,3)
J-31 kronični rinitis nazofaringitis, faringitis	3	4	7 (3,2)
J-40 bronhitis	1	6	7 (3,2)
J-44 KOPB	1	1	2 (0,9)
K-14 bolest jezika	1	0	1 (0,5)
K-29 gastritis, duodenitis	0	1	1 (0,5)
R-05 kašalj	1	5	6 (2,8)
R-06 nepravilnost disanja	1	0	1 (0,5)
R-43 poremećaj mirisa i okusa	0	1	1 (0,5)
H-10 konjunktivitis	0	1	1 (0,5)
R-60 edemi nesvrstano	0	1	1 (0,5)
Ukupno	82	135	217

RASPRAVA

U 2013. godini rađena su alergološka testiranja za 454 osobe od čega 307 žena i 147 muškaraca. Pozitivan nalaz na standardne inhalacijske i nutritivne alergene su imale 122 žene (39,7 %) i 74 muškarca (50,3 %), ukupno 196 testiranih (43,1 %). Iz dobivenih rezultata očito je da je na alergološko testiranje upućeno dvostruko više osoba ženskog spola. Najviše testiranih osoba je u dobnoj skupini od 45 do 54 (20 %) godina, dok je najviše pozitivnih utvrđeno u najmlađoj dobnoj skupini od 15 do 24 godine (60,7 %). Statističkom obradom podataka utvrđeno je da je učestalost pozitivnih alergijskih reakcija značajno češća kod muškaraca ($P = 0,033$). Pokazalo se da sa životnom dobi gotovo linearno pada udio pozitivnih reakcija tako da je u najsta-

rijoj dobnoj skupini pozitivnih tek nešto više od 18 %. Ovakav obrazac javlja se kod muških ispitanika, dok je kod žena manje odstupanje od ovog trenda u životnoj dobi od 65 do 74 godine u kojoj je utvrđen blagi porast pozitivnih reakcija na alergene u odnosu na raniju dobnu kategoriju (porast od 9 %). Proporcija pozitivnih alergijskih reakcija linearno pada s dobi ispitanika po jednadžbi $y = 64,171 - 0,95x$, pri čemu je x dob ispitanika, uz visok negativni koeficijent korelacije ovih dviju varijabli (dob, udio pozitivnih) od $R = -0,948$, te koeficijent determinacije od 89,7% ($R^2 = 0,897$).

Najviše dokazanih inhalacijskih alergija odnosi se na grinje u kućnoj prašini (83/16,4 %), slijedi ambrozija (74/14,6 %), pelud trava (66/13,1 %), pelud žitarica (55/10,9 %), pelud stabala (53/10,5 %) i čempresa (51/10,1 %). Među nutritivnim alergenima dokazana je najčešća osjetljivost na alergene kikirikija (11,7 %), brašna (7,7 %) i soje (7,3 %). Među pozitivnim osobama utvrđena je istovremeno osjetljivost na veći broj inhalacijskih i nutritivnih alergena. Pritom je udio alergičnih osoba znatno veći na inhalacijske nego na nutritivne alergene s omjerom 2 : 1. Udio alergijskih reakcija različit je prema spolu i skupini alergena. U prosjeku na jednog ispitanika s pozitivnom alergijskom reakcijom utvrđena je osjetljivost na gotovo četiri različita alergena, od čega dvostruko češće na inhalacijske alergene. Što se tiče uočene razlike među spolovima u prosjeku je znatno veći udio osjetljivosti na različite alergene kod muškaraca gdje na pojedinog ispitanika, koji je pokazao pozitivnu alergijsku reakciju, otpada osjetljivost na gotovo pet različitih alergena, od čega znatno češće na one inhalacijske. Ispitanice koje su pokazale alergijsku reakciju u prosjeku su alergične na nešto više od tri različita alergena, pri čemu dvostruko češće na one iz skupine inhalacijskih alergena.

Najčešći simptomi kod senzibilnih pozitivnih osoba su kihanje (18,5 %), curenje nosa (14,9 %), svrbež – suzenje očiju (7,9 %), suho kašljanje (7,6 %), osip (6,8 %). Zanimljiva je činjenica da sve osobe upućene na alergološko testiranje imaju određenu simptomatologiju koja upućuje na alergijsko stanje zbog kojeg ih liječnik i upućuje na taj dijagnostički postupak. Međutim, onih s dokazanom alergijom je tek nešto manje od polovine testiranih (43 %), što znači da kod preostalih ispitanika alergija ovom metodom nije utvrđena. Najčešće uputne dijagnoze kod pozitivnih osoba na alergene su vazomotorni i alergijski rinitis kod 81 (37,3 %) osobe, astma 52 (23,9 %), urtikarija 27 (12,4 %), ostali dermatitisi kod 13 (5,9 %) osoba. U tom smislu je prisutna i uobičajena simptomatologija od strane zahvaćenih organa.

Rezultati se mogu usporediti s istraživanjem provedenim u razdoblju 2003.-2006. godine na području Zagreba i Zagrebačke županije. Tada je ukupno obra-

đeno 2192 alergičnih osoba. Podatci koji su dobiveni pokazuju da su prema spolnoj zastupljenosti žene češće imale pozitivnu reakciju - 1220 (55,7 %), a najviše alergičnih osoba pripadalo je dobnoj skupini 31-50 godina (44,7 %). Ovaj rezultat se razlikuje od rezultata u istraživanju na području Bjelovara, gdje je učestalost pozitivnih alergijskih reakcija značajno veća kod muškaraca. Rezultati kožnog testiranja na pelud su dokazali senzibiliziranost kod 87,7 % ispitanika, a na grinje kod 36,4 %. Rezultati na području Bjelovara pokazuju nešto nižu senzibiliziranost na pelud (ambrozija - 14,6 %; trave - 13,1 %; žitarice - 10,9 %; stabla - 10,5 %; čempres - 10,1 %; ukupno na testiranu pelud - 59,2 %), te na grinje (16,4 %). Većina je bila senzibilizirana na više od jedne navedene skupine alergena, a najčešće na pelud i grinje, kao i kod ispitanika s područja Bjelovara. Najveći broj bolesnika alergičnih na inhalacijske alergene bio je senzibiliziran na alergene iz peludi biljaka koje pripadaju porodici trava (91 %) i ambrozije (42,1 %) (18).

Slično istraživanje u Turskoj sa 257 pozitivnih ispitanika u dobi 16-50 godina pokazuje da je 78,2 % ispitanika senzibilizirano na više alergena i to najviše na grinje (56,8 %) i pelud (53,3 %) (22). Prema rezultatima drugog istraživanja pozitivan nalaz *prick* testa imalo je 262 (73,2 %) žena i 96 (26,8 %) muškaraca. Statistički značajna povezanost kliničkih simptoma i pozitivnog nalaza testa dokazana je kod osoba koje imaju konjunktivitis, crvenilo i svrbež oka (23).

Istraživanje u Italiji provedeno u dva odvojena razdoblja dokazalo je porast broja pozitivnih *prick* testom sa 18 % na 25 % u cjelokupnom uzorku i kod oba spola, što je posebno izraženo u mlađim dobnim skupinama, povećanu reaktivnost na grinje te povećan broj osoba koje imaju klinički izražene simptome alergije (24).

Bez obzira na postojeće mjere, prevencija alergijskih bolesti usmjerena je na sprječavanje nastanka senzibilizacije zdrave osobe (primarna prevencija), smanjenje simptoma senzibilizirane osobe (sekundarna prevencija), te smanjenje progresije bolesti u oboljelih osoba (tercijarna prevencija), njihova učestalost i dalje raste narušavajući pritom kvalitetu života alergičara (24).

Kao što se može uočiti u svim spomenutim istraživanjima uočena je jednaka pojava da osoba osjetljiva na jedan alergen može biti istovremeno osjetljiva i na nekoliko drugih, osobito iz iste skupine alergena (inhalacijski, nutritivni). Postavlja se pitanje kako se može protumačiti ova pojava i kakvo značenje ima u terapiji i prevenciji alergijskog stanja. Moguće se istovremeno radi o nekoliko različitih fenomena. Jednom alergizirana osoba, genetski predisponirana i okolišno uvjetovana, može razviti istovremeno preosjetljivost i

na druge alergene. S druge strane, moguće se jednim dijelom radi o nespecifičnom alergijskom odgovoru na zajedničke komponente koje se nalaze u različitim alergenima, osobito onima iste skupine. U tom slučaju bile bi to lažno pozitivne nespecifične alergijske reakcije. Terapijski pristup takvim osobama je usmjeren na rješavanje simptomatologije koja je gotovo jedinstvena za istu skupinu alergena, pa je u tom smislu alergen manje bitan. Što se tiče moguće prevencije metodom desenzibilizacije princip je da se tretman započne s onim alergenom na koji je senzibilizacija najizraženija, jer je za pretpostaviti da je upravo taj alergen najodgovorniji za pojavu i težinu simptoma.

ZAKLJUČAK

Testiranjem pomoću kožnog *prick* testa ispitano je stanje alergije na inhalacijske i nutritivne alergene kod 454 osobe (307 žena i 147 muškaraca). Pozitivan nalaz na standardne alergene utvrđen je kod 122 žene (39,73 %) i 74 muškarca (50,34 %). Evidentna je razlika u udjelu pozitivnih nalaza među spolovima, uz statistički veću učestalost među muškarcima ($X^2 = 4,55$; $df = 1$; $P = 0,0329$). Najveći broj testiranih osoba bio je u dobnoj skupini 45 do 54 godina (20 %), dok je najveća učestalost pozitivnih alergijskih odgovora u dobnoj skupini 15-24 godine, gdje je pozitivno 48 osoba ili 60,7 %, od ukupno pozitivnih osoba. U ovoj dobnoj skupini udio pozitivnih ispitanika bio je veći među muškarcima (70,8 %) nego među ženama (56,4 %). Rezultati statističke obrade pokazuju da s porastom životne dobi značajno pada udio pozitivnih reaktora uz koeficijent korelacije $R = -0,948$, te koeficijent determinacije $R^2 = 0,897$, pri čemu se proporcija pozitivnih alergijskih reakcija snižava s dobi prema jednadžbi $y = 64,171 - 0,95x$ (x označava dob ispitanika). Među inhalacijskim alergenima utvrđena je najveća učestalost pozitivnih reakcija na grinje u kućnoj prašini (83/16,4 %), slijedi ambrozija (74/14,6 %), pelud trava (66/13,1 %), pelud žitarica (55/10,9 %), pelud stabala (53/10,5 %) i čempres (51/10,1 %). Među nutritivnim alergenima dokazana je najčešća osjetljivost na alergene kikirikija (11,7 %), brašna (7,7 %) i soje (7,3 %). Kod 196 osoba koje su pozitivno reagirale na test utvrđena je istovremeno senzibiliziranost na gotovo četiri različita alergena, točnije 3,8. Inhalacijski alergeni dvostruko su češće uzrok alergijskih reakcija od nutritivnih. Prema učestalosti osjetljivosti na pojedine vrste alergena nema bitne razlike među spolovima. Među uputnim dijagnozama najčešće se radi o vazomotornom i alergijskom rinitisu, astmi, urtikariji te alergijskom dermatitisu, tako da je među alergičnim osobama prisutna uobičajena simptomatologija od strane zahvaćenih organa.

L I T E R A T U R A

1. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF. U: WAO White Book on Allergy. Milwaukee, WI: World Allergy Organization, 2013, 1-216 http://www.worldallergy.org/definingthespecialty/white_book.php. Datum pristupa: 10.12.2015.
2. Mušić E. Alergije-prepoznavanje, sprječavanje, edukacija. Zagreb: Mozaik knjiga, 2009, 9-119.
3. Sertić M, Buhać T, Gašpar K. Peludne alergije. Farmaceutski glasnik 2012; 68: 467-82.
4. Kanceljak-Macan B. Suvremeni pogledi na alergijske bolesti. Arh hig rada toksikol 2004; 55:123-4.
5. Lipozenčić J, Brnobić A. Akademik Franjo Kogoj i alergologija u Hrvatskoj. Rad Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti 2008; 32: 53-66.
6. Čvorišćec B, Lipozenčić J, Stipić Marković A, Palaček I. Kronološki osvrt na razvoj alergologije i kliničke imunologije u Hrvatskoj. Acta Med Croatica 2011; 65: 75-85.
7. Volarić Mršić I. Istraživanje polena u uzduhu u nekim krajevima Hrvatske. Acta Botanica Croatica 1972; 29: 83-94.
8. Lovčić V. Prilozi za povijest Bjelovarske bolnice, Bjelovar: Čvor, 2011, 139-140.
9. Gamulin S. Patofiziologija za visoke zdravstvene škole, Zagreb: Medicinska naklada, 2005, 67-69.
10. Johansson SGO, Hourihane JOB, Bousquet J i sur. Nomenclature for allergy, An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy 2001;56:813-824.
11. Holgate ST. The epidemic of allergy and asthma. Nature 1999; 402: B2-B4.
12. Mladinić R, Poljak Ž. Otorinolaringologija, Zagreb: Školska knjiga, 1994, 62.
13. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. Allergy 2004; 113(5): 832-6.
14. Jasprica Hrelec V. Hitne alergijske reakcije u svakodnevnoj praksi. U: Hitna stanja u alergologiji, Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije, Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2006.
15. Tuđman Z. In vivo alergološka dijagnostika. U: Pristup bolesniku s alergijom i astmom, Zbornik radova tečaja trajnog usavršavanja, Zagreb, 2001, 55-61.
16. Plavec D, Turkelj M, Erceg D. Procjena alergijskog statusa u bolesnika s alergijskim bolestima dišnog sustava. Medicus 2011; 2: 151-6.
17. <http://www.stallergenes.cz/odbornici-ve-zdravotnictvi/produkty/nase-produkty/alyostalr-prick.html>, Datum pristupa 11.12. 2015
18. Peternel R. Utjecaj sezonske fluktuacije i prostorne raspodjele peludnog spektra na učestalost peludnih alergija u Zagrebu i Zagrebačkoj županiji (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 2001,100-110.

19. Čvorišćec B, Sket-Janković N, Stipić-Marković A, Batista I. Metode kožnog testiranja i kriteriji za procjenu kožnih reakcija. U: Standardizacija dijagnostičkih postupaka u alergologiji i kliničkoj imunologiji, Zagreb, 1983, 36-523.

20. Upute za izvođenje kožnih testova (ID- test i PRICK test), Zagreb: Imunološki zavod.

21. Mehulić M. Učestalost senzibilizacije na pelud u odrasle populacije s atopijom u Zagrebu i okolici (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 2008, 90-105.

22. Koc I, Dogan Y, Dogan S, Karatas ZA. Skin prick test

results of atopic asthmatic subjects in a chest disease clinic in Sanliurfa. Dicle Med J 2015; 42(2): 166-9.

23. Karabulut H, Günbey E, Babademez MA i sur. The relationship between symptoms and the results of the skin prick test in patients with allergic rhinitis. Turkish J Med Sci 2012; 42(1): 113-18.

24. Dottorini ML, Bruni B, Peccini F i sur. Skin prick-test reactivity to aeroallergens and allergic symptoms in an urban population of central Italy: a longitudinal study. Clin Exp Allergy 2007; (37): 188-97.

SUMMARY

THE IMPORTANCE OF ALLERGENS IN THE BJELOVAR AREA

I. STAŠEVIĆ, S. ŠTIVAN¹, Z. PUHARIĆ and M. ŽULEC¹

Technical College, Nursing Study and ¹Bjelovar General Hospital, Bjelovar, Croatia

Allergy is a disease of modern time. With modern lifestyle, allergens are becoming ever more aggressive and more easily penetrate into the body. Allergies significantly affect the quality of life and reduce working ability of patients, thus posing great socio-economic burden upon the individuals and the society. The aim of this study was to analyze data recorded in 2013 at the Allergy Outpatient Clinic, Bjelovar General Hospital on allergy testing (skin prick test); number of persons tested according to age and gender; reactions to allergens recorded; sensitization to standard inhalant and food allergens according to gender; and allergy symptoms and medical diagnoses in individuals referred by general practitioners to skin prick test according to gender. The results showed that more women than men were tested for allergens (307 vs. 147). Positive test results were recorded in 122 (39.7%) women and 74 (50.3%) men, with a statistically significant difference ($\chi^2=4.55$; $df=1$; $p=0.0329$). There was a statistically significant correlation between the percentage of positive responses on allergy testing and age of the subjects, with correlation coefficient $R=0.948$, coefficient of determination $R^2=0.897$ (89.7%), and regression equation $y=64.171-0.95x$. Most of the respondents were in the 45-54 age group (20.0%). Most of the positive respondents (122 women and 74 men) were in the 15-24 age group (24.48%), with reactions to a mean of 3.8 allergens. The tests showed allergies to aeroallergens to be more common than to food allergens (66.6% vs. 33.3%) in both women and men, with a predominance of house dust mites (16.4%) and ambrosia (14.6%). The most common food allergens were peanuts (12.6%), flour (8.3%) and soybean (7.9%). The most common symptoms in the respondents were sneezing (18.5%) and runny nose (14.9%). The most common symptoms for which the subjects were tested were sneezing (18.5%), nasal discharge (14.9%), itching and eye blindness (7.9%), whereas the most common referral clinical diagnoses were vasomotor and allergic rhinitis (37.3%) and asthma (24.0%).

Key words: allergy, skin prick tests, inhalant and food allergens, sensitivity

ZNAČENJE ANGIOGENEZE I EKSPRESIJE CD44 U GLIOBLASTOMU

JOSIP MIHIĆ, KREŠIMIR ROTIM, MAJDA VUČIĆ¹, GABY NOVAK-BILIĆ²
i LIBORIJA LUGOVIĆ-MIHIĆ²

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurokirurgiju, ¹Ljudevit Jurak Zavod za patologiju i ²Klinika za kožne i spolne bolesti, Ambulanta za alergologiju i kliničku imunologiju, Zagreb, Hrvatska

Cilj ove studije bio je pokazati ulogu angiogeneze i CD44 u glioblastomu (*glioblastoma multiforme*, GBM). Kao što su recentne studije pokazale da izraženost CD44 u nekim tumorima ima prognostičku vrijednost, postoje pojedini dokazi da je povećana izraženost CD44 povezana s lošijom prognozom bolesnika s glioblastomom. Poznato je da je CD44 široko izražen transmembranski stanični protein uključen u mnoge fiziološke i patološke procese (adhezija matriksa, navođenje i aktivacija limfocita, cijeljenje rana, stanični rast, preživljavanje i migracija stanica, rast i metastaziranje tumora i dr.). Postoji veći broj potencijalnih mehanizama kojima CD44 može promicati malignost, npr. CD44 modulira čimbenike koji mogu dopustiti pokretanje tumora i metastatsku kaskadu (prianjanje, pokretljivost, degradacija matriksa, proliferacija i stanično preživljavanje). Specifično gledano, CD44 veže nekoliko izvanstaničnih tvari (hijaluronska kiselina, kolagen, fibronektin, osteopontin) što može olakšati vezanje i naknadni rast tumorskih stanica na drugim mjestima i izraženost CD44. S druge strane, pronađeno je da manja izraženost CD44 može biti povezana s većom vjerojatnošću recidiva i posljedično lošijim ishodom, što je potkrijepljeno praćenjem bolesnika s recidivom glioblastoma koji imaju bolje preživljavanje kod veće izraženosti CD44. Prema tome, veća izraženost CD44 vidljiva je u težim oblicima tumora, dok niže razine CD44 mogu ukazivati da su maligne stanice rezistentnije na kemoterapijske tvari.

Ključne riječi: angiogeneza, CD44, glioblastom, bevacizumab

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Josip Mihić, prim., dr. med.
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
Klinika za neurokirurgiju
Vinogradska cesta 29
10 000 Zagreb, Hrvatska

UVOD

Glioblastom (*Glioblastoma multiforme*, GBM) je najmaligniji oblik astrocitoma koji obično ne reagira na terapiju, a nosi visoku stopu smrtnosti zbog svog agresivnog i invazivnog rasta (1-3). Glioblastom se stvara u području moždanih hemisfera, najčešće u subkortikalnoj bijeloj tvari moždanih hemisfera, unutar kortikotemporalne regije mozga, uz moguće leptirasto širenje preko kaloznog korpusa u drugu hemisferu. Mikroskopski je za glioblastom karakteristična astroglialna diferencijacija, atipija jezgara, stanični polimorfizam, mitotska aktivnost, mikrovaskularna proliferacija s krvožilnim trombozama i nekrozama (4-6). Patohistološki, za glioblastom su karakteristične nekroze koje su razmještene pseudopalisadno, kalcifikacije i nerijetko cističke promjene (7).

U radu s bolesnicima s glioblastomom trenutno ne postoje standardi za određivanje stupnja prošireno-

sti (*staging*) glioma (8,9). Smatra se da su najvažniji prognostički parametri kod tih bolesnika histologija tumora, njegova lokalizacija i biologija. S druge strane, kod glioma se primjena klasifikacije koja uključuje morfološko histološka obilježja prema ključnim stavovima (*American Joint Committee on Cancer*, AJCC) nije pokazala dobrim prediktorom ishoda (8). Stoga je nova WHO klasifikacija glioma iz 2016. godine uz fenotipska obilježja uključila i genotipizaciju u definiranju entiteta glioblastoma uvodeći tzv. IDH-*wildtype* i IDH-*mutant* glioblastom (9).

ANGIOGENEZA I CD44 KOD GLIOBLASTOMA

Za glioblastom je karakteristično da je to najbolje vaskularizirani tumor mozga, a proces angiogeneze je sve važniji u dijagnostici i terapiji (10,11). Angiogenezu kod tog tumora mikroskopski obilježava mikrovasku-

larna proliferacija kao morfološki biljeg koji, po odrednicama klasifikacije tumora WHO, razlikuje glioblastom od bolje diferenciranih astroglialnih tumora. Mikrovaskularna proliferacija se očituje pojavom krvožilnih tjelešaca sličnih bubrežnim glomerulima (glomeruloidnih tjelešaca) građenih od hiperplastičnih i proliferacijski aktivnih endotelnih stanica, okruženih bazalnom membranom, pericitima i glatkim mišićnim stanicama. Neovaskularizacija glijalnih tumora mozga korelira s njihovom biološkom agresivnošću, stupnjem zloćudnosti i prognozom. Kod glioblastoma je karakteristično da njegova neovaskularizacija, zbog nepostojanja krvnomoždane prepreke oko novostvorenih krvnih žila, omogućuje i migraciju tumorskih stanica, razaranje okolnog tkiva edemom i nakupljanje radiološkog kontrasta.

Ključni korak u progresiji zloćudnih tumora, pa tako i glioblastoma, je angiogeneza (budući da omogućuje rast tumora) i prilagodba tumora na hipoksiju. Angiogeneza je proces stvaranja novih krvnih žila iz već postojećih, tijekom čega dolazi do promjene ravnoteže proangiogenih i protuangiogenih čimbenika izlučenih iz tumorskih stanica, endotelnih stanica i makrofaga. Pritom je zadovoljavajuća angiogeneza preduvjet tumorskog rasta i progresije glioblastoma. Zbog svoje potencijalne prognostičke i terapijske vrijednosti, angiogeneza se dosta istražuje kod glioblastoma, s obzirom na to da je on zbog svoje iznimno bogate vaskularizacije pogodan za protuangiogeno liječenje (12,13). Pritom je važno da je proces tumorske angiogeneze reguliran proangiogenetskim i antiangiogenetskim čimbenicima proizvedenim od strane tumorskih stanica te okolnih i infiltrirajućih stanica domaćina (12-14).

U tom procesu je važno stvaranje angiogenih čimbenika iz tumorske mase što potiče stvaranje krvnih žila koje hrane stanice karcinoma kisikom i hranjivim tvarima. Ove krvne žile se vjerojatno koriste kao put za širenje metastaza (15). Opisano je nekoliko angiogenih čimbenika, uključujući vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF, engl. *Vascular endothelial growth factor*), čimbenik rasta fibroblasta (FGF, engl. *Fibroblast growth factor*), transformirajući čimbenik rasta (TGF- α , engl. *Transforming growth factor- α*), transformirajući čimbenik rasta- β (TGF- β), čimbenik rasta hepatocita (HGF, engl. *Hepatocyte growth factor*), tumor nekrotizirajući čimbenik (TNF, engl. *Tumor necrosis factor*), angiogenin, interleukin-8 i angiopoietini (15,16). Osobito je pritom važna uloga koju ima VEGF, pro-angiogeni i imunomodulatorni citokin, koji ima sustavno značenje i značenje u tumorskom mikrookolišu. Tako se ističe njegovo terapijsko značenje, s obzirom na moguću primjenu VEGF inhibitora, tj. protutijela usmjerenih protiv VEGF (bevacizumab) (12). Uz to, interakcije i funkcionalni kontakti između tumorskih stanica i njihovog mikrookoliša odvija-

ju se putem staničnih površinskih receptora, koji su odgovorni za interstanične adhezije i adhezije između stanica i izvanstaničnog matriksa (17). Pritom tkivo CNS-a sadrži dosta glikozaminoglikana hijaluronske kiseline, dok gliomske stanice izražavaju glavni stanični površinski hijaluronanski receptor, CD44, što ukazuje na njegovo značenje (17).

Među čimbenicima s važnom ulogom u navedenom procesu tumorske angiogeneze su i angiopoietini (Ang). Angiopoietini su ligandi Tie-2 tirozin-kinaznog receptora (RTK), koji je izražen primarno na endotelnim stanicama (14,18,19). U ljudi su do sada dokazana tri angiopoietina (Ang-1, Ang-2 i Ang-4), a osobito je značajan Ang-4 koji pomaže progresiju glioblastoma, na način da potiče zadržavanje/održivost tumorskih stanica i angiogenezu (14). Utvrđeno je da je Ang-4 povišen u ljudskom tkivu i stanicama glioblastoma pri čemu njegove stanice pokazuju ekspresiju Tie-2 RTK kao i endotelne stanice. Utvrđeno je (studijama *in vivo*) da Ang-4 potiče rast ljudskog glioblastoma tako da pomaže tumorsku angiogenezu i izravnu aktivaciju izvanstaničnog signala reguliranog kinazom Erk1/2 u stanicama glioblastoma. Ispitivanje učinka Ang-4 na tumorsku angiogenezu i progresiju glioblastoma pokazalo je da Ang-4 potiče rast glioblastoma, pri čemu postoji pro-glioblastomski učinak Ang-4 putem poticanja tumorske angiogeneze i aktivacije Erk1/2 u stanicama glioblastoma. Te spoznaje upućuju da je funkcionalna os Ang-4 – Tie-2 atraktivna meta za ciljanu terapiju glioblastoma (14).

Do sada su provedena pojedina istraživanja o molekulama značajnim za vaskularizaciju glioblastoma među kojima se ističe CD44. Tako se navodi da je povećana izraženost CD44 u endotelnim stanicama povezana s aktivnošću VEGFR-2 i HGF koji su neophodni za razvoj tumorske vaskularizacije (3,15). Već od ranije postoje dokazi da CD44 ima ulogu u nastanku novotvorina i metastaziranju (20). Ovaj antigen CD44 je transmembranski glikoprotein, čije su različite izoforme kodirane temeljem alternativnog RNA izrezivanja, a najbrojnija izoformna inačica je standardni CD44.

CD44 je multistrukturna i multifunkcionalna stanična adhezijska molekula koja je uključena u procese stanične proliferacije, diferencijacije, angiogeneze, stanične migracije i staničnog preživljenja, te tumorskom rastu i metastaziranju (21). CD44 sudjeluje i u patološkim procesima rasta tumora, proliferacije tumora i rasapa tumorskih stanica. CD44 također posreduje u interakciji izvanstaničnog matriksa i unutarstaničnog citoskeleta, međudjelovanju s čimbenicima rasta i metaloproteazama matriksa, aktivirajući tako signalne puteve koji mogu potaknuti tumorski rast i suprimirati apoptozu (21).

Uloga CD44 u tumorskom rastu i širenju uključuje mogućnost da CD44 proteini sudjeluju na više načina (21,22). Smatra se da CD44 može poticati proliferaciju, pokretljivost i/ili invazivnost tumorskih stanica jer može regrutirati i potom aktivirati metaloproteinaze matriksa pridružene staničnoj površini. Kao drugo, inačice CD44 bi mogle imati ulogu u poticanju tumorskog rasta kao ko-receptori u aktivaciji tumorskih RTK receptora. Uz to bi specifične CD44 inačice mogle funkcionirati kao ligandi površine tumorskih stanica koje međudjeluju s endotelnim selektinima, posredujući u početnom zaustavljanju i hvatanju cirkulirajućih tumorskih stanica u sekundarnom organu (22). Također CD44 može regulacijom endotelnih stanica i/ili regrutacijom/aktivacijom upalnih stanica, promicati tumorsku angiogenezu. Pritom treba imati u vidu važnost angiogeneze tumora, budući da je poznato da su maligni gliomi izrazito vaskularizirani, a angiogeneza ima značajnu ulogu u progresiji ovog tumora (12,15).

Postoje literaturni dokazi da je u mnogim tumorima CD44 jako izražen i promotor nastanka tumora putem interakcija s tumorskim mikrookolišem te je ključan u malignim procesima, uključujući pokretljivost stanica, stanični rast i angiogenezu (20-23).

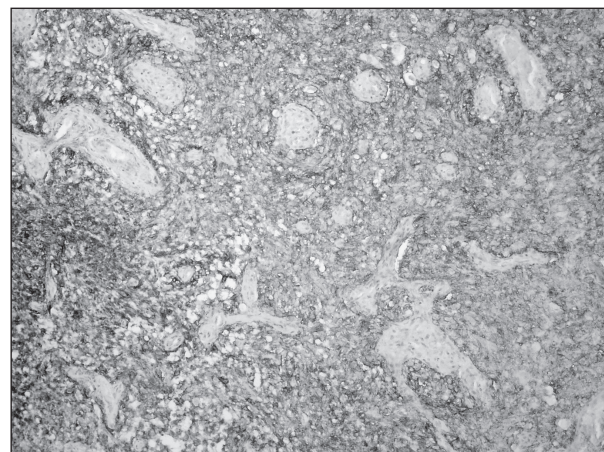
Već su ranije uočene promjene izraženosti CD44 molekula kod različitih tipova tumora, npr. tumora dojke, sarkoma mekih tkiva te neuroblastoma (21). Tako je u više tumora dokazana povećana imunohistokemijska izraženost CD44 (tumori dojke, prostate i gastrointestinalnog trakta), što se povezuje sa slabije diferenciranim karcinomima histološki višeg stupnja i s nepovoljnijim preživljenjem bolesnika. Rezultati većine dosadašnjih istraživanja pokazali su povezanost povećane izraženosti CD44 s metastatskim potencijalom tumorskih stanica. Također treba uzeti u obzir da je utvrđena povezanost glioblastoma s postojanjem/prisutnošću karcinomskih matičnih stanica ("cancer stem cells", CSCs) unutar tumora (1,18,20). To treba uzeti u obzir s obzirom da se CD44 smatra biljekom subpopulacije matičnih tumorskih stanica iz kojih samoobnavljanjem može proliferirati glavina tumorske mase (18,20).

S druge strane, neki radovi su ipak kontradiktorno kod nekih malignoma (karcinoma bubrežnih stanica i non-Hodgkinovog limfoma) pokazali kod povećane izraženosti CD44 u tumorskim stanicama povoljnije preživljenje. U dosadašnjim istraživanjima dobiveni su različiti i dijelom oprečni podaci o imunohistokemijskoj izraženosti CD44 u tumorskim stanicama zbog čega je dijelom i nejasna njegova uloga u tumorskoj neovaskularizaciji. Tako neka istraživanja uzoraka raspodjele CD44 u različitim tumorima pokazuju da određene stanice ne koriste CD44 ni u tumorogenezi

niti u stvaranju metastaza. Međutim, dostupni podaci izrazito su proturječni i potrebne su daljnje studije za utvrđivanje prognostičkog značenja CD44 i njegovih izoformnih inačica. Stoga se precizna uloga CD44 u procesu metastaziranja i značenje njegove uloge u nastanku ljudskih zloćudnih novotvorina tek treba u potpunosti utvrditi (20).

DOSADAŠNJA ISTRAŽIVANJA I ISKUSTVA S CD44 U GLIOBLASTOMU

Utvrdjivanje čimbenika odgovornih za razvoj, metastatsko širenje i recidiviranje tumora mozga korisno je u prepoznavanju dijagnostičkih biljega i ciljeva terapijskih mogućnosti zbog čega se analizirala prognostička vrijednost CD44 u glioblastomu (sl. 1).



Sl. 1. Imunohistokemijska ekspresija CD44 u glioblastomu, difuzno pozitivna reakcija u stanicama tumora, dok je neovaskularizacija negativna (CD44, x200, vlastito bojenje).

Unatoč tomu, rezultati koji se odnose na ulogu CD44 u nastanku novotvorina su dosta kontradiktorni. Raniji rezultati su pokazali da je izraženost CD44 povećana u kolorektalnom karcinomu, dok kod karcinoma prostate postoji korelacija između njegove niže izraženosti i metastatske progresije. Prema nekim studijama jaka izraženost CD44 povezana je s boljom prognozom (suprimira metastatsku progresiju i invazivnost tumora), dok je prema drugima smanjena izraženost CD44 povezana s boljom prognozom (doprinosi smanjenju migracije i invazije) (24). Stoga, iako CD44 vjerojatno ima važnu ulogu u nastanku novotvorina i njihovom metastaziranju, narav uloge CD44 očito varira ovisno o tkivu i/ili patologiji (21).

Provedena su istraživanja koja su analizirala ekspresiju i ulogu CD44 u moždanom tkivu (17). Dok normalno tkivo mozga pokazuje nikakvu ili slabu CD44 eks-

presiju, reaktivni astrociti i stanice astrocitoma imaju različitu ekspresiju CD44 (17). Imunohistokemijskom analizom je u astrocitomima visokog stupnja utvrđen veći postotak i intenzitet CD44-pozitivnih tumorskih stanica u usporedbi s astrocitomima niskog stupnja.

Ujedno se pokazalo da su stanice glioblastoma koje izražavaju CD44 smještene/lokalizirane u perivaskularnim i perinekrotičnim lezijama. Uočeno je da su u ljudi stanice glioma (stanične linije A172 i KG-1-C) izražavale CD44 mRNA i protein. Pokazalo se da je davanje monoklonskog anti-humanog CD44 protutijela inhibiralo migraciju A172 stanica (koje su glioblastomskog podrijetla), ali nije utjecalo na stanični rast. Uočena je korelacija između vrijednosti CD44 i histopatološkog stupnja glioma. Uz to su monoklonska anti-CD44 protutijela inhibirala migraciju stanica glioblastoma (17). Ova zapažanja upućuju da je CD44 potencijalni terapijski cilj kod glioblastoma.

U nedavnoj su studiji, analizom CD44 kod glioblastoma, Monney i sur. utvrdili da CD44 promiče agresivnost glioblastoma povećavanjem invazije tumorskih stanica, proliferacijom i rezistencijom na standardnu kemoradijacijsku terapiju (23). Takav učinak CD44 u glioblastomu također ukazuje da bi takva inhibicija CD44 mogla biti značajna u terapiji (23).

Provedeno je i nekoliko drugih novijih istraživanja pa su tako Guadagno i sur. u glioblastomu određivali imunohistokemijsku izraženost biljega matičnih stanica CD44 i nestina radi procjene moguće prognostičke vrijednosti i povezanosti s ukupnim vremenom preživljenja (25,26). Prema rezultatima istraživanja izraženost CD44 bila je statistički značajna u tih bolesnika, što je i potvrđeno dvostrukom tehnikom bojanja. Prema istoj studiji, povećana izraženost CD44 bila je povezana s lošijom stopom preživljenja, iako to nije bilo statistički značajno. S druge strane, nalaz nestina na cjelokupnoj membrani lošiji je prognostički čimbenik. Tako i ovi rezultati upućuju da dokaz CD44 u glioblastomu može biti od vrijednosti i kao prediktivni biljeg (25,26).

Uloga CD44 kao prognostičkog pokazatelja diseminacije bolesti može se shvatiti i objasniti na nekoliko načina. Tako se pretpostavlja da bi CD44 mogao promovirati zloćudnost preko brojnih potencijalnih mehanizama (21). Smatra se da zloćudne stanice svoju pokretljivost ostvaruju interakcijom s komponentama izvanstaničnog matriksa (preko specifičnih receptora uključujući citoskelet) putem stanične signalizacije. Tako CD44 usklađuje i podesava staničnu adhezivnost, pokretljivost, razgradnju matriksa, proliferaciju i stanično preživljenje, tj. djeluje na te čimbenike koji bi mogli dovesti do inicijacije metastatske kaskade (27). S obzirom da se CD44 može vezati za različite

komponente izvanstaničnog matriksa (uključujući hijaluronsku kiselinu, kolagen, fibronektin, osteopontin), vjerojatno to omogućuje zaustavljanje i kasnije rast tumorskih stanica uz izraženost CD44 na sekundarnim lokacijama (21,28). Također je moguće da je CD44 uključen i u druge mehanizme kao što je široko prihvaćeno postojanje matičnih stanica karcinoma unutar različitih novotvorina, pa su i matične stanice tumora mozga uključene u tumorsku progresiju (21,25,29).

Značenje biljega tumora mozga su ispitali i Wei i sur. koji su praćenjem CD44 i drugih potencijalnih tumorskih biljega glioblastoma (CD63, FN1, GAD45A, SPP1) dokazali njihovu povećanu izraženost (uključujući CD44) i ulogu u važnim staničnim procesima koje bi mogle pridonositi tumorogenezi (21).

Postoje i druga istraživanja izraženosti ovog biljega u glioblastomu. Tako su kod glioblastoma Koev i sur. uočili da velika izraženost CD44, TNF-alfa, YKL-40 i IL-6 ukazuju da se tumor može označiti/klasificirati kao mezenhimni podtip glioblastoma, čime se objašnjava brzi klinički tijek i smrtni ishod (30).

Objavljene su i studije koje pokazuju povezanost CD44 s potencijalnim tumorskim supresorskim genom nazvanim *epithelial membrane protein 3* (EMP3)(31). Prema nedavnom istraživanju, Jun i sur. su zapazili da je EMP3 osobito izražen u glioblastomima s jakom ekspresijom CD44 (31). To upućuje da bi EMP3 mogao biti potencijalni cilj kod glioblastoma koji jako izražavaju CD44, pri čemu se ističe ključna uloga EMP3 u TGF- β /Smad2/3 signalnoj aktivaciji i tumorskoj progresiji (31).

Takvi dokazi o povezanosti CD44 s malignim gliomima ukazuju na moguću upotrebu izraženosti CD44 kao dijagnostičkog alata ili prognostičkog pokazatelja, ali ujedno i na njegovo terapijsko značenje (32,33).

MOGUĆI TERAPIJSKI PRISTUPI UTEMELJENI NA ANGIOGENEZI I CD44

U terapijskom pristupu se zadnjih godina ističe mogućnost terapijskog djelovanja na angiogenezu (32). Uz to, takvi terapijski pristupi temeljeni na angiogenezi pokazali su kliničku učinkovitost kod bolesnika s glioblastomom (14). Stoga je istraživanje angiogeneze i CD44 značajno i kod osmišljavanja terapijskih mogućnosti budući da CD44 može biti ciljna meta antiangiogenetske terapije, što odgovara njegovim ulogama u regulaciji raznih staničnih procesa (stanične proliferacije, diferencijacije, preživljenja i pokretljivosti)(17).

Značajan pristup protutumorskom liječenju je mogućnost inhibicije signalizacije angiogenetskim čimbenicima VEGF i HGF preko ciljanja inačice CD44v6 (14,15,33). Uz to treba uzeti u obzir značenje angiopotina, osobito Ang-4, koji pomaže progresiju glioblastoma na način da potiče održivost tumorskih stanica i angiogenezu. Stoga je funkcionalna os Ang-4 – Tie-2 također atraktivna meta za ciljanu terapiju glioblastoma (14).

U takvom terapijskom pogledu se osobito ističe djelovanje na angiogene čimbenike, a najvažniji angiogeni čimbenik je VEGF-A, član VEGF obitelji čimbenika rasta. Pritom se VEGF-ovi vežu na 3 povezana člana obitelji VEGFR, VEGFR-1, VEGFR-2, i VEGFR-3 (15). Već postoji nekoliko anti-VEGF terapijskih postupaka koji se mogu kombinirati s kemoterapijom ili radioterapijom. U ovim postupcima najvažnija je primjena VEGF inhibitora, odnosno protutijela usmjerena prema VEGF (bevacizumab), nekoliko malih molekula koje inhibiraju VEGFR-2 signaliziranje te solubilnih VEGF receptora koji se natječu s endogenim receptorom za vezanje na VEGF (12,15). Ipak, svi ovi terapijski postupci imaju umjerenu korist za većinu bolesnika s malignomima, pa stoga postoji još mnogo prostora za poboljšanje.

Antiangiogeni terapija postala je važna komponenta liječenja mnogih solidnih tumora što potvrđuje važnost odgovarajuće opskrbe krvlju za tumorski rast i metastaze (10,16). Thomas i sur. u nedavnoj studiji potvrđuju važnost VEGF i njegovo značenje kod novodijagnosticiranih glioblastoma uz poznate imunomodulatorne učinke radijacije i temozolomida (16). Analiza pratećih imunoloških promjena je pokazala da liječenje primjenom radijacije, temozolomida i bevacizumaba smanjuje broj perifernih regulacijskih limfocita T (ali ne postotak) i povećava koncentraciju cirkulirajućeg VEGF (12,16). Ovaj prijelaz profila perifernih imunskih stanica može izmijeniti/modulirati tumorski okoliš i utjecati na kombiniranje imunoterapije s antiangiogenom terapijom (16).

Takva primjena terapijskih agensa koji ciljaju na VEGF i njegov receptor (VEGFR) pokazala je kliničku dobrobit za bolesnike s malignim gliomima (12,13). Ipak, trajanje odgovora varira od bolesnika do bolesnika, a pokazalo se da bar 50 % bolesnika ne odgovara na antiangiogenetsko liječenje (12,13). Uz to se uočava pojava rezistencije na anti-VEGF/VEGFR agense, što ukazuje da maligni gliomi imaju sposobnost prijelaska od zavisnosti o signalnom putu VEGF/VEGFR na zavisnost o alternativnom proangiogenetskom signalnom putu.

Usprkos obećavajućim pretkliničkim podacima i kliničkim pokusima u bolesnika s glioblastomom, antiangiogeni agensi ne pokazuju značajan učinak na preživljenje u randomiziranim kontroliranim studijama.

Tako agensi koji ciljaju na VEGF čini se da produžuju razdoblje bez bolesti, poboljšavaju kvalitetu života i smanjenje primjene steroida, ali ne utječu na produženje ukupnog preživljenja (10). Da bi se popravilo trajanje odgovora i poboljšalo preživljenje potrebno je još istraživanja koja ispituju alternativne proangiogene putove, mehanizme rezistencije, strateške kombinacije i biomarkere u predviđanju terapijskog odgovora (10).

S obzirom da je kod glioblastoma ciljanje tumorske angiogeneze potencijalni terapijski pristup, važno je istaknuti moguću korist koju pokazuje tivozanib, oralni pan-VEGF inhibitor RTK (receptori s tirozin-kinaznom aktivnosti), koji cilja na centralni put angiogeneze glioblastoma (32). Ipak, tivozanib ima ograničenu anti-tumorsku aktivnost usprkos funkcionalnim promjenama tumorske vaskularizacije, što naglašava ograničenja anti-VEGF monoterapije. Buduća istraživanja potencijalnih terapijskih mogućnosti kod glioblastoma trebala bi otkriti način pojačane antivaskularne aktivnosti agenasa koji ciljaju VEGF, s ciljem povećanja aktivnosti drugih terapija.

Također se naglašava primjena male interferirajuće RNA (siRNA) za specifičnu gensku inhibiciju kao obećavajući pristup u liječenju genskom terapijom (34). Tako je učinkovita celularna predaja terapijske siRNA ključni korak u aplikaciji male interferirajuće RNA (RNAi). Pritom bi trebalo razviti visokoučinkovite siRNA nosače za specifično stanično preuzimanje, stvaranje stabilnih RNA-kompleksa i oslobađanje intracelularne RNA. Radi istraživanja ovih karakteristika, Egorova i sur. nedavno su ispitivali nosače koji nose CXCR4 ciljni ligand i njihovu sposobnost da kondenziraju siRNA, ubrzavaju endosomalni bijeg i gensko stišavanje VEGFA u endotelnim stanicama i stanicama glioblastoma s izraženim CXCR4. Pokazalo se da peptidni nosači kondenziraju i štite siRNA od RNA-zne degradacije. Ti rezultati pokazali su značenje peptidnih nosača promijenjenih preko CXCR4 liganda, važnih za razvoj ciljanog siRNA dostavnog sustava u karcinomskim i endotelnim stanicama s izraženim CXCR4 (34).

Ipak, usprkos pozitivnim pretkliničkom/kliničkim pokušajima primjene bevacizumaba kod glioblastoma (kao antiangiogene terapije), velika prepreka u njegovoj kliničkoj aplikaciji je razvoj rezistencije i progresije koji slijedi prolazno razdoblje odgovora (12, 35).

Nažalost, kod bolesnika s glioblastomom nerijetko se razvija rezistencija na terapiju što upućuje da stanice glioblastoma imaju sposobnost zamjene ovisnosti o jednom proangiogenetskom putu drugim alternativnim putem. Iz tog je razloga nužno utvrditi uloge angiogenetskih čimbenika u tumorskoj angiogenezi i progresiji glioblastoma (14).

Istraživanjima su kod tumora koji su razvili rezistenciju na takvu terapiju (anti-VEGF/VEGFR agense) dokazane povećane koncentracije angiopoetina. To upućuje da je tako moguća njihova posredujuća uloga u razvoju rezistencije na anti-VEGF/VEGRF agense.

Postoje spoznaje dobivene na životinjskim modelima (kod miševa je primijenjen multigeneracijski glioblastomski ksenograft model, sa supkutanom implantacijom U87 stanica uz liječenje bevacizumabom) koje ukazuju da je u novih generacija miševa povećana ekspresija nekih biljega, uključujući povećanu izraženost CD44 kao navodnog biljega matičnih stanica CD44 i ključnih epitelnih mezenhimnih prijelaznih transkripcijskih čimbenika SNAI2 i ZEB2 (35). To upućuje da je tumorska progresija pod bevacizumabom povezana s prijelazom genske ekspresije prema mezenhimnom subtipu, za koji je karakteristična povećana invazivnost, rezistencija i loš ishod (35). U nedavnoj su studiji Jahangiri i sur. u bolesnika s glioblastomom rezistentnih na bevacizumab (analizom primjenom *microarray* modela) uočili poveznost razvoja rezistencije s prijelazom genske ekspresije prema mezenhimnom subtipu i s aktivacijom alternativnih proangiogenih puteva. To upućuje na mehanizme rezistencije na antiangiogenu terapiju kod glioblastoma (35).

Ukupno se može istaknuti da je primjena terapijskih mogućnosti s antiangiogenetskim djelovanjem (poput anti-VEGF/VEGFR terapijskih agensa) pokazala kliničku korist za bolesnike s glioblastomom. Ipak, kako kod vrlo velikog broja bolesnika dolazi do razvoja rezistencije na anti-VEGF/VEGFR terapiju, potrebno je bolje upoznati druge angiogenetske čimbenike i njihove signalne puteve koji imaju značajnu i/ili preklapajuću ulogu s VEGF/VEGFR-om u regulaciji tumorske angiogeneze tijekom progresije glioblastoma (12,14). Nadamo se da će buduća istraživanja doprinijeti boljem upoznavanju angiogeneze i uloge CD44 u biologiji tumora, kojima bi se konačno utvrdila učinkovitost i sigurnost ciljane anti-CD44 terapije (17).

ZAKLJUČAK

Angiogeneza i CD44 su značajni kod glioblastoma pa postoji niz dokaza o njihovoj povezanosti s prognozom i terapijskom primjenom. Identifikacija tumorskih biljega kao što je CD44 od prognostičkog je značenja, te ujedno može pomoći u traženju novih terapijskih modaliteta, s ciljem produljenja preživljenja bolesnika s glioblastomom. Također se dosta očekuje od rada na poboljšanju ovih mogućnosti i od budućih istraživanja na polju antiangiogene terapije tumora.

L I T E R A T U R A

1. Bradshaw A, Wickremsekera A, Tan ST, Peng L, Davis PF, Itinteang T. Cancer stem cell hierarchy in glioblastoma multiforme. *Front Surg* 2016; 15: 3-21.
2. Kostron H, Bauer R. Management of recurrent malignant glioma – neurosurgical strategies. *Wien Med Wochenschr* 2011;161(1-2): 20-1.
3. Komotar RJ, Starke RM, Connolly ES, Sisti MB. Methods of resistance to epidermal growth factor receptor inhibition in glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 2012; 70(2): 13-4.
4. Ayuso JM, Monge R, Martínez-González A i sur. Glioblastoma on a microfluidic chip: generating pseudopalisades and enhancing aggressiveness through blood vessel obstruction events. *Neuro Oncol* 2017; 6. pii: now230.
5. Schwartzbaum J, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2: 494-503.
6. Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM i sur. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Dev* 2007; 1(21): 2683-710.
7. Raza SM, Lang FF, Aggarwal BB, Fuller GN, Wildrick DM, Sawaya R. Necrosis and glioblastoma: a friend or a foe? A review and a hypothesis. *Neurosurgery* 2002; 51(1): 2-12.
8. Donahue B: Adult gliomas. U: Brady L, Lu J, Heilman HP et al. (eds). *Radiation Oncology: An evidence-based review*. Berlin: Springer-Verlag; 2008, 484-99.
9. Louis DN, Perry A, Reifenberger G i sur. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131(6): 803-20.
10. Wang N, Jain RK, Batchelor TT. New directions in anti-angiogenic therapy for glioblastoma. *Neurotherapeutics* 2017; 14: 321-32.
11. Charles NA, Holland EC, Gilbertson R, Glass R, Kettenmann, H. The brain tumor microenvironment. *Glia* 2011; 59: 169-80.
12. Norden AD, Young GS, Setayesh K i sur. Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. *Neurology* 2008; 70(10): 779-87.
13. Norden AD, Drapatz J, Wen PY. Antiangiogenic therapies for high-grade glioma. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 610-20.
14. Brunkhorst MK, Wang H, Lu R, Yu Q. Angiopoietin-4 promotes glioblastoma progression by enhancing tumor cell viability and angiogenesis. *Cancer Res* 2010; 70(18): 7283-93.
15. Tremmel M, Matzke A, Albrecht I i sur. A CD44v6 peptide reveals a role of CD44 in VEGFR-2 signaling and angiogenesis. *Blood* 2009; 114(25): 5236-44.
16. Thomas AA, Fisher JL, Hampton TH i sur. Immune modulation associated with vascular endothelial growth factor (VEGF) blockade in patients with glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother* 2017; 66(3): 379-89.
17. Yoshida T, Matsuda Y, Naito Z, Ishiwata T. CD44 in human glioma correlates with histopathological grade and cell migration. *Pathol Int* 2012; 62(7): 463-70.

18. Holopainen T, Huang H, Chen C i sur. Angiopoietin-1 overexpression modulates vascular endothelium to facilitate tumor cell dissemination and metastasis establishment. *Cancer Res* 2009; 69(11): 4656-64.
19. Hu B, Cheng SY. Angiopoietin-2: development of inhibitors for cancer therapy. *Curr Oncol Rep* 2009; 11(2): 111-6.
20. Sneath RJ, Mangham DC. The normal structure and function of CD44 and its role in neoplasia. *Mol Pathol* 1998; 51: 191-200.
21. Wei KC, Huang CY, Chen PY i sur. Evaluation of the prognostic value of CD44 in glioblastoma multiforme. *Anticancer Res* 2010; 30(1): 253-9.
22. Napier SL. Selectin ligand expression regulates the initial vascular interactions of colon carcinoma cells: the roles of CD44v and alternative sialofucosylated selectin ligands. *J Biol Chem* 2007; 282(6): 3433-41.
23. Mooney KL, Choy W, Sidhu S i sur. The role of CD44 in glioblastoma multiforme. *J Clin Neurosci* 2016; 34: 1-5.
24. Iczkowski KA. The predominant CD44 splice variant in prostate cancer binds fibronectin, and calcitonin stimulates its expression. *Anticancer Res* 2006; 26(4B): 2863-7.
25. Guadagno E, Borrelli G, Califano M i sur. Immunohistochemical expression of stem cell markers CD44 and nestin in glioblastomas: Evaluation of their prognostic significance. *Pathol Res Pract* 2016; 212(9): 825-32.
26. Park D, Xiang AP, Mao FF i sur. Nestin is required for the proper self-renewal of neural stem cells. *Stem Cells* 2010; 28(12): 2162-71.
27. Peiper M. CD44s expression is associated with improved survival in soft tissue sarcoma. *Anticancer Res* 2004; 24(2C): 1053-6.
28. Mehlen P, Puisieux A. Metastasis: a question of life or death. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(6): 449-58.
29. Schulenburg A. Neoplastic stem cells: a novel therapeutic target in clinical oncology. *Cancer* 2006; 107(10): 2512-20.
30. Koev IG, Feodorova YN, Kazakova MH, Staykov DG, Kitov BD, Sarafian VS. Glioblastoma multiforme classified as mesenchymal subtype. *Folia Med* 2014; 56(3): 215-9.
31. Jun F, Hong J, Liu Q i sur. Epithelial membrane protein 3 regulates TGF- β signaling activation in CD44-high glioblastoma. *Oncotarget* 2017; 8(9): 14343-58.
32. Kalpathy-Cramer J, Chandra V, Da X i sur. Phase II study of tivozanib, an oral VEGFR inhibitor, in patients with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 2017; 131(3): 603-10.
33. Mihić J, Vučić M, Rotim K, Lugović-Mihić L. The role of CD44 immunohistochemical expression in glioblastoma. 24th Ljudevit Jurak International Symposium on Comparative Pathology. May 31st and June 1st, 2013, Abstract Book.
34. Egorova A, Subina A, Sokolov D, Selkov S, Baranov V, Kiselev A. CXCR4-targeted modular peptide carriers for efficient anti-VEGF siRNA delivery. *Int J Pharm* 2016; 515(1-2): 431-40.
35. Jahangiri A, Chen W, Yagnik G i sur. Obtaining the genetic fingerprint of resistance to 333 glioblastoma through a novel multigenerational xenograft model. *Neurosurgery* 2016; 63 Suppl 1: 197.

SUMMARY

THE ROLE OF ANGIOGENESIS AND EXPRESSION OF CD44 IN GLIOBLASTOMA

J. MIHIĆ, K. ROTIM, M. VUČIĆ¹, G. NOVAK-BILIĆ² and L. LUGOVIĆ MIHIĆ²

Sestre milosrdnice University Hospital Center, Clinical Department of Neurosurgery; ¹Ljudevit Jurak Clinical Department of Pathology and ²Clinical Department of Dermatovenereology, Allergology and Immunology Clinical Unit, Zagreb, Croatia

The aim of this study was to show the role of angiogenesis and CD44 in glioblastoma multiforme (glioblastoma). Some recent studies have demonstrated that CD44 expression in some tumors has a prognostic value, and there is some evidence that increased CD44 expression is linked to the less favorable prognosis in glioblastoma patients. It is known that CD44 is a widely distributed transmembrane cell-surface adhesion protein involved in many physiological and pathological processes (matrix adhesion, lymphocyte homing and activation, wound healing, growth promotion, cell survival and migration, tumor growth and metastasis, etc.). There are a number of potential mechanisms by which CD44 might promote malignancy [e.g., CD44 modulates factors that could allow a tumor to initiate a metastatic cascade (adhesiveness, motility, matrix degradation, proliferation, and cell survival)]. Specifically, CD44 binds to several extracellular matrix components (hyaluronic acid, collagen, fibronectin, osteopontin) that could facilitate adhesion and subsequent growth of CD44-expressing tumor cells at secondary sites. On the other hand, it was also found that lower CD44 expression might correlate with a greater likelihood of recurrence and consequently worse overall outcome, which is supported by the observation that patients with recurrent glioblastoma have better survival outcomes if their CD44 expression levels are higher. Thus, although higher levels of CD44 expression are seen in more severe tumors, lower CD44 levels could indicate that the malignant cells are more resistant to chemotherapeutic agents.

Key words: angiogenesis, CD44, glioblastoma, prognosis

PRIMJENA PERORALNIH HIPOGLIKEMIZANTNIH LIJEKOVA U KRONIČNOJ BUBREŽNOJ BOLESTI

KRISTINA BLASLOV, JELENA MARINKOVIĆ¹ i IVAN KRULJAC¹

Klinička bolnica Merkur i ¹Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Mladen Sekso, Zagreb, Hrvatska

Procjenjuje se da danas u svijetu oko 200 milijuna ljudi boluje od kronične bolesti bubrega (KBB). Najčešći uzrok nastanka KBB je šećerna bolest i njeni prateći komorbiditeti: povišeni krvni tlak te arterioskleroza. Dobra glukoregulacija može odgoditi nastanak KBB ili usporiti njegovu progresiju. U takvih se bolesnika često vrlo rano pribjegava prelasku na inzulinsku terapiju koja je učinkovita i sigurna, no dozu je potrebno redovito i adekvatno titrirati. Nasuprot tome, danas je na tržištu dostupan širok spektar peroralnih hipoglikemizantnih lijekova koji se mogu upotrebljavati u različitim stupnjevima KBB.

Ključne riječi: šećerna bolest, kronična bubrežna bolest, peroralni hipoglikemizantni lijekovi

Adresa za dopisivanje: Kristina Blaslov, dr. med.
Klinička bolnica Merkur
Zajčeva 19
Tel: +38512353897
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: kblaslov@gmail.com

Šećerna bolest je vodeći uzrok kronične bubrežne bolesti (KBB) diljem svijeta. Procjenjuje se da 20-30 % bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 (T2ŠB) ima određen stupanj oštećenja bubrega najčešće karakteriziran sniženjem glomerularne filtracije (GFR) <60 mL/min/1,73 m² (1). Kombinacija ŠB i KBB povezana je s povišenom incidencijom morbiditeta i mortaliteta uglavnom zbog značajnog povišenja kardiovaskularnog rizika (2).

Prema trenutno vazećim smjernicama procjena glukoregulacije u bolesnika s KBB te terminalnom bubrežnom bolešću čini se dva do četiri puta godišnje određivanjem vrijednosti glikoziranog hemoglobina A1c (HbA1c). Ciljane vrijednosti HbA1c za koje bi bilo dokazano da su povezane s najboljim ishodom liječenja bolesnika s KBB do danas nisu ustanovljene, te one stoga trebaju biti individualno prilagođene bolesniku uzimajući u obzir komorbiditete i dob te rizik od hipoglikemija s rizikom progresije mikrovaskularnih komplikacija bolesti (3). Ipak, u skladu sa Smjernicama KIDGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) vrijednost HbA1c od oko 7 % uzeta je kao arbitrarna, iako su njene prednosti i rizici neizvjesni (3,4). U svakom slučaju, progresija KBB prema terminalnom bubrežnom zatajenju u kontekstu liječenja ŠB je

veliki izazov u suvremenoj dijabetologiji. Smanjenjem GFR dolazi do promjena u signalnom putu inzulina i transporta glukoze, dok s druge strane nakupljanjem krajnjih produkata metabolizma i uremičnih toksina dolazi do povećanja inzulinske rezistencije (5-7). Stoga je primarni cilj ovog preglednog rada osvrnuti se na farmakološke mogućnosti liječenja ŠB u KBB i terminalnom stadiju bubrežne bolesti s posebnim osvrtom na peroralne hipoglikemizantne lijekove (OHL).

PERORALNI HIPOGLIKEMIZANTNI LIJEKOVI: TRENUTAČNO VAŽEĆE PREPORUKE

Iako je primjena inzulina u liječenju ŠB kod bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom dugo smatrana najsigurnijom te najučinkovitijom, u posljednje je vrijeme na tržištu dostupno nekoliko adekvatnih terapijskih riješenja u obliku OHL.

Metformin

Ako nema kontraindikacija za njegovu primjenu, metformin je terapija prvog izbora u liječenju tipa 2 ŠB (8). Osnovni mehanizam hipoglikemijskog učinka

metformina temelji se na inhibiciji glikogenolize i glukoneogeneze u jetri te pojačavanjem inzulinske osjetljivosti u perifernim tkivima. Metformin se izlučuje putem bubrega te je stoga njegova primjena u KBB ograničena, ali ne i kontraindicirana. Naime, najozbiljnija nuspojava primjene metformina u KBB je laktična acidoza, no učestalost njene pojavnosti od oko 5 slučajeva na 100 000 bolesnika-godina je uistinu rijetka (9). Istraživanja novijeg datuma ukazuje pak u prilog tome kako primjena metformina u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije daleko nadilazi rizik od mogućih nuspojava (10,11). Stoga trenutno važeće smjernice za liječenje ŠB Ujedinjenog kraljevstva, odnosno NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), dozvoljavaju primjenu metformina sve do GFR od 30 mL/min/1,73 m², dok je sa postupnom redukcijom doze potrebno započeti pri GFR od 45 mL/min/1,73 m² (12,13). Unatoč takvim preporukama zanimljivo je istaknuti kako eksperimentalna ispitivanja ukazuju na potencijalnu renoprotektivnu ulogu metformina snižavanjem razine oksidativnog stresa inhibicijom NADPH oksidaze, sniženjem 8-hidroksi-deoksiganizone (8-OhdG), biljega oštećenja deoksiribonukleinske kiseline (DNK) *in vivo* (14, 15).

Inzulinski sekretažni: sulfonilureja i meglitinidi

Oralni hipoglikemizantni lijekovi iz skupine sulfonilureja (SU) s tzv. beta-citotropnim učinkom, odnosno stimulacijom funkcionalnih β -stanica gušterače na lučenje inzulina spuštaju koncentraciju glikemije. U kontekstu mehanizma djelovanja ove skupine lijekova, njihova glavna nuspojava je pojava hipoglikemije i to osobito u bolesnika koji imaju neki od pridruženih rizika čimbenika: uznapredovalu dob, smanjeni unos ugljikohidrata, disfunkciju jetara te srčano popuštanje, a valja napomenuti i interakciju s drugim lijekovima: osobito beta blokatorima, salicilatima te varfarinom s obzirom da se vežu za proteine (albumine) u plazmi (16). Danas je na tržištu dostupno nekoliko takvih lijekova koje dijelimo u dvije skupine: SU prve generacije (acetoheksamid, klorpropamid, tolazamid i tolbutamid) koji su sve manje u kliničkoj upotrebi, SU druge generacije (glibenklamid, glimepirid, gliklazid, glikvidon) te SU treće generacije čiji je predstavnik glimepirid. Način na koji se metaboliziraju, njihova sposobnost vezanja za albumine te put izlučivanja determiniraju sigurnost i učinkovitost njihove primjene u bolesnika s KBB. Glikvidon se u jetri metabolizira u nekoliko inaktivnih komponenti pa je djelovanje lijeka neovisno o GFR, a njihova upotreba u bolesnika s KBB relativno sigurna bez potrebe za prilagođavanjem doze u odnosu na bolesnike bez KBB (17). Glibenklamid se metabolizira u jetri, a njegov parcijalno farmakološki aktivni metabolit 4-hidroksi-glibenklamid zadržava 15 % beta-citotropne aktivnosti glibenklamida te se izlučuje podjednako putem žuči i urina. Njegova

je primjena u bolesnika s GFR <60 mL/min/1,73 m² kontraindicirana (18). Glimepirid se pak metabolizira u dva supstrata od kojih je jedan metabolički aktivan odnosno zadržava hipoglikemizantno djelovanje. Kako se izlučuje putem bubrega, kod KBB dolazi do njegove akumulacije u organizmu. Iako je s obzirom na navedeno poželjno izbjegavati glimepirid u bolesnika s GFR <60 mL/min/1,73 m², u usporedbi s nekim drugim lijekovima iz skupine SU uzrokuje značajno manje hipoglikemijskih epizoda (19). Posljednji iz ove skupine OHL koji je važno spomenuti je gliklazid. Njegova primjena u KBB je također relativno sigurna s obzirom da se nakon metabolizma lijeka u jetri oslobađa inaktivni supstrat. Ipak, s obzirom da se taj s udjelom od 80 % eliminira iz organizma putem urina, u bolesnika s GFR <40 mL/min/1,73 m² bi valjalo izbjegavati (3,16).

Tablica 1.

Tablični prikaz OHL u kontekstu primjenjivosti i potrebe za redukcijom doze ovisno o GFR

SKUPINA LIJEKA	PRILAGODBA DOZE OVISNO O GFR
Metformin	Nije kontraindiciran ako je GFR ≥ 30 mL/min/1,73 m ²
Sulfonilureja:	
- glibenklamid	Izbjegavati ako je GFR ≤ 60 mL/min/1,73 m ²
- glimepirid	Bez ograničenja uz pažljivu titraciju doze
- gliklazid	Smanjiti dozu na polovicu ako je GFR ≤ 30 mL/min/1,73 m ² ; nije preporučljiva upotreba ako je GFR ≤ 15 mL/min/1,73 m ²
- glikvidon	Nije preporučljiva upotreba ako je GFR ≤ 15 mL/min/1,73 m ²
Inhibitori alfa glukozidaze	
- akarboza	Nije preporučljiva upotreba ako je GFR ≤ 35 mL/min/1,73 m ²
Tiazolidinedioni	
- pioglitazon	Nije potrebno prilagođavati dozu u KBB
Inhibitori dipeptidil peptidaze-IV	
- sitagliptin	Primijeniti punu dozu do GFR 50 mL/min/1,73 m ² ; polovicu dnevne doze ako je GFR 30-50 mL/min/1,73 m ² ; a četvrtinu dnevne doze ako je GFR ≤ 30 mL/min/1,73 m ²
- vildagliptin	Ne preporuča se upotreba pri GFR ≤ 60 mL/min/1,73 m ²
- saksagliptin	Primijeniti punu dozu do GFR 50 mL/min/1,73 m ² ; polovicu dnevne doze ako je GFR 30-50 mL/min/1,73 m ² ; a četvrtinu dnevne doze ako je GFR ≤ 30 mL/min/1,73 m ²
- alogliptin	Primijeniti polovicu dnevne doze ako je GFR 30-60 mL/min/1,73 m ² ; a četvrtinu dnevne doze ako je GFR ≤ 30 mL/min/1,73 m ²
- linagliptin	Nije potrebna prilagodba doze u KBB
Inhibitori natrij glukoza kotransportera 2	
- dapagliflozin	Preporuka je ne primjenjivati ako je GFR ≤ 60 mL/min/1,73 m ² , a svakako izostaviti iz terapije ako je GFR ≤ 45 mL/min/1,73 m ²
- empagliflozin	Ne preporuča se primjena ako je GFR ≤ 60 mL/min/1,73 m ²
- kanagliflozin	

Zaključno, gotovo svi pripadnici SU mogu se primjenjivati u stadiju 1 KBB (GFR 60-90 mL/min/1,73 m²), dok je u težim stadijima bolesti potreban oprez primarno zbog izbjegavanja hipoglikemijskih kriza koje u ove skupine bolesnika mogu biti teške te zahtijevati hospitalno liječenje. Naime, gotovo svi danas dostupni pripravci SU djeluju na tzv. „drugu“ fazu lučenja in-

zulina, odnosno onu koja ne ovisi o obroku te se hipoglikemije vrlo često dolazi do hiperstimulacije lučenja inzulina i kada je bolesnik natašte (20). Glikvidon je jedini predstavnik OHL iz skupine SU koji se bez značajnog rizika od hipoglikemija može upotrebljavati u bolesnika s KBB bez potrebe prilagođavanja doze uz redovito praćenje bubrežne funkcije. Ipak, u bolesnika s $\text{GFR} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, primjena ni jednog od pripadnika ove skupine OHL nije poželjna.

Meglitinidima nazivamo skupinu OHL koji djeluju na način sličan SU. Stimulacijom β stanica gušterače na lučenje inzulina, no za razliku od SU brzo se apsorbiraju te imaju kraće vrijeme farmakološkog djelovanja. Dok se aktivni metaboliti nateglinida izlučuju putem bubrega te je stoga kontraindiciran u $\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (21), repaglinid se može koristiti i u bolesnika sa $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ uz minimalan rizik od hipoglikemija za OHL ove skupine u odnosu na populaciju bez KBB (22,23). Dodatno, s obzirom da meglitinidi primarno djeluju na tzv. „prvu“, o obroku ovisnu fazu lučenja inzulina, uz pažljivo doziranje i adekvatnu prehranu, rizik od teških hipoglikemija je minimalan (20).

Inhibitori alfa-glukozidaze

Inhibitori alfa-glukozidaze svoj hipoglikemizantni učinak ostvaruju snižavanjem apsorpcije ugljikohidrata iz crijeva. Iako se akarboza metabolizira u jetri, a izlučuje u cijelosti putem gastrointestinalnog trakta zbog relativno skromnog učinka na glikemiju te nedostatka podataka o sigurnosti i učinkovitosti u bolesnika s KBB, njena upotreba u bolesnika sa stadijem IV i V KBB nije indicirana (24).

Tiazolidinedioni-glitazoni

Pioglitazon je tiazolidinedion koji svoj hipoglikemizantni učinak ostvaruje putem PPAR α receptora za koje ima visok afinitet i specifičnost vezanja. PPAR α receptor se nalazi na površini poprečno prugastih mišića, adipocita i masnog tkiva. Aktivacija ovog receptora modulira prepisivanje ciljanih gena koji u cilju sinteze proteina uključenih u regulaciju metabolizma masti, proteina i ugljikohidrata. Farmakokinetika pioglitazona ne razlikuje se u bolesnika s KBB u odnosu na zdravu populaciju čime bubrežna funkcija nije faktor ograničenja za primjenu ovog OHL. Ipak, tiazolidinedioni uzrokuju retenciju tekućine (25) što treba uzeti u obzir u ovoj specifičnoj populaciji.

Inhibitori dipeptidil peptidaze-IV

Inhibitori enzima dipeptidil peptidaze-IV (DPP-IV) sprječavaju razgradnju hormona inkretnskog sustava

čime omogućavaju postizanje glukoregulacije posrednom stimulacijom inzulinske sekrecije po podražaju na peroralni unos ugljikohidrata. Danas je na tržištu dostupno nekoliko inhibitora (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin i alogliptin) koji su unatoč istom farmakoterapijskom mehanizmu djelovanja strukturno heterogeni što ujedno određuje razliku u načinu metaboliziranja te putu izlučivanja iz organizma (26). Sitagliptin se u nepromijenjenom stanju izlučuje iz organizma. Puna doza od 100 mg/dan može se primjenjivati sve do GFR od $50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, a progresija KBB zahtijeva redukciju na 50 mg/dan kod GFR 30-50 mL/min/1,73 m^2 , odnosno na 25 mg/dan kod bolesnika s $\text{GFR} \leq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ili bolesnika na dijalizi (27). Vildagliptin se pak metabolizira gotovo isključivo u bubrezima, a oko 25 % nepromijenjenog oblika lijeka izluči se nepromijenjeno. Korekcija doze potrebna je pri klirensu $\leq 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ i to na 50 mg/dan (28-30), a daljnja progresija KBB u nedostatku jasnih i uzorkom zadovoljavajućih studija, kontraindicira ovaj inhibitor DPP-IV. Saksagliptin se isto tako u punoj dozi od 5 mg može primjenjivati do GFR od $50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, a iako se u potpunosti metabolizira u jetri te se putem bubrega izlučuju inaktivni metaboliti, pri GFR 30-50 mL/min/1,73 m^2 potrebna je redukcija doze na 2,5 mg/dan, a u bolesnika s $\text{GFR} \leq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ primjena saksagliptina nije dozvoljena (30). Alogliptin se, slično sitagliptinu, nepromijenjen iz organizma izlučuje urinom, a smanjenje doze potrebno je pri $\text{GFR} \leq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, i to na polovicu ukupne dnevne doze (sa 25 na 12,5 mg), a u bolesnika s $\text{GFR} \leq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ je dozvoljena primjena alogliptina u dozi 6,25 mg (31). Jedini inhibitor DPP-IV koji se u potpunosti izlučuje putem bilijarnog sustava te stoga ne zahtijeva prilagodbu doze u bolesnika s KBB ni u kojem stadiju je linagliptin (32).

Inhibitori SGLT-2

Inhibitori natrij-glukoza kotransportera-2 (*sodium-glucose cotransporter-2*, SGLT-2) su najnovija generacija peroralnih antidijabetika. Hipoglikemizantni učinak ostvaruju inhibicijom SGLT-2 kotransportera čime je onemogućena reapsorpcija glukoze u proksimalnim bubrežnim tubulima zbog čega se pojačava glukozurija, a snizuje koncentracija glukoze u plazmi. Upotreba ni jednog od OHL iz ove skupine nije dozvoljena kod $\text{GFR} \leq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (33, 34).

ZAKLJUČAK

Liječenje šećerne bolesti u bolesnika s KBB je kompleksna problematika koja zahtijeva iscrpan multidisciplinski pristup liječenju: ŠB s jedne strane pogoduje nastanku KBB ili je njen podležeći uzrok. Dodatno,

poremećaj u radu bubrega uzrokuje i značajne promjene u metabolizmu ugljikohidrata što otežava dobru glukoregulaciju. Ipak, ovim pregledom htjeli smo istaknuti kako postoji širok spektar OHL čija je upotreba u KBB dozvoljena, uključujući i bolesnike s terminalnom KBB (bolesnike na dijalizi). Zaključno, uz pažljivo doziranje u takvih se bolesnika mogu primijeniti svi derivati SU, potom meglitinidi, a potom i linagliptin.

L I T E R A T U R A

1. Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. *Diabetes Care* 2011;34(6):1329-36.
2. Grandfils N, Detournay B, Attali C i sur. Glucose lowering therapeutic strategies for type 2 diabetic patients with chronic kidney disease in primary care setting in France: a cross-sectional study. *Int J Endocrinol* 2013;2013:640632.
3. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 850.
4. KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:19.
5. Hager SR. Insulin resistance of uremia. *Am J Kidney Dis* 1989;14(4): 272-6.
6. Fliser D, Pacini G, Engelleiter R i sur. Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. *Kidney Int* 1998; 53(5): 1343-7.
7. Smith D, DeFronzo RA. Insulin resistance in uremia mediated by postbinding defects. *Kidney Int* 1982; 22(1): 54-62.
8. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care* 2017; 40(1): 64-5.
9. Game F. Novel hypoglycaemic agents: considerations in patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2014; 126(1): 14-8.
10. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB i sur. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) *Diabetes Care* 2012; 35(6): 1364-79.
11. Kajbaf F, Arnouts P, de Broe M, Lalau J-D. Metformin therapy and kidney disease: a review of guidelines and proposals for metformin withdrawal around the world. *Pharmacoevidenciol Drug Saf* 2013; 22(10): 1027-35.
12. Sibal L, Home PD. Management of type 2 diabetes: NICE guidelines. *Clin Med* 2009; 9(4): 353-7.
13. Wu N, Yu X, Greene M, Oderda G. Evaluation of the Prevalence of Chronic Kidney Disease and Rates of Oral Antidiabetic Prescribing in Accordance with Guidelines and Manufacturer Recommendations in Type 2 Diabetic Patients within a Long-Term Care Setting. *Int J Nephrol* 2014; 2014: 151706.
14. Kim J, Shon E, Kim C-S, Kim JS. Renal podocyte injury in a rat model of type 2 diabetes is prevented by metformin. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 210821.
15. Piwkowska A, Rogacka D, Jankowski M, Dominiczak MH, Stepinski JK, Angielski S. Metformin induces suppression of NAD(P)H oxidase activity in podocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 393(2): 268-73.
16. Zanchi A, Lehmann R, Philippe J. Antidiabetic drugs and kidney disease-recommendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetology. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13629.
17. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW i sur. Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014; 37(10): 2864-83.
18. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004; 17: 365.
19. Sampanis C. Management of hyperglycemia in patients with diabetes mellitus and chronic renal failure. *Hippokratia* 2008; 12 (1): 22-7.
20. Baretić M, Bralić Lang V. Kontrola glikemije kod oboljelih od šećerne bolesti oštećenjem bubrega-kako odabrati lijek? *Acta Med Croatica* 2016; 70: 269-74.
21. Inoue T, Shibahara N, Miyagawa K i sur. Pharmacokinetics of nateglinide and its metabolites in subjects with type 2 diabetes mellitus and renal failure. *Clin Nephrol* 2003; 60(2): 90-5.
22. Hasslacher C. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 886-91.
23. Abe M, Okada K, Soma M. Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: metabolism and clinical practice. *Curr Drug Metab* 2011; 12(1): 57-69.
24. Lubowsky ND, Siegel R, Pittas AG. Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(5): 865-79.
25. Williams ME, Garg R. Glycemic management in ESRD and earlier stages of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014; 63 (Suppl 2): 22-38.
26. Russo E, Penno G, Del Prato S. Managing diabetic patients with moderate or severe renal impairment using DPP-4 inhibitors: focus on vildagliptin. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; 6: 161-70.
27. Eligar VS, Bain SC. A review of sitagliptin with special emphasis on its use in moderate to severe renal impairment. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 893-903.
28. Russo E, Penno G, Del Prato S. Managing diabetic patients with moderate or severe renal impairment using DPP-4 inhibitors: focus on vildagliptin. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; 6: 161-70.
29. Scheen AJ. Pharmacokinetics and clinical use of incretin-based therapies in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet* 2015; 54(1): 1-21.

30. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren ML, Suchower L G-NI. Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(6): 523-32.

31. Scott LJ. Alogliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2010; 70(15): 2051-72.

32. von Eynatten M, Gong Y, Emser A, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin in type 2 diabetes subjects at high risk for renal and cardiovascular disease?: a pooled analysis of six

phase III clinical trials. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 60.

33. Freeman JS. Review of insulin-dependent and insulin-independent agents for treating patients with type 2 diabetes mellitus and potential role for sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Postgrad Med* 2013; 125(3): 214-26.

34. Yamout H, Perkovic V, Davies M *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and stage 3 nephropathy. *Am J Nephrol* 2014; 40(1): 64-74.

SUMMARY

THE USE OF ORAL HYPOGLYCEMIC AGENTS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

K. BLASLOV, J. MARINKOVIĆ¹ and I. KRULJAC¹

Merkur University Hospital and ¹Sestre milosrdnice University Hospital Center, Mladen Sekso Clinical Department of Endocrinology, Dermatovenereology, Allergology and Immunology Clinical Unit, Diabetes and Metabolic Diseases, Zagreb, Croatia

It is estimated that 200 million people suffer from chronic kidney disease (CKD) worldwide. Diabetes mellitus and associated disorders of hypertension and arteriosclerosis are the most common causes. Appropriate glucoregulation may postpone its onset and/or progression. Although insulin is the most commonly used antidiabetic agent in CKD patients, nowadays there is a wide spectrum of oral antidiabetic agents that can be used safely and effectively across different stages of CKD.

Key words: diabetes mellitus, chronic kidney disease, oral hypoglycemic agents

KOLIKA JE POUZDANOST DERMATOSKOPSKE INDIKACIJE ZA EKSCIZIJSKU BIOPSIJU?

HRVOJE TUCAKOVIĆ, IRIJANA RAJKOVIĆ, RADO ŽIC i ZLATKO VLAJČIĆ

Klinička bolnica Dubrava, Klinika za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju, Zagreb i Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, Hrvatska

Ekscizijska biopsija kožnih promjena sumnjivih na zloćudnost je zlatni standard u dijagnostici takvih promjena. Dermatološki klinički pregled je unaprijeđen dermatoskopijom kako bi se reducirao broj lezija klinički sumnjivih na zloćudnost za koje je potrebno kirurško liječenje i patohistološka verifikacija. U kirurškoj praksi se uočava velik broj zahvata kod kojih se dermatoskopska indikacija razlikuje od definitivnog patohistološkog nalaza. U ovoj studiji od 125 dermatoskopski suspektnih zloćudnih kožnih promjena (u 66 bolesnika) patohistološki su potvrđena tri bazocelularna karcinoma, dva planocelularna karcinoma i dva maligna melanoma. Rezultati pokazuju pozitivnu prognostičku vrijednost dermatoskopskog nalaza za sve malignitete od 5,6 %.

Ključne riječi: dermatoskopija, ekscizijska biopsija, pouzdanost

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Zlatko Vlajčić, prim., dr. med.
E-pošta: zvlajcic@kdb.hr

UVOD

Tri su najčešće zloćudne novotvorine kože: bazocelularni karcinom (BCC), planocelularni karcinom (PCC) i melanom (MM). Konačnu dijagnozu potvrđuje ekscizijska biopsija i patohistološka analiza promjena sumnjivih na zloćudnost (1). Prema literaturi, dodatak dermatoskopije klasičnom pregledu golim okom smanjio je broj promjena upućenih na ekscizijsku biopsiju za 42 % (2). Nadalje, dijagnostička pouzdanost dermatoskopije je za 49 % veća od kliničkog pregleda samostalno (3).

CILJ RADA

Cilj rada bio je odrediti pouzdanost, odnosno pozitivnu prognostičku vrijednost dermatoskopskog nalaza pri postavljanju indikacije za ekscizijsku biopsiju kožnih promjena sa sumnjom na zloćudnost usporedbom s konačnim patohistološkim nalazom.

MATERIJAL I METODE

Rađena je klasična presječna studija (*cross-section study*) koja uključuje 125 dermatoskopski suspek-

tnih kožnih promjena u 66 bolesnika koji su upućeni na ekscizijsku biopsiju kožnih promjena *in toto* zbog sumnje na zloćudnost. Iz studije su isključeni bolesnici bez dermatoskopskog nalaza kao i oni s drugim dijagnozama postavljenim dermatoskopski. U istraživanje su uključeni isključivo bolesnici upućeni od strane specijalista dermatovenerologije (primarne, sekundarne i tercijarne razine) s nalazom dermatoskopije slijedom kojeg je postavljena indikacija za kirurški zahvat. Zahvati su rađeni u razdoblju od šest mjeseci (prosinac 2013. godine do lipnja 2014. godine) od strane jednog operatera. Studija obuhvaća sve bolesnike jednog operatera u navedenom razdoblju koji su imali potrebnu dokumentaciju – nalaz dermatologa sa dermatoskopijom. Navedene promjene nisu razvrstane prema lokalizaciji na tijelu. Kako je u nekih bolesnika bilo indicirano više od jedne ekscizije, radilo se o ukupno 125 promjena. Ekscizije su rađene u lokalnoj infiltracijskoj anesteziji i ekscizat je proslijeđen na patohistološku analizu. Nalazi su naknadno prikupljeni i adekvatno obrađeni. Sve promjene su preoperacijski označene kao *kožne promjene kojima je dermatoskopski postavljena sumnja na zloćudnost* (bez podjele prema tipu zloćudne novotvorine na koju je postavljena sumnja) dok su izlazni rezultati podijeljeni u četiri skupine: MM, BCC, PCC i *ostale lezije*.

REZULTATI

Patohistološkom analizom je utvrđeno sljedeće: dva bolesnika su imala MM (svih ekscidiranih promjena), tri bolesnika su imala BCC (2,4 % svih ekscidiranih promjena), a dva bolesnika su imala PCC (1,6 % svih ekscidiranih promjena). Ukupno je 5,6 % promjena zloćudno prema patohistološkoj dijagnozi, što ukazuje na pozitivnu prediktivnu vrijednost učinjene dermatoskopije. Od te vrijednosti BCC i PCC zajedno čine 4 % što pokazuje veću pouzdanost dermatoskopije u prepoznavanju nemelanocitnih zloćudnih lezija (1).

RASPRAVA

Literaturni podatci, iz meta-analize rađene na 27 studija, pokazuju kako postotak patohistološki verificiranih melanoma nakon ekscizije lezija dermatoskopski suspektih na zloćudnost, ili pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) dermatoskopije kao dijagnostičke metode, iznosi 1,6 % do 60,8 % (s aritmetičkom sredinom 28,3%), dok je u ovom studiji ona 1,6 % (3).

U više radova je opisano kako uključivanje dermatoskopije u dermatološki nalaz ima veću dijagnostičku pouzdanost za zloćudne nemelanocitne tvorbe nego zloćudne melanocitne tvorbe što je potvrđeno ovim rezultatima (nemelanocitne zloćudne tvorbe 4 %, melanom 1,6 %) (3-5).

Kittler i sur. pokazuju da točnost dermatoskopskih pregleda varira ovisno o iskustvu liječnika toliko da pouzdanost dermatoskopije jednog neiskusnog specijalista odgovara samo kliničkom pregledu iskusnijeg kolege dermatologa (3). Ista studija ne zaključuje je li dermatoskopski pregled točnija metoda nego sam klinički pregled kao što to opisuje više autora (6,7).

Vrsta dermatoskopije kao uzrok različitih rezultata se isključuje na osnovi literaturnih dokaza o jednakoj pouzdanosti digitalne i analogne dermatoskopije (3,8).

Strani autori opisuju direktnu financijsku isplativost adekvatno učinjene dermatoskopije u dijagnostici spornih kožnih promjena i bolji omjer *cost-effectiveness* za svaku pojedinu leziju a što otvara prostor za daljnju diskusiju rezultata dobivenih ovim radom (9). Budući da je ovdje riječ o klasičnoj presječnoj studiji, a ne kohortnoj putem dermatološke ambulante, nedostatak je što ne možemo govoriti o specifičnosti i senzitivnosti dermatoskopskog kliničkog nalaza i dermatoskopije, jer ne postoji uvid u broj lažno negativnih bolesnika (10).

ZAKLJUČAK

Uočljivo je neslaganje između ove studije i pregleda strane literature. Usporedbom dobivenih rezultata se pokazuje kako je postotak lažno pozitivnih dermatoskopskih nalaza veći nego u radovima stranih autora. Ova studija daje prostor za daljnje rasprave o formiranju indikacija za ekscizijsku biopsiju kako bi se smanjilo skarificiranje bolesnika i trošak državnom zdravstvenom sustavu.

L I T E R A T U R A

1. Reszko A, Aasi SZ, Wilson LD i sur. Cancer of the skin. U: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9. izdanje, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, 1610-33.
2. Carli P, De Giorgi V, Chiarugi A i sur. Addition of dermoscopy to conventional naked-eye examination in melanoma screening: a randomized study. J Am Acad Dermatol 2004; 50: 683-9.
3. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. Lancet Oncol 2002; 3(3): 159-65.
4. Carli P, Mannone F, De Giorgi V, Nardini P, Chiarugi A, Giannotti B. The problem of false-positive diagnosis in melanoma screening: the impact of dermoscopy. Melanoma Res 2003; 13(2): 179-82.
5. Rosendahl C, Tschandl P, Cameron A, Kittler H. Diagnostic accuracy of dermoscopy for melanocytic and nonmelanocytic pigmented lesions. J Am Acad Dermatol 2011; 64(6): 1068-73.
6. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. Br J Dermatol 2008; 159(3): 669-76.
7. Carli P, De Giorgi V, Giannotti B. Dermoscopy as a second step in the diagnosis of doubtful pigmented skin lesions: how great is the risk of missing a melanoma? J Eur Acad Dermatol Venereol 2001; 15(1): 24-6.
8. Rajpara SM, Botello AP, Townend J, Ormerod AD. Systematic review of dermoscopy and digital dermoscopy/ artificial intelligence for the diagnosis of melanoma. Br J Dermatol 2009; 161(3): 591-604.
9. Koelink CJ, Vermeulen KM, Kollen BJ i sur. Diagnostic accuracy and cost-effectiveness of dermoscopy in primary care: a cluster randomized clinical trial. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014; 28(11): 1442-9.
10. Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Is Dermoscopy (Epiluminescence Microscopy) Useful for the Diagnosis of Melanoma? Results of a Meta-analysis Using Techniques Adapted to the Evaluation of Diagnostic Tests. Arch Dermatol 2001; 137(10): 1343-50.

SUMMARY

WHAT IS THE RELIABILITY OF DERMOSCOPIC INDICATION FOR EXCISIONAL BIOPSY?

H. TUCAKOVIĆ, I. RAJKOVIĆ, R. ŽIC and Z. VLAJČIĆ

*Dubrava University Hospital, Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Zagreb and Josip
Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, Croatia*

Excisional biopsy of skin lesions suspected of malignancy has been the gold standard as a diagnostic method. Dermatologic clinical examination has been updated by dermoscopic examination with the idea to reduce the number of clinically equivocal skin lesions needed to treat surgically with further histopathologic verification. In clinical practice, there is a considerable rate of false-positive indications made only by clinical examination or with dermoscopic examination in comparison with later histopathologic examination, putting the reliability of dermatologic examination in question. Consecutive patients (n=66) presenting with doubtful lesions (n=125) were considered for enrolment. The lesions were assessed by histopathology, which is considered as the reference standard. Dermatologic indication for skin lesions suspected of malignancy yielded a positive predictive value of 5.6%. There was a discrepancy between our results and the values reported from other studies.

Key words: excisional biopsy, dermoscopy

UPUTE AUTORIMA

Časopis ACTA MEDICA CROATICA objavljuje uvodnike, izvorne radove, smjernice, preglede, klinička zapažanja, osvrte, prikaze bolesnika, pisma uredništvu i prikaze knjiga na hrvatskom i engleskom jeziku. Osim redovitih brojeva časopis objavljuje tematske i dodatne brojeve (posvećene kongresima i simpozijima). Dodatne brojeve časopisa uređuje gost-urednik u skladu s uputama časopisa Acta Medica Croatica. Upute autorima u skladu su s općim zahtjevima za rukopise dogovorenim na International Committee of Medical Journal Editors dostupnim na www.icmje.org

Prijava rukopisa

Rukopis i popratno pismo šalju se u elektroničkom obliku, isključivo e-poštom na adresu actamedicacroatica@amzh.hr. Priloge koji se šalju treba označiti prezimenom prvog autora uz dodatak što prilog sadrži (npr. Horvati-pismo; Horvat-rad; Horvat-slike; Horvat-tablice; Horvat-literatura). Rukopisi koji ne udovoljavaju tehničkim zahtjevima oblikovanja biti će vraćeni autoru na doradu bez razmatranja sadržaja.

Popratno pismo

Popratno pismo mora sadržavati puni naziv članka, popis i potpisanu izjavu svih autora da se radi o originalnom radu koji do danas nije objavljen, kao i da se slažu s njegovim sadržajem i da nisu u sukobu interesa. Nadalje, potrebno je navesti podatke o autoru za kontakt (ime i prezime, titule, naziv i punu adresu ustanove u kojoj radi i e-poštansku adresu).

Oblikovanje rukopisa

Članci i svi prilozi dostavljaju se na hrvatskom ili engleskom jeziku u elektroničkom obliku (Word for Windows) pisan oblikom slova Times New Roman veličine 11 točkica. Rad ne bi trebao imati više od 15 stranica, tipkanih 1,5 preredom te rubom širine 2,5 cm sa svih strana. Smije imati do ukupno 10 slika i/ili tablica i do 50 navoda iz literature. Svaki rukopis izvornog rada mora sadržavati sljedeće sastavnice: naslovnu stranicu, proširene strukturirane sažetke na hrvatskom i engleskom jeziku, organizacijske sastavnice ovisno o vrsti znanstvenoga članka, priloge (slike i tablice) i popis literature. Prošireni strukturirani sažetak (naslov rada, autori, naziv i adresu ustanove, cilj, metode, rezultati, rasprava i zaključak) koji smije sadržavati do 600 riječi, treba napisati na engleskom jeziku ako je rad napisan na hrvatskom odnosno na hrvatskom ako je rad napisan na engleskom jeziku. Naslovna stranica sadrži: puni naslov rada, puna imena i prezimena svih autora (bez titula) nazive ustanova autora i do 6 ključnih riječi bitnih za brzu identifikaciju i klasifikaciju sadržaja rada. Izvorni radovi sadrže: uvod, cilj rada, metode rada, rezultate, raspravu, zaključke i literaturu. Uvod je kratak i jasan prikaz problema, cilj sadrži kratak opis svrhe istraživanja. Metode se prikazuju tako da čitatelju omoguće ponavljanje opisana istraživanja. Poznate se metode ne opisuju, nego se navode izvorni literaturni podaci. Ako se navode lijekovi, rabe se njihova generička imena (u zagradi se može navesti njihovo tvorničko ime). Rezultate treba prikazati jasno i logički, a njihovu značajnost dokazati odgovarajućim statističkim metodama. U raspravi se tumače dobiveni rezultati i uspoređuju s postojećim spoznajama na tom području. Zaključci moraju odgovoriti postavljenom cilju rada. Popis literature počinje na zasebnoj stranici s rednim brojevima prema redoslijedu kojim se citat pojavljuje u tekstu. Literatura se citira prema dogovoru postignutom u Vancouveru, a za naslove časopisa treba rabiti kraticu navedenu u Index medicus. Na posebnoj stranici prilaže se popis tablica s rednim brojem i naslovom te popratnim objašnjenjima ispod tablice kao i popis slika s rednim brojem i naslovom te popratnim opisom ili legendom ispod slike. Tablice moraju imati redni broj koji ih povezuje s tekстом i naslov. Prikazuju se posebno u svojoj datoteci u izvornom obliku i PDF formatu. Slike moraju imati redni broj koji ih povezuje s tekстом i ime

prvog autora rada. Prikazuju se zasebno u svojoj datoteci u JPEG ili TIF formatu razlučivosti ne manje od 300 dpi.

Upute za pisanje popisa literature

Članak u časopisu (navedite sve autore ako ih je 5 ili manje, ako ih je više, navedite prva 3 i dodajte: i sur.: Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. Acta Med Croatica 2000; 53: 151-5.

Suplement časopisa

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica 2001; 55 (Supl. 1): 47-9.

Knjige i monografije

Guluyer AY, ur. Health indicators. An international study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

Poglavlje u knjizi

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

Disertacija ili magistarski rad

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1987, str. 127.

Članak sa znanstvenog skupa

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. U: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG (ur.). Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer, 2002; 182-91.

Članak objavljen u online znanstvenom časopisu

Terauchi Y, Takamoto I, Kubota N. Glucokinase and IRS-2 are required for compensatory beta cell hyperplasia in response to high-fat diet-induced insulin resistance. J Clin Invest [Internet]. 2007;117. [cited 2007 Aug 12]. Available from: <http://www.jci.org/cgi/content/full/117/1/246>

Internetska stranica

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc. c2000-01 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Baza podataka na internetu

Who's Certified [Internet]. Evanston (IL): The American Board of Medical Specialists. c2000 [cited 2001 Mart 8]. Available from: <http://www.abms.org/newsearch.asp>

Softver (program)

Epi Info [kompjutorski program]. Verzija 6. Atlanta, GA. Center for Disease Control and Prevention, 1994.

Opće napomene

Autori rada mogu predložiti do 4 recenzenta s ekspertnim znanjem o tematici rada, a konačna odluka o izboru ovisi o uredničkom odboru. Svaki rad mora proći najmanje dvostruku anonimnu recenziju. Ako recenzenti predlažu određene promjene ili dopune rada, nepotpisana kopija recenzije dostavlja se autoru za kontakt radi konačne odluke o doradi teksta. Autor za kontakt dobiva probni otisak prihvaćenog rada na korekturu. Uredništvo ne mora radove objavljivati onim redom kojim pristižu. Ako tiskanje rada zahtijeva veće troškove od uobičajenih Uredništvo časopisa može zatražiti od autora da sudjeluje u njihovom pokrivanju. Sadržaj Acta Medica Croatica može se reproducirati uz navod "preuzeto iz Acta Medica Croatica"

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Acta Medica Croatica publishes editorials, original research articles, guidelines, reviews, clinical observations, case reports, letters to the Editor, and book reviews, written in Croatian or English language. Besides regular issues, the journal publishes topical issues and supplements (related to congresses and symposia). Journal supplements are edited by guest editors, in line with the journal Instructions to Authors. Instructions to Authors are consistent with general requirements for manuscripts, agreed upon by the International Committee of Medical Journal Editors, available at www.icmje.org.

Manuscript submission

The manuscript and cover letter should be submitted in e-form, exclusively by e-mail, to the following e-address: actamedicacroatica@amzh.hr. Attachments should be identified by first author's name and description (e.g., Horvat-letter; Horvat-manuscript; Horvat-figures; Horvat-tables). Manuscripts that do not meet technical requirements will be returned to the author without considering its contents.

Cover letter

Cover letter should contain title of the manuscript, list and signed statement of all authors that the manuscript has not been published or submitted for publishing elsewhere, a statement that they have read the manuscript and approved its contents, and a statement that there is no conflict of interest. Data on the corresponding author should be provided including first and last name, degree, affiliation name and postal address, and e-address.

Preparation of manuscript

Manuscripts and all attachments are submitted in Croatian or English language in e-form (Word for Windows), font Times New Roman, font size 11, not more than 15 pages, 1.5 line spacing, with 2.5 cm left, right, top and bottom margins. The number of figures and/or tables is limited to 10 and the list of references to 50. The manuscript should be divided into the following sections: title page, summary in Croatian and English language, organizational sections depending on the type of manuscript, attachments (figures and tables), and list of references. If the paper is written in Croatian language, the extended structured summary (containing title of manuscript, author names, affiliation name and address, objective, methods, results, discussion and conclusion) of not more than 600 words should be written in English language, and *vice versa*. Title page: full title of the manuscript, first and last names of all authors (no degrees), names of all authors' affiliations, and up to 6 key words for fast identification and classification of the paper. Original research articles: introduction, aim, methods, results, discussion, conclusion and references. The introduction section briefly presents the problem of the study; the aim section gives short description of the study purpose. Methods should be so presented to enable reproducibility of the research described; widely known methods are not described but referred to by respective reference number. Generic names of drugs should be used (trade names can be written in parentheses with first letter capitalized). Results should be presented clearly and logically, and their significance demonstrated by appropriate statistical methods. In discussion section, the results obtained are presented and compared with current state-of-the-art in the field. Conclusions should be so structured to correspond to the study objective set above. The list of references should begin on a separate page and numbered in the order of their first citation in the text. References are cited according to the Vancouver style, with journal abbreviations as stated in Index Medicus. The list of tables with their numbers, titles and possible legend below tables, and the list of figures with their numbers, captions and possible legend below figures should be written on a separate page. Tables should be numbered consecutively and entitled;

figures are written each on a separate page and in PDF format. Figures should be numbered consecutively and marked with the first author's name; figures are presented in JPEG or TIF format, resolution no less than 300 dpi.

References – examples

Journal article (list all authors if there are 5 or less; list the first 3 authors and add et al. if there are 6 or more authors): Smerdelj M, Pečina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. *Acta Med Croatica*. 2000;53:151-5.

Journal supplement

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. *Acta Med Croatica*. 2001;55 (Suppl 1):47-9. (in Croatian)

Books and monographs

Guluyer AY, editor. *Health Indicators. An International Study for the European Science Foundation*. Oxford: M. Robertson, 1983.

Chapter in a book

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA, editor. *Pathologic Physiology: Mechanism of Disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1974;457-72.

Doctoral dissertation or MS thesis

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive. Doctoral dissertation. Zagreb: School of Medicine, 1987; p. 127. (in Croatian)

Conference paper

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic Programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming*; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer, 2002;182-91.

Article in online journal

Terauchi Y, Takamoto I, Kubota N. Glucokinase and IRS-2 are required for compensatory beta cell hyperplasia in response to high-fat diet-induced insulin resistance. *J Clin Invest* [Internet]. 2007;117. [cited 2007 Aug 12]. Available from: <http://www.jci.org/cgi/content/full/117/1/246>

Web site

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc. c2000-01 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Database on the Internet

Who's Certified [Internet]. Evanston, IL: The American Board of Medical Specialists. c2000 [cited 2001 Mar 8]. Available from: <http://www.abms.org/newsearch.asp>

Software

Epi Info [computer program]. Version 6. Atlanta, GA: Center for Disease Control and Prevention, 1994.

General notes

Authors can suggest up to 4 reviewers with expert knowledge in the field of manuscript, however, final decision on the reviewers is on the Editorial Board. Each manuscript should undergo at least double anonymous peer reviewing. If reviewers suggest modifications or amendments to the manuscript, unsigned copy of the review is sent to the corresponding author for final decision on the manuscript revision. Corresponding author will receive page-proof version for approval. Editorial Board is not obliged to publish papers in the order of their receipt. If printing of a paper requires higher than usual expenses, Editorial Board can ask the authors to participate in the cost. The contents of *Acta Medica Croatica* can be reproduced with a note "taken from *Acta Medica Croatica*".

acta medica croatica

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

Acta Med. Croatica • Vol. 71 No. 3 • pp 149-220 • Zagreb, September 2017.

Table of Contents

- Leading Article**
- 151 Self-reported medication adherence correlates with phosphate levels, residual diuresis and nutritional status in hemodialysis patients: an international multicenter study**
L. Katalinić, N. Bašić-Jukić, H. Resić, B. Vujičić, B. Kudumija, M. Ratković, L. Jerin, V. Prelević, D. Radunović, B. Krtalić, T. Knežević, M. Kocman, S. Rački
- Original Papers**
- 157 Improvement in the management of rare diseases in Croatia based on the protocol for hereditary angioedema**
I. Karadža-Lapić, M. Rijavec, K. Kralik, A. Đanić Hadžibegović, S. Dalin, I. Prkačin, J. Jović Zlatović, M. Košnik, M. Odak, D. Cikojević
- 163 Efficiency of Ishihara pseudoisochromatic plates as a method of color vision testing in children with special needs: a cross-sectional study**
V. Rogošić, M. Lešin, K. Bućan, J. Marinović, L. Vanjaka Rogošić, M. Titlić
- 169 Electrolyte and acid-base disturbances in critically ill neonates**
D. Hadžić, N. Mladina, Dž. Softić, D. Softić
- 177 Contraception use and sexual behavior among male students in Bosnia and Herzegovina**
A. Hadžimehmedović, A. Balić, D. Balić, A. Tulumović
- 183 Incidence and mortality rates of colorectal cancer in the Bjelovar County 2000-2010**
D. Diklić, I. Ceronja
- 193 The importance of allergens in the Bjelovar area**
I. Stašević, S. Štivan, Z. Puharić, M. Žulec
- Reviews**
- 201 The role of angiogenesis and expression of CD44 in glioblastoma**
J. Mihić, K. Rotim, M. Vučić, G. Novak-Bilić, L. Lugović-Mihić
- 209 The use of oral hypoglycemic agents in chronic kidney disease**
K. Blaslov, J. Marinković, I. Kruljac
- Short Communication**
- 215 What is the reliability of dermoscopic indication for excisional biopsy?**
H. Tucaković, I. Rajković, R. Žic, Z. Vlajčić
- 220 Notes for Contributors**

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
Acta Med. Croatica • Vol. 71 Br. 3 • str. 149-220 • Zagreb, rujan 2017.

Sadržaj

Uvodnik

- 151 Samoprocijenjena suradljivost bolesnika korelira sa serumskim fosforom, ostatnom diurezom i statusom uhranjenosti bolesnika na hemodijalizi: međunarodno, multicentrično istraživanje (na engl.)**
L. Katalinić, N. Bašić-Jukić, H. Resić, B. Vujičić, B. Kudumija, M. Ratković, L. Jerin, V. Prelević, D. Radunović, B. Krtalić, T. Knežević, M. Kocman, S. Rački

Izvorni radovi

- 157 Poboljšavanje zbrinjavanja bolesnika s rijetkim bolestima u Hrvatskoj temeljeno na protokolu za hereditarni angioedem (na engl.)**
Lj. Karadža-Lapić, M. Rijavec, K. Kralik, A. Danić Hadžibegović, S. Delin, I. Prkačin, J. Jović Zlatović, M. Košnik, M. Odak, D. Cikojević
- 163 Učinkovitost pseudoizokromatskih tablica po Ishihari kao metodi ispitivanja kolornog vida u djece s posebnim potrebama: presječna studija**
V. Rogošić, M. Lešin, K. Bućan, J. Marinović, L. Vanjaka Rogošić, M. Titlić
- 169 Elektrolitni i acidobazni poremećaji u bolesne novorođenčadi**
D. Hadžić, N. Mladina, Dž. Softić, D. Softić
- 177 Korištenje kontracepcije i spolno ponašanje studenata u Bosni i Hercegovini (na engl.)**
A. Hadžimehmedović, A. Balić, D. Balić, A. Tulumović
- 183 Stope pojavnosti i smrtnosti od raka debelog crijeva i rektuma u Bjelovarsko-bilogorskoj županiji 2000.-2010.**
D. Diklić, I. Ceronja

- 193 Značenje alergena na području Grada Bjelovara**
I. Stašević, S. Štivan, Z. Puharić, M. Žulec

Pregledi

- 201 Značenje angiogeneze i ekspresije CD44 u glioblastomu**
J. Mihić, K. Rotim, M. Vučić, G. Novak-Bilić, L. Lugović-Mihić
- 209 Primjena peroralnih hipoglikemizantnih lijekova u kroničnoj bubrežnoj bolesti**
K. Blaslov, J. Marinković, I. Kruljac

Kratki osvrti

- 215 Kolika je pouzdanost dermatoskopske indikacije za ekscizijsku biopsiju?**
H. Tucaković, I. Rajković, R. Žic, Z. Vlajčić

- 219 Upute autorima**